

Клинический случай лечения метастатического люминального рака молочной железы

А.Ф. Насретдинов¹, А.В. Султанбаев^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ш.И. Мусин^{1,2}, Н.И. Султанбаева¹, А.А. Измаилов^{1,2}, Р.Т. Аюпов¹

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Современные возможности гормонотерапии открывают для пациента перспективу длительного, комфортного и сравнительно малотоксичного лечения. Долгое время наличие висцеральных метастазов побуждало онкологов отказываться от гормонотерапии в пользу цитостатических средств. В настоящее время даже при наличии висцеральных метастазов клиническими рекомендациями допускается гормональная терапия в условиях отсутствия висцерального криза. В частности, препаратами, позволившими значительно улучшить результаты гормонотерапии, стали так называемые CDK 4/6 ингибиторы, представленные на российском рынке палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Каждый из них продемонстрировал свою эффективность в клинических исследованиях. Более того, часты случаи, демонстрирующие преимущества указанной терапии в реальной клинической практике. В статье представлен клинический случай лечения распространенного гормоночувствительного рака молочной железы. Продemonстрирована эффективность лечения CDK 4/6 ингибиторами, проведен сравнительный анализ с данными, полученными в ходе клинических исследований, а также разбор тактики лечения цитомегаловирусной инфекции роговицы на фоне терапии рибоциклибом.

Ключевые слова: клинический случай, люминальный рак молочной железы, CDK 4/6 ингибиторы, рибоциклиб, цитомегаловирусный кератит

Для цитирования: Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Измаилов А.А., Аюпов Р.Т. Клинический случай лечения метастатического люминального рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2021;(20):160–166. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-160-166>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of the treatment of metastatic luminal breast cancer

Ainur F. Nasretdinov¹, Alexander V. Sultanbaev^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Shamil I. Musin^{1,2}, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Adel A. Izmailov^{1,2}, Rustem T. Ayupov¹

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia

Abstract

Hormone therapy currently open up the prospect of long-term, comfortable and relatively low-toxic treatment for patients with hormone receptor – positive advanced breast cancer. For a long time, the presence of visceral metastases prompted oncologists to abandon hormone therapy in favor of cytostatic agents. Now days, even in the presence of visceral metastases, clinical guidelines allow use of modern hormonal therapy in the absence of a visceral crisis. In particular, the so-called CDK 4/6 inhibitors, presented on the Russian market by drugs: palbociclib, ribociclib and abemacyclic, became the drugs that significantly improved the results of hormone therapy. Each of them has demonstrated its effectiveness in clinical trials; moreover, there are lots of clinical cases demonstrating the benefits of this therapy in real clinical practice. The article presents a clinical case of treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer. The effectiveness of treatment with CDK 4/6 inhibitors has been demonstrated, a comparatively analysed with the data obtained in the course of clinical trials. The analysis of the tactics of treatment of cytomegalovirus infection of the cornea during therapy with ribociclib was carried out.

Keywords: clinical case, luminal breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, ribociclib, cytomegalovirus keratitis

For citation: Nasretdinov A.F., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaeva N.I., Izmailov A.A., Ayupov R.T. Clinical case of the treatment of metastatic luminal breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):160–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-160-166>.

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

ВВЕДЕНИЕ

К сожалению, в начале XXI в. российские онкологи не располагали большими возможностями гормональной терапии распространенного рака молочной железы. Зачастую все назначения сводились к тамоксифену или ингибиторам ароматазы в комбинации с гозерелином и даже к последовательному применению тамоксифена и ингибиторов ароматазы в случае прогрессирования опухоли на фоне терапии тамоксифеном [1, 2]. Возможности онкологов расширил препарат эксеместан, при помощи которого пытались преодолеть резистентность к тамоксифену, что, по некоторым сообщениям, оказалось вполне возможным: в работе D. Clemett и H.M. Lamb эксеместан показал улучшение выживаемости и ответа на противоопухолевую терапию после прогрессирования на тамоксифене [3].

Кроме того, появившийся позже в рекомендациях mTOR-ингибитор (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина у млекопитающих) эверолимус смог улучшить показатели выживаемости в комбинации с гормонотерапией: комбинация эверолимуса + эксеместана увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) в сравнении с эксеместаном до 6,9 мес. против 2,8 соответственно (отношение рисков (ОР) 0,43; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,35–0,54; $p < 0,001$), а комбинация эверолимуса + тамоксифена в сравнении с тамоксифеном после прогрессирования на ингибиторах ароматазы – до 8,6 мес. против 4,5 мес. на тамоксифене ($p = 0,002$) [4].

Появившийся чуть позже в рутинной практике препарат фулвестрант в монорежиме показал эффективность как в первой линии терапии распространенного гормонопозитивного (ГР+) рака молочной железы (медиана ВБП – 16,6 мес. (95% ДИ: 13,83–20,99) против 13,8 мес. (11,99–16,59) в группе анастрозола [5], так и после прогрессирования на тамоксифене (медиана времени до прогрессирования (ВДП) – 5,4 мес. на фулвестранте и 3,4 мес. – на анастрозоле (ОР 0,92; 95% ДИ: 0,74–1,14; $p = 0,43$)) [6]. В работе S. Chia et al. в исследовании EFECT у пациенток после прогрессирования на нестероидных ингибиторах ароматазы фулвестрант и эксеместан продемонстрировали сходные результаты: медиана ВДП составила 3,7 мес. в обеих группах (ОР 0,963; 95% ДИ: 0,819–1,133; $p = 0,6531$) [7].

Открытие механизмов клеточной прогрессии за счет фосфорилирования белка ретинобластомы, в котором участвуют циклин-зависимые киназы 4/6 (CDK 4/6), привело к появлению нового типа таргетных препаратов – ингибиторов CDK 4/6 [8].

Используемые в настоящее время палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб применяют совместно с гормонотерапией, что привело к улучшению таргетных показателей выживаемости: добавление палбоциклиба к фулвестранту позволило улучшить ВБП по сравнению с фулвестрантом после прогрессирования на стандартной гормонотерапии – 9,5 против 4,6 мес. (ОР 0,46, 95% ДИ: 0,36–0,59, $p < 0,0001$) [9], а ВБП палбоциклиба в комбинации

с летрозолом в первой линии терапии метастатического рака молочной железы оказалась выше ВБП при монотерапии летрозолом – 24,8 против 14,5 мес. (ОР 0,58; 95% ДИ: 0,46–0,72; $p < 0,001$) [10]; медиана ВБП летрозолола с рибоциклибом была больше медианы ВБП летрозолола в монорежиме при лечении распространенного ГР+ рака молочной железы у женщин в постменопаузе (ОР 0,568; 95% ДИ: 0,457–0,704; log-rank $p = 9,63 \times 10^{-8}$) [11]. Добавление рибоциклиба к фулвестранту также позволило улучшить результаты противоопухолевой терапии: медиана ВБП – 20,5 мес. в группе фулвестранта с рибоциклибом против 12,8 мес. фулвестранта в монорежиме у пациенток в постменопаузе (ОР 0,577; 95% ДИ: 0,480–0,732; $p < 0,001$) [12]. Наконец, добавление абемациклиба к гормонотерапии увеличило показатели ВБП по сравнению со стандартной терапией анастрозолом или летрозолом: медиана в первой группе не достигнута против 14,7 мес. в группе стандартной терапии (ОР 0,54; 95% ДИ: 0,41–0,72; $p = 0,000021$).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., 1984 г., больна с 2012 г., когда была обнаружена опухоль в левой молочной железе. Установлена стадия 2a T2N0M0. По поводу опухоли выполнена резекция левой молочной железы. Гистологически опухоль представляла собой слизистую карциному молочной железы. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ): Er++ PR–Her2/neu++, SISH-амплификация гена отсутствует. Проведена лучевая терапия в послеоперационном режиме, назначена адъювантная гормонотерапия тамоксифеном 20 мг в сутки в течение 5 лет совместно с гозерелином 3,6 мг 1 раз в 28 дней.

В декабре 2016 г. пациентка начала отмечать рост опухоли на шее слева, появился усиливающийся кашель. В апреле 2017 г. при обращении к маммологу выполнена пункция лимфоузла левой надключичной области, цитологически – метастаз аденокарциномы (апрель 2017 г.). Компьютерная томография (КТ) в апреле 2017 г. указала на поражение левых надключичных лимфоузлов, плевры, очаговое поражение легких, интерстициальные изменения легких по типу лимфогенного канцероматоза, очаг в мягких тканях передней грудной стенки с прорастанием в грудные мышцы и распространением в средостение, с деструкцией края грудины и передних пластинок 1-го, 2-го ребер.

С апреля по июнь 2017 г. проведено 4 курса химиотерапии по схеме: доксорубин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² 1 раз в 21 день. КТ-контроль от июля 2017 г.: регресс метастазов в надключичных лимфоузлах, легких, стабильно по плевре и в мягких тканях передней грудной стенки. Пациентка отмечает уменьшение беспокоящего ее кашля.

С августа 2017 г. терапия продолжена в следующем режиме: паклитаксел 80 мг/м² еженедельно, гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Контрольная КТ в сентябре 2017 г.: надключичные лимфоузлы не визуализируются, регресс очагов в легких до мелких единичных, регресс метаста-

зов по плевре, регресс мягкотканной структуры передней грудной стенки. Терапия паклитакселом продолжена. КТ в ноябре 2017 г.: стабилизация.

По завершении 16 введений паклитаксела в декабре 2017 г. проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ): на фоне фиброза в правом легком единичный очаг 5 мм, очагов по плевре не выявлено, в грудине и передних пластинках 1-го, 2-го ребер – участки деструкции и склеротической перестройки. Очагов повышенного метаболизма не обнаружено. Субъективных симптомов болезни на момент окончания химиотерапии нет.

С января 2018 г. пациентка переведена на поддерживающую терапию: анастрозол 1 мг в день, гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней, золедроновая кислота 4 мг 1 раз в 28 дней.

ПЭТ-КТ в сентябре 2018 г.: данных о наличии метастазов и рецидива не получено, неспецифическая средостенная лимфаденопатия, склероз в рукоятке грудины и передних пластинках 1-го, 2-го ребер.

ПЭТ-КТ в апреле 2019 г. (рис. 1): появление двух активных подмышечных лимфоузлов до 6 мм Sm 1,4, в переднем отрезке 2-го ребра появилась активность Sm 3,2. Расценено как стабилизация заболевания.

ПЭТ-КТ в октябре 2019 г. (рис. 2): прогрессии не отмечено. Продолжена гормонотерапия.

В январе 2020 г. по данным ПЭТ отмечен рост активности метастазов в рукоятке грудины, подмышечных лимфоузлах слева (5 мм), медиастинальных лимфоузлах. Продолжена гормонотерапия ввиду отсутствия симптомов болезни и хорошего самочувствия пациентки.

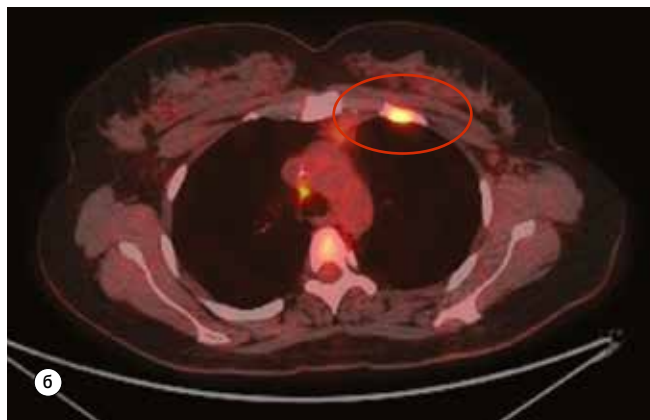
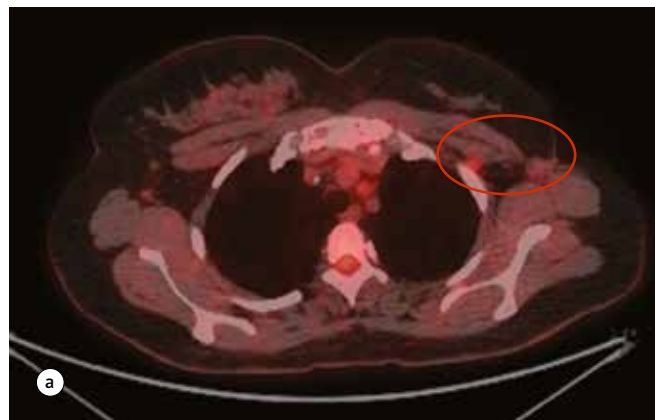
В апреле 2020 г. больная отметила нарастающий дискомфорт в грудной клетке и в области пораженных лимфоузлов, а по данным КТ отмечены метастазы во внутригрудные лимфоузлы 16 и 17 мм и в левой подмышечной области 12 мм:

■ внутригрудные лимфоузлы единичные, измененной структуры, с неровными контурами: справа паратрахеальный 16 x 16 мм, бифуркационный 17 x 14 мм. В левой подмышечной области лимфоузлы (пекторальные, подмышечные) измененной структуры, округлой формы, размером до 12 x 11 мм. В рукоятке грудины, в передних отрезках 1-го, 2-го ребер слева зоны неоднородной структуры с чередованием участков деструкции и склероза, с нечеткими неровными контурами.

ПЭТ-КТ в апреле 2020 г. (рис. 3): нарастание метаболической активности во всех ранее отмеченных очагах, появление метастазов в парастернальном лимфоузле.

● **Рисунок 1.** Позитронно-эмиссионная томография от апреля 2019 г.

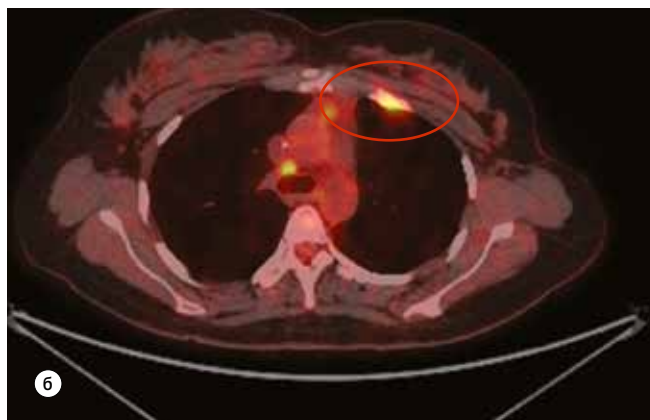
● **Figure 1.** Positron emission tomography scan from April 2019



а – отмечены пораженные лимфоузлы в левой подмышечной области; б – очаг в переднем отрезке 2-го ребра слева
a – affected lymph nodes in the left axillary region are marked; b – focus in the anterior segment of the 2nd left rib

● **Рисунок 2.** Позитронно-эмиссионная томография от октября 2019 г.

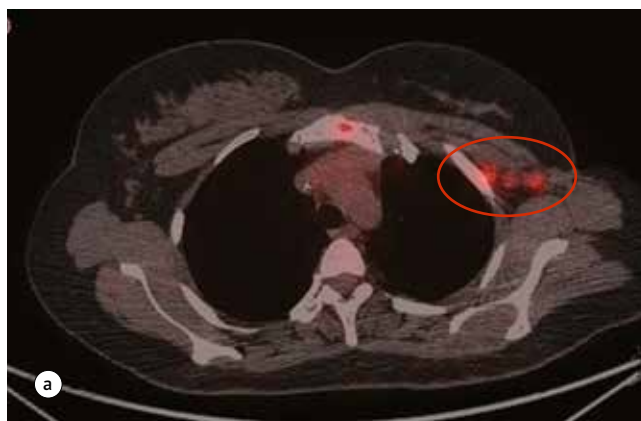
● **Figure 2.** Positron emission tomography scan from October 2019.



а – отмечены пораженные лимфоузлы в левой подмышечной области; б – очаг в переднем отрезке 2-го ребра слева
a – affected lymph nodes in the left axillary region are marked; b – focus in the anterior segment of the 2nd left rib

● **Рисунок 3.** Позитронно-эмиссионная томография от апреля 2020 г.

● **Figure 3.** Positron emission tomography scan from April 2020



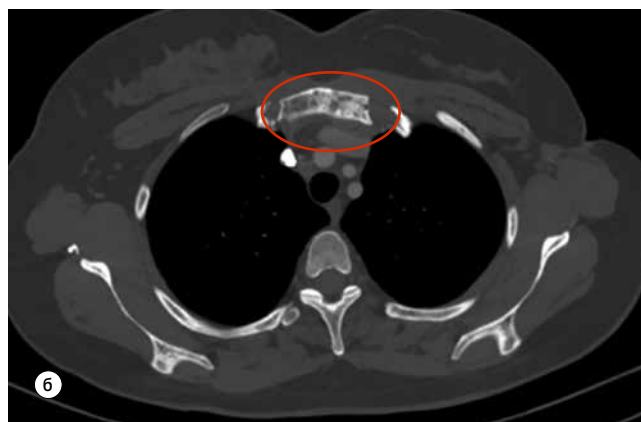
а – отмечены пораженные лимфоузлы в левой подмышечной области; б – очаг в переднем отрезке 2-го ребра слева; в – пораженные паратрахеальные лимфоузлы
a – affected lymph nodes in the left axillary region are marked; b – focus in the anterior aspect of the 2nd left rib; c – affected paratracheal lymph nodes

С апреля 2020 г. принято решение о переводе на летрозол 2,5 мг + рибоциклиб 600 мг в 1–21-й дни, гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней.

КТ-контроль в сентябре 2020 г.: в целом картина стабильная, с незначительным снижением размеров опухолевых очагов. Единичные апикальные лимфоузлы слева размером до 10 x 7 мм (ранее размером до 12 x 11 мм – КТ от апреля 2020 г.), единственный паратрахеальный узел справа размером 1,5 x 1,5 см (ранее – 1,6 x 1,6 см). Лимфатические узлы бифуркационной и бронхопульмональной групп не увеличены.

● **Рисунок 4.** Компьютерная томография органов грудной клетки от января 2021 г.

● **Figure 4.** Computed tomography of the thoracic organs from January 2021



а – паратрахеальные (слева) и апикальные лимфоузлы; б – перестройка рукоятки грудины
a – paratracheal (left) and apical lymph nodes; b – remodelling of the manubrium sterni

Рукоятка грудины неравномерно склерозирована, кистовидная перестройка.

Далее КТ-контроль в январе 2021 г. (рис. 4): дальнейшее уменьшение размеров регистрируемых лимфоузлов. Единичные апикальные лимфоузлы слева размером до 8 x 7 мм (ранее размером до 10 x 7 мм), единственный паратрахеальный узел справа размером 13 x 10 мм (ранее – 1,5 x 1,5 см). Лимфатические узлы бифуркационной и бронхопульмональной групп не увеличены. Рукоятка грудины неравномерно склерозирована, кистовидная перестройка.

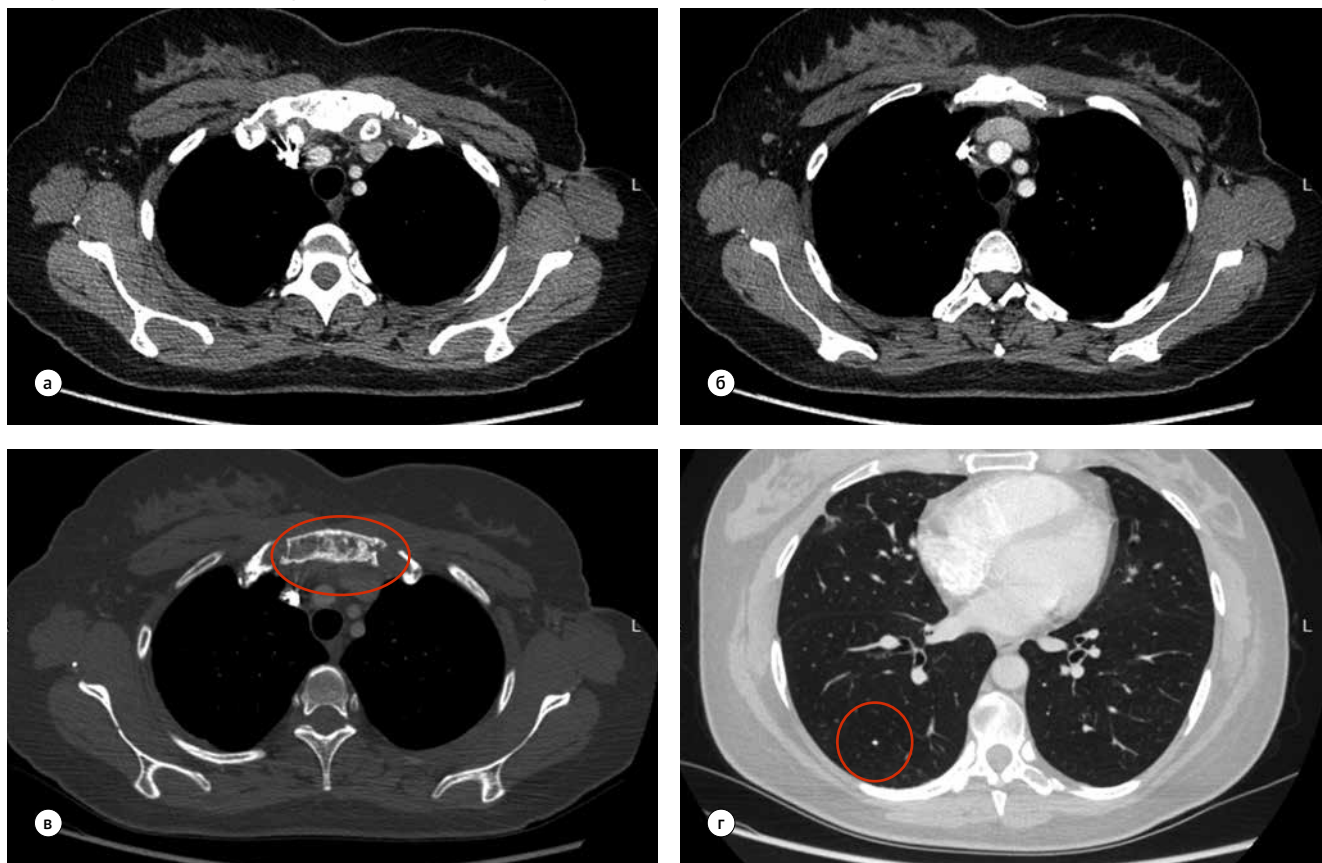
Продолжена терапия в прежнем режиме.

КТ в апреле 2021 г.: в сегменте S6 нижней доли правого легкого единичный мелкий узелок с ровными, четкими контурами до 3 мм в диаметре (в сравнении с КТ от января 2021 г. – стабилен). Единичный паратрахеальный узел справа размером 9 x 12 мм (ранее – 13 x 10 мм). Лимфатические узлы бифуркационной и бронхопульмональной групп не увеличены. Рукоятка грудины неравномерно склерозирована, кистовидная перестройка (рис. 5).

Пациентка продолжает прием рибоциклиба с летрозолом по настоящее время.

Проведен анализ на наличие PIK3CA мутации – мутации не выявлено.

● **Рисунок 5.** Компьютерная томография органов грудной клетки от апреля 2021 г.
 ● **Figure 5.** Computed tomography of the thoracic organs from April 2021



а – апикальные лимфоузлы; б – паратрахеальные лимфоузлы; в – перестройка рукоятки грудины; г – очаг в правом легком
 a – apical lymph nodes; b – paratracheal lymph nodes; c – remodelling of the manubrium sterni; d – focus in the right lung

За время лечения рибозиклибом не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Отмечалась нейтропения 3-й степени без клинических проявлений. Чаще всего к концу каждого цикла 21-дневного приема рибозиклиба наблюдалась нейтропения 2-й степени. Редукции дозы не предпринималось. По поводу первого эпизода применялся филграстим 30 млн Ед.

С ноября 2020 г. пациентка отмечает ухудшение зрения; после обращения к офтальмологу поставлен диагноз кератопатии, неполной осложненной катаракты, ангиопатии сетчатки. Назначенное офтальмологом лечение (корнерегель местно, хилозар-комод местно, витапос местно) несколько ослабило симптоматику. С февраля 2021 г. вновь наступило обострение. После консультации в НИИ глазных болезней у пациентки было установлено цитомегаловирусное поражение роговицы и назначен фамцикловир внутрь и ацикловир местно. На фоне противовирусной терапии беспокоящие симптомы практически полностью исчезли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленный в апреле 2017 г. уже метастатический процесс в сопровождении клинических проявлений, приносящих дискомфорт пациентке, был расценен нами как висцеральный криз. С целью достижения быстрого противоопухолевого ответа было рекомендовано химиотера-

певтическое лечение комбинацией препаратов из группы антрациклинов и таксанов, а в случае достижения оптимального ответа рассматривался переход на поддерживающую гормонотерапию. Учитывая высокую частоту токсических явлений при антрациклин-таксановых комбинациях [13], было принято решение о последовательной терапии АС – паклитакселом, причем с целью уменьшения токсических проявлений и улучшения показателей выживаемости еженедельное введение паклитаксела рассматривалось как предпочтительное [14]. Как показали исследования, проведенные спустя полгода, мы смогли достигнуть оптимального противоопухолевого ответа и, что немало важно, вернуть пациентке комфорт жизни. Несмотря на токсичность химиотерапевтических режимов, в случае висцерального криза, часто ухудшающего и общие прогнозы, и выживаемость пациентов, оптимальным решением является классическая цитостатическая химиотерапия [15]. Получив данные об отсутствии признаков метаболитически активной ткани, мы приняли решение перевести пациентку на поддерживающую гормонотерапию анастрозолом совместно с гозерелином. Учитывая ограниченную доступность фулвестранта и несмотря на его большую эффективность, подтвержденную клиническими исследованиями [5], предпочтение было отдано анастрозолу. В течение 28 мес. пациентка продолжала поддерживающую терапию на фоне стабилизации заболевания, оцениваемой по критериям PERCIST 1.0 [16]. В апреле 2020 г.

в связи с нарастанием метаболической активности в очагах и ростом метастатических лимфоузлов было принято решение перейти на следующую линию терапии – летрозолом с рибоциклибом на фоне овариальной супрессии гозерелином 3,6 мг. В исследовании MONALEESA-2 эта комбинация продемонстрировала более высокую частоту объективных ответов в сравнении с группой летрозолола с плацебо – 42,5 против 28,7% соответственно [11]. В нашем случае с апреля 2020 г. после прекращения на комбинации летрозолола с рибоциклибом прогрессирования по данным КТ (от сентября 2020, января и апреля 2021 г.) установлено не было. Также было отмечено исчезновение симптомов, беспокоивших пациентку в апреле 2020 г. На данный момент время без прогрессирования, зарегистрированное на терапии летрозолом с рибоциклибом, составляет 16 мес. (по август 2021 г.). Медиана ВБП в исследовании MONALEESA-2 составила 25,3 мес. (23–30,3) в случае, если комбинация назначалась в первой линии [11]. В исследовании MONALEESA-7, оценивающей эффективность комбинации летрозолола + рибоциклиба у женщин в перименопаузе, медиана ВБП не была достигнута и составила 23,8 мес. [17]. Во время лечения у пациентки была зарегистрирована нейтропения 2-й и 3-й степени, при этом не отмечалось субъективного ухудшения самочувствия. Для купирования эпизода нейтропии 3-й степени использовалась инъекция филгратима 30 млн Ед., нейтропения 2-й степени купировалась самостоятельно. Нейтропения оказалась самым частым побочным явлением, зарегистрированным при применении комбинации летрозолола с рибоциклибом в клинических исследованиях. В исследовании MONALEESA-2 ней-

тропения наблюдалась в 76,9% случаев, причем нейтропения 3–4-й степени была зарегистрирована в 62% случаев, а в исследовании MONALEESA-7 – в 61% случаев [11, 17].

Интерес также представляет развившийся у пациентки цитомегаловирусный кератит – само по себе редкое явление. Считается, что цитомегаловирусная инфекция роговицы чаще наблюдается у иммунокомпрометированных людей [18]. Наличие метастатической опухоли, длительной анамнез противоопухолевой терапии, влияющей на работу костного мозга, вполне могут носить иммунокомпрометирующий характер. Стоит отметить, что нейтропения при применении рибоциклиба считается менее серьезной и легкообратимой по сравнению с химиоиндуцированной нейтропенией [19]. Фамцикловир также не является ингибитором CYP3A, поэтому было решено на период лечения редуцировать дозу рибоциклиба не проводить [20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия рибоциклибом + летрозолом обладает оптимальной эффективностью и безопасностью у пациенток с распространенным ГР+ раком молочной железы после прогрессирования на ингибиторах ароматазы. Токсические явления контролируемы и соответствуют тем, что продемонстрированы в клинических исследованиях.

Поступила / Received 25.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2021
Принята в печать / Accepted 17.09.2021

Список литературы / References

- Klijn J.G., Blamey R.W., Boccardo F., Tominaga T., Duchateau L., Sylvester R. Combined Tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):343–353. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.343>.
- Jordan V.C. Tamoxifen Treatment for Breast Cancer: Concept to Gold Standard. *Oncology (Williston Park).* 1997;11(2–S1):7–13. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9065921/>.
- Clemett D., Lamb H.M. Exemestane: A Review of Its Use in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. *Drugs.* 2000;59(6):1279–1296. <https://doi.org/10.2165/00003495-200059060-00007>.
- Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A. 3rd, Ruqo H.S., Sahmoud T. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520–529. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653>.
- Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (FALCON): An International, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2016;388(10063):2997–3005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3).
- Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E., Parker L.M., Ellis M., Come S. et al. Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant versus Anastrozole in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer Progressing on Prior Endocrine Therapy: Results of a North American Trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3386–3395. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.058>.
- Chia S., Gradishar W., Mauriac L., Bines J., Amant F., Federico M. et al. Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared with Exemestane after Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer: Results from EFACT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664–1670. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.5822>.
- Spring L.M., Wander S.A., Zangardi M., Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(3):25. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0769-3>.
- Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).
- Finn R.S., Martin M., Ruqo 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>.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>.
- Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentis M., Im S.A. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, 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>.
- Zheng R., Han S., Duan C., Chen K., You Z., Jia J. et al. Role of Taxane and Anthracycline Combination Regimens in the Management of Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(17):e803. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000803>.
- Mauri D., Kamposioras K., Tsali L., Bristianou M., Valachis A., Karathanasi I. et al. Overall Survival Benefit for Weekly vs. Three-Weekly Taxanes Regimens in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(1):69–74. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.10.006>.

15. Sbitti Y., Slimani K., Debbagh A., Mokhlis A., Kadiri H., Laraoui A. et al. Visceral Crisis Means Short Survival Among Patients With Luminal A Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *World J Oncol.* 2017;8(4):105–109. <https://doi.org/10.14740/wjon1043w>.
16. O J.H., Lodge M.A., Wahl R.L. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology.* 2016;280(2):576–584. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016142043>.
17. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
18. Carmichael A. Cytomegalovirus and the Eye. *Eye (Lond).* 2012;26(2):237–240. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.327>.
19. Spring L.M., Zangardi M.L., Moy B., Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist.* 2017;22(9):1039–1048. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0142>.
20. Samant T.S., Huth F., Umehara K., Schiller H., Dhuria S.V., Elmeliegy M. et al. Ribociclib Drug-Drug Interactions: Clinical Evaluations and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Guide Drug Labeling. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(3):575–585. <https://doi.org/10.1002/cpt.1950>.
21. Harrell A.W., Wheeler S.M., Pennick M., Clarke S.E., Chenery R.J. Evidence that Fanciclovir (BRL 42810) and Its Associated Metabolites Do Not Inhibit the 6 Beta-Hydroxylation of Testosterone in Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos.* 1993;21(1):18–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8095215/>.

Информация об авторах:

Насретдинов Айну́р Фанутович, врач-онколог амбулаторного отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением № VI, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; rkodrb@yandex.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., профессор кафедры урологии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; ufa.rkod@doctorrb.ru

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Information about the authors:

Ainur F. Nasretdinov, Oncologist at the Outpatient Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Oncology and Pathology Courses, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; Oncologist at the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with Courses Oncology and Pathological Anatomy, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist at the Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; ufa.rkod@doctorrb.ru

Rustem T. Ayupov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru