

Применение рибоциклиба в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного ретроспективного исследования

А.В. Султанбаев^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, И.В. Колядина^{2,3}, Ш.И. Мусин¹, А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева^{1,4}, К.В. Меньшиков^{1,4}, И.А. Меньшикова⁴, В.Е. Аскарров¹, Р.Р. Рахимов¹, Д.О. Липатов^{1,4}, О.Н. Липатов^{1,4}, М.В. Султанбаев⁴, В.М. Забелин⁵, А.А. Измайлов^{4,6}, Р.Т. Аюпов¹, А.А. Измайлов¹

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

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

⁴ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁶ Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Введение. Оптимальная первая линия терапии пациентов с гормоноположительным (HR+) HER2-отрицательным (HER2-) метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) включает использование ингибиторов CDK4/6 в сочетании с эндокринной терапией. Комбинированная эндокринотерапия доказала свою эффективность в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) II–III фазы. Однако ввиду строгих критериев включения РКИ не могут полностью охватить все возможные клинические ситуации, что приводит к сосредоточению внимания на определенной популяции пациентов.

Цель. Сделать анализ данных реальной клинической практики по использованию рибоциклиба для лечения пациентов с HR+ HER2- мРМЖ в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Уфа).

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с диагнозом HR+ HER- мРМЖ, которые в период с 2016 по 2020 г. в рутинной практике получали рибоциклиб в комбинации с эндокринной терапией. Данные о клинико-патологических характеристиках пациентов и прогрессировании заболевания при приеме рибоциклиба были получены путем анализа клинических данных историй заболевания и отчетов о радиологических/патоморфологических исследованиях.

Результаты. Были проанализированы данные о 101 пациентке, медиана возраста составила 61 год. В исследование были включены 67 (66,3%) пациенток с прогрессированием после радикального лечения и 34 (33,7%) пациентки с первично-диссеминированным РМЖ. Снижение дозы из-за нежелательных явлений было произведено в 14 (13,9%) случаях. Наличие предшествующих линий терапии и более низкий статус ECOG были связаны с более короткой выживаемостью без прогрессирования (ВБП), тогда как люминальный А-подтип опухоли и выбор фулвестранта в качестве эндокринного препарата-партнера были связаны с более продолжительной ВБП. Характер метастазирования, положительная экспрессия рецепторов прогестерона и снижение дозы из-за токсичности не оказали значимого влияния на ВБП.

Заключение. Настоящий анализ реальных данных о применении рибоциклиба в российской региональной больнице подтверждает данные РКИ относительно эффективности и безопасности использования ингибиторов CDK4/6 для лечения пациентов с HR+ HER2- мРМЖ.

Ключевые слова: ингибиторы CDK4/6, метастатический рак молочной железы, выживаемость без прогрессии, клиническая практика, эндокринная терапия

Для цитирования: Султанбаев АВ, Колядина ИВ, Мусин ШИ, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Меньшиков КВ, Меньшикова ИА, Аскарров ВЕ, Рахимов РР, Липатов ДО, Липатов ОН, Султанбаев МВ, Забелин ВМ, Измайлов АА, Аюпов РТ, Измайлов АД. Применение рибоциклиба в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного ретроспективного исследования. *Медицинский совет.* 2023;17(22):130–138. <https://doi.org/10.21518/ms2023-433>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of ribociclib in real clinical practice: results of a single-center observational retrospective study

Alexander V. Sultanbaev^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Irina V. Kolyadina^{2,3}, Shamil I. Musin¹, Ainur F. Nasretudinov¹, Nadezda I. Sultanbaeva^{1,4}, Konstantin V. Menshikov^{1,4}, Irina A. Menshikova⁴, Vadim E. Askarov¹, Radmir R. Rakhimov¹, Danila O. Lipatov^{1,4}, Oleg N. Lipatov^{1,4}, Mikhail V. Sultanbaev⁴, Vadim M. Zabelin⁵, Albert A. Izmailov^{4,6}, Rustam T. Ayupov¹, Adel A. Izmailov¹

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

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁶ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Introduction. The standard initial treatment for patients with hormone receptor positive, HER2 negative, metastatic breast cancer (HR+/HER2– mBC) involves the use of CDK4/6 inhibitors (CDK4/6i) in combination with endocrine therapy. The combination therapy has proven effectiveness in numerous Phase II and III randomized controlled trials (RCTs). Nonetheless, RCTs may not fully represent real-world clinical situations due to their stringent inclusion criteria, resulting in a specific patient population.

Aim. Analyze of ribociclib using for treating patients with HR+/HER2– advanced breast cancer (mBC) at the Republican Clinical Oncology Dispensary.

Materials and methods. Patients diagnosed with HR+/HER2– mBC who were treated in clinical routine with ribociclib in combination with different endocrine agents between 2016 and 2020 were identified and enrolled in this retrospective study. Clinicopathological characteristics and clinical outcomes were recorded with particular emphasis on ribociclib therapy course (progression-free survival (PFS), toxicity, dose reduction).

Results. Data from n = 101 patients were evaluated. The mean patient age was 61 years. The study included 67 (66.3%) patients with progression after radical treatment and 34 (33.7%) patients with primary disseminated breast cancer. Dose reduction due to adverse events was performed in n = 14 cases (13.9%). Presence of prior therapy lines and lower ECOG status were associated with shorter PFS, whereas estrogen positivity and the choice of fulvestrant over aromatase inhibitor were positively associated with PFS. Metastatic pattern, progesterone positivity and dose reduction due to toxicity did not significantly impact on PFS.

Conclusion. Our real-world data analysis on ribociclib treatment in Russian regional hospital supports data from RCTs regarding both treatment efficacy and safety of CDK4/6i for treatment of patients with HR+/HER2– mBC. Currently, by expanding our experience with CDK4/6 inhibitors in different groups of patients with mBC, we will be able to provide patients with optimal treatment options.

Keywords: CDK4/6 inhibitors, metastatic breast cancer, progression free survival, clinical practice, endocrine therapy

For citation: Sultanbaev AV, Kolyadina IV, Musin ShI, Nasretudinov AF, Sultanbaeva NI, Menshikov KV, Menshikova IA, Askarov VE, Rakhimov RR, Lipatov DO, Lipatov ON., Sultanbaev MV, Zabelin VM, Izmailov AIA, Ayupov RT, Izmailov AdA. The use of ribociclib in real clinical practice: results of a single-center observational retrospective study. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):130–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-433>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью у женщин в России [1]. Прогноз заболевания и тактика лечения зависят от морфологического подтипа опухоли. При определении тактики лечения учитываются экспрессия рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и эпидермального фактора роста второго типа (HER2–) [2]. Самый распространенный подтип PMЖ – люминальный HER2– – составляет примерно 60–70% от всех случаев заболевания [3]. Основным методом лечения люминального подтипа PMЖ является эндокринная терапия, однако при ее проведении у значительной части пациенток развивается гормонорезистентность [4, 5]. Открытие и внедрение класса ингибиторов циклин-зависимых киназ (CDK) 4-го и 6-го типа привели к революционным изменениям в лечении данного варианта заболевания. Известно, что CDK4/6 связываются с циклинами D-типа, формируя комплекс «циклин D – CDK4/6», который фосфорилирует белок ретинобластомы (Rb), что вызывает диссоциацию комплекса Rb с транскрипционным фактором E2F и в конечном счете приводит к переходу клетки из фазы покоя к делению [6, 7].

Ингибирование CDK4/6-опосредованной активации клеточной пролиферации в комплексе с гормонотерапией позволяет достичь большей эффективности лечения распространенного PMЖ [8]. Применение палбоциклиба в исследовании PALOMA-2, рибоциклиба в исследовании MONALEESA-2 и абемациклиба в исследовании MONARCH-3 в комбинации с ингибиторами ароматазы у пациенток с метастатическим PMЖ (мPMЖ) значительно увеличивало выживаемость без прогрессии (ВБП) по сравнению с ингибиторами ароматазы с 12–14 до 25 мес. и более [9–11]. Комбинированная эндокринотерапия с рибоциклибом и овариальной супрессией показала высокую эффективность в качестве терапии первой линии у женщин в пременопаузе в исследовании MONALEESA-7 [12]. Кроме того, в исследовании MONALEESA-3 сочетание фулвестранта с рибоциклибом привело к удвоению ВБП по сравнению с группой пациенток, получавших только фулвестрант, как у пациентов с гормоночувствительным раком, так и с гормонорезистентностью [13].

Известно, что рандомизированные клинические исследования (РКИ) дают убедительные доказательства эффективности лекарственных препаратов, однако их результаты сложно воспроизвести в условиях реальной

клинической практики (РКП) из-за более гетерогенной популяции пациентов. В РКП часто встречаются пациенты, которые не соответствуют критериям включения и исключения РКИ. Трансляция результатов РКИ на более широкую популяцию пациентов имеет ряд существенных ограничений, в то время как доказательства из РКП характеризуются фактическим использованием лекарственного препарата и выводами, которые можно обобщить для целевой популяции [14]. Представленные доводы явились основанием для проведения настоящего ретроспективного наблюдательного одноцентрового исследования о применении одного из представителей семейства ингибиторов CDK4/6 – рибоциклиба – в рутинной практике.

Цель исследования – сделать ретроспективный анализ эффективности применения рибоциклиба в комбинации с различными эндокринными партнерами у пациенток с люминальным HER2– мРМЖ в РКП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ была включена 101 пациентка, получавшая лекарственную терапию рибоциклибом в комбинации с различными эндокринными партнерами по поводу распространенного люминального HER2– РМЖ в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Уфа) с 2016 по 2020 г. Эффективность лечения оценивали по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1) на основании лучевых методов диагностики (компьютерная томография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография) после 3 и 6 курсов лекарственной терапии.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критериев Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова. Анализ выживаемости проведен по методу Каплана – Майера. Для оценки ассоциации потенциальных предикторов с общей выживаемостью и выживаемостью до прогрессии использовались модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков. За ВБП принимался промежуток времени от манифестации метастатической болезни и до первого прогрессирования заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование была включена 101 пациентка; медиана возраста составила 61 год (51–67 лет). Следует отметить, что 67 (66,3%) пациенток имели рецидивирующий РМЖ после радикального лечения и 34 (33,7%) – *de novo* первично-диссеминированный РМЖ. В ретроспективный анализ включены преимущественно пациентки с люминальным В-типом РМЖ, их доля составила 61,4% (62/101). Следует отметить, что в большинстве случаев (70%) пациентки имели висцеральные метастазы; статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) соответствовал 0, 1 и 2 баллам у 24,8, 62,4 и 11,9% женщин соответственно. Характеристика пациенток представлена в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Характеристика пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы, получавших терапию рибоциклибом

● **Table 1.** Characteristics of female patients with breast cancer who received ribociclib therapy

Показатель	n	%
Возраст, Ме (IQR), лет	61 (51–67)	–
Первично-диссеминированный РМЖ	34	33,7
Прогрессия после радикального лечения	67	66,3
Адъювантная терапия	92	92,5
Продолжительность адъювантной терапии, Ме (IQR), месяцы	33 (24–48)	–
Безрецидивная выживаемость после радикальной операции с адъювантной гормонотерапией, Ме (IQR), месяцы	48 (31–96)	–
Тип РМЖ: • люминальный А; • люминальный В	39 62	38,6 61,4
Характер метастазов: • висцеральные; • невисцеральные; • висцеральные + невисцеральные	3 30 68	3 29,7 67,3
Статус ECOG: • 0; • 1; • 2; • 3	25 63 12 1	24,8 62,4 11,9 1

Примечание. Ме – медиана; IQR – межквартильный размах; РМЖ – рак молочной железы.

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Анализ кривых Каплана – Майера для оценки ВБП на фоне терапии рибоциклибом в зависимости от биологического подтипа РМЖ показал статистически значимое различие ($p = 0,039$) в ВБП между люминальным А- и В-подтипом. Медиана ВБП на фоне терапии рибоциклибом в группе пациенток люминального А-подтипа РМЖ не достигнута. Медиана ВБП на фоне терапии рибоциклибом в группе пациенток люминального В-подтипа РМЖ составила $20,0 \pm 3,07$ мес. от начала лечения (95% доверительный интервал (ДИ) 13,9–26). Среднее время до прогрессирования в группе люминального А-подтипа составило $40,4 \pm 3,9$ мес. (95% ДИ 32,7–48,2) и в группе люминального В-типа – $28,9 \pm 3,1$ мес. (95% ДИ 22,8–34,9) (*рис. 1*).

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от характера метастазирования

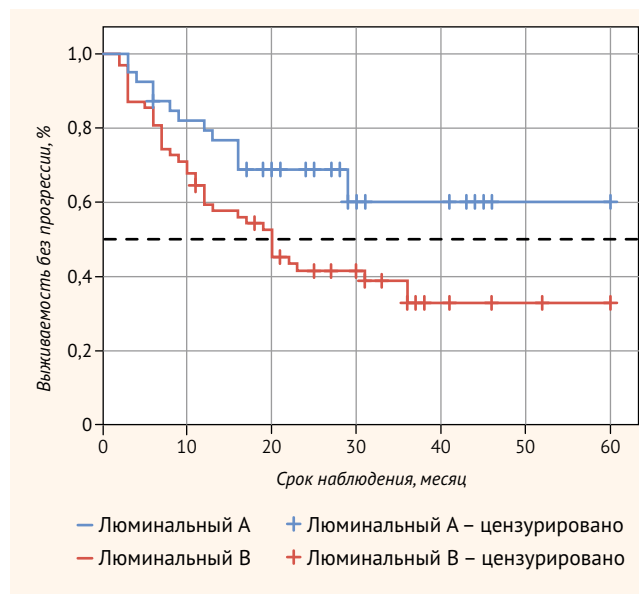
При анализе характера метастазирования выявлено, что в исследуемой группе чаще всего наблюдались пациентки одновременно с висцеральными и невисцеральными метастазами (67,3%, 68/101), что свидетельствует о высокой опухолевой нагрузке. Реже наблюдались пациентки только с невисцеральными метастазами – 29,7% (30/101). Только висцеральные метастазы зарегистрированы у 3% (3/101) пациенток. При этом значимых различий в ВБП в зависимости от характера метастазирования у пациенток, получавших рибоциклиб, обнаружено не было ($p = 0,6$) (*рис. 2*).

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от статуса ECOG

На момент начала терапии рибозиклибом состояние большинства пациенток соответствовало 1 баллу по шкале ECOG (62,4%, 63/101). При анализе показателей ВБП на фоне приема рибозиклиба в зависимости от статуса ECOG получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Медиана ВБП на фоне терапии рибозиклибом в группе пациенток ECOG 0 не достигнута, в группе ECOG 1 составила $29 \pm 6,5$ мес. (95% ДИ 16,3–41,7), в группе ECOG 2 – $7 \pm 1,7$ мес. (95% ДИ 3,6–10,4) (рис. 3).

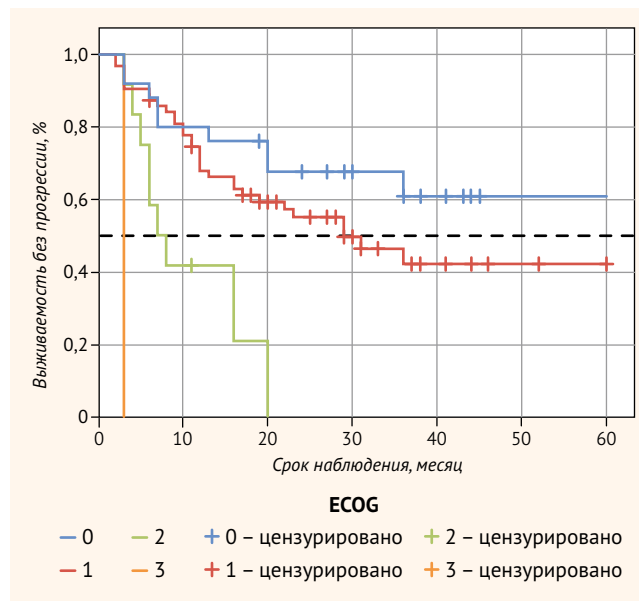
● **Рисунок 1.** Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от подтипа рака молочной железы

● **Figure 1.** Progression-free survival rates according to breast cancer subtype



● **Рисунок 3.** Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от статуса ECOG

● **Figure 3.** Progression-free survival rates according to ECOG status



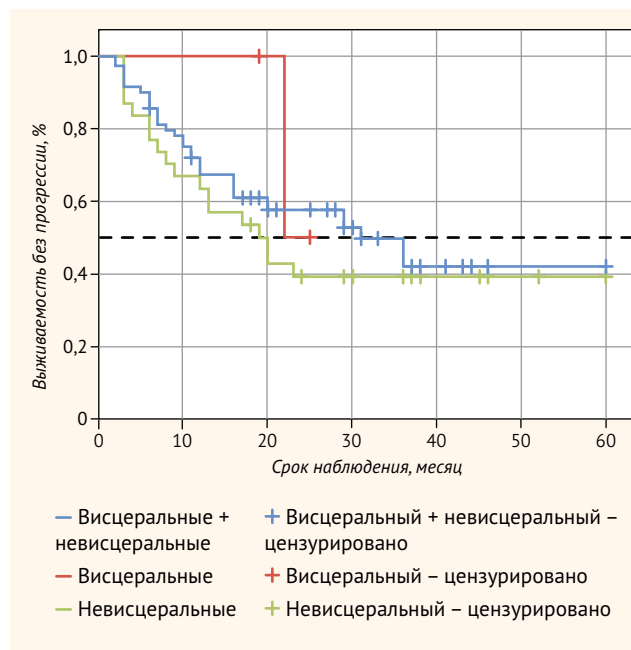
Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии

Терапия рибозиклибом в первой линии была назначена 45,5% (46/101) пациенток, 31,7% (32/101) пациенток получили рибозиклиб во 2-й линии, 6,9% (7/101) – в 3-й линии и 6,9% (7/101) – в 4-й линии. В 5-й и более линии рибозиклиб был назначен 8,9% (9/101) пациенток (табл. 2).

Анализ кривых Каплана – Майера ВБП на фоне терапии рибозиклибом в зависимости от количества предшествующих линий лекарственной терапии показал статистически значимое различие между группами пациенток, получивших рибозиклиб не позднее 2-й и в более поздних линиях ($p < 0,001$) (рис. 4). Медиана ВБП на фоне терапии рибозиклибом в группе пациенток, которые получали лекарственную терапию в 1-й или 2-й линии,

● **Рисунок 2.** Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от локализации очагов метастазирования

● **Figure 2.** Progression-free survival rates according to meta-static foci location

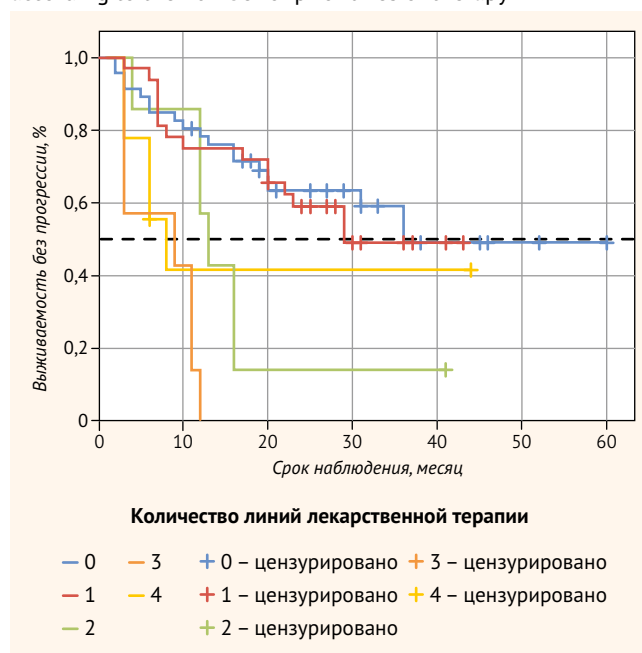


● **Таблица 2.** Характеристика пациенток с учетом ранее проведенной лекарственной терапии

● **Table 2.** Characteristics of female patients, taking into account prior drug therapy

Показатель	n	%
Эндокринная терапия до таргетной терапии рибозиклибом		
Тамоксифен	54	53,5
Ингибиторы ароматазы	46	45,5
Количество линий лекарственной терапии до применения рибозиклиба		
Не проводилась	46	45,5
1	32	31,7
2	7	6,9
3	7	6,9
4 и более	9	8,9

- **Рисунок 4.** Показатели выживаемости без прогрессирования на фоне приема рибосиклиба в зависимости от количества предшествующих линий лекарственной терапии
- **Figure 4.** Progression-free survival rates with ribociclib according to the number of prior lines of therapy



не достигнута; в группе пациенток, которые получали рибосиклиб в 3-й линии, мВБП составила $13 \pm 1,3$ мес. (95% ДИ 10,4–15,6); в группе пациенток, которые получали рибосиклиб в 4-й линии, мВБП составила $9 \pm 7,8$ мес. (95% ДИ 1,7–24,4); в группе пациенток, которые получали рибосиклиб в 5-й и более линии, составила $6 \pm 1,5$ мес. от начала лечения (95% ДИ 3,1–8,9).

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от вида гормонотерапии

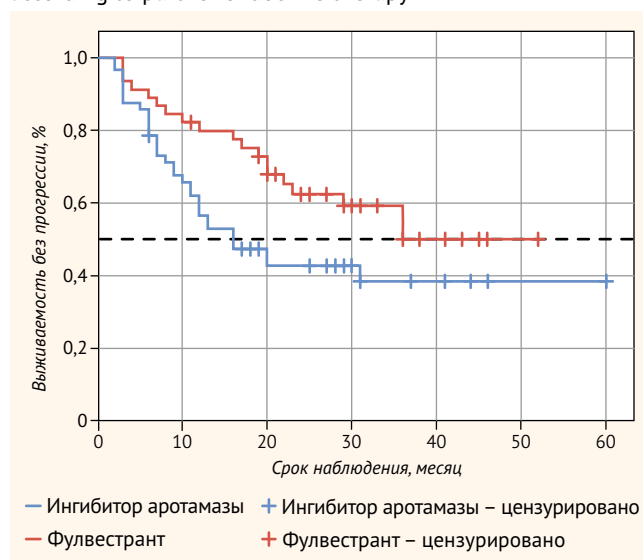
Рибосиклиб в 55,4% (56/101) случаев применялся в комбинации с ингибиторами ароматазы и 44,6% (45/101) – в комбинации с фулвестрантом. ВБП на фоне терапии рибосиклибом статистически значимо отличалась в зависимости от эндокринного препарата-партнера ($p = 0,048$) (рис. 5). Медиана ВБП на фоне терапии рибосиклибом в комбинации с фулвестрантом составила 36 мес. (95% ДИ нет), мВБП при приеме комбинации рибосиклиба с ингибитором ароматазы – $16 \pm 3,9$ мес. (95% ДИ 8,2–23,8).

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от редукции дозы

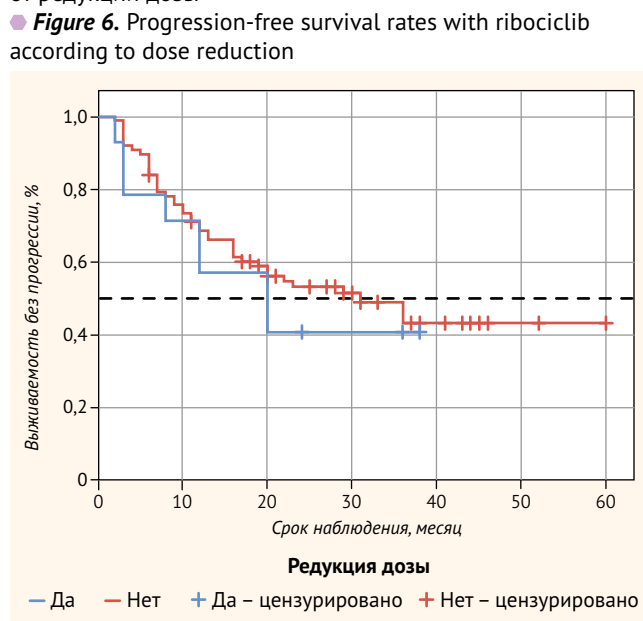
Редукция дозы в связи с нежелательными явлениями, связанными с препаратом, была выполнена в 13,9% (14/101) случаев. Анализ кривых Каплана – Майера не показал статистически значимых различий в ВБП между группами пациенток – с редукцией дозы рибосиклиба и без нее, что свидетельствует об эффективности редуцированного режима приема ($p = 0,7$) (рис. 6).

При оценке непосредственной эффективности лечения отмечена клиническая эффективность у 98% пациентов, включая полный ответ у 2%, частичный – у 17,8% и стабилизацию заболевания – в 78,2% случаев (табл. 3).

- **Рисунок 5.** Показатели выживаемости без прогрессирования на фоне приема рибосиклиба в зависимости от эндокринного партнера
- **Figure 5.** Progression-free survival rates with ribociclib according to partner endocrine therapy



- **Рисунок 6.** Показатели выживаемости без прогрессирования на фоне приема рибосиклиба в зависимости от редукции дозы
- **Figure 6.** Progression-free survival rates with ribociclib according to dose reduction



В настоящий момент терапию рибосиклибом продолжают 44,6% пациенток, дальнейшее прогрессирование заболевания зарегистрировано у 55,4%, остаются живы 59,4% женщин. Длительность применения рибосиклиба составляет от 9 до 30 мес.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 44,6% (45/101) пациенток; в 93,3% случаев отмечена гематологическая токсичность (нейтропения – 84,4%). В связи с развитием нежелательных явлений отмена терапии потребовалась 8,9% (4/45) пациенток, а у одной пациентки отмена терапии была обусловлена перенесенной инфекцией COVID-19 (табл. 3).

● **Таблица 3.** Характеристика и результаты таргетной терапии рибоциклибом
 ● **Table 3.** Characteristics and outcomes of targeted ribociclib therapy

Показатель	n	%
Редукция дозы		
Да	14	13,9
Нет	87	86,1
Объективный ответ		
Полный ответ	2	2
Частичный ответ	18	17,8
Стабилизация	79	78,2
Прогрессия	2	2
Эффективность терапии рибоциклибом		
Длительность применения, Ме (IQR), мес.	20 (9–30)	–
Прогрессия	56	55,4
Терапия рибоциклибом	45	44,6
Умерли	41	40,6
Живы	60	59,4
Токсичность и ее характер		
Да	45	44,6
Нет	56	55,4
Лейкопения	42	93,3
Нейтропения	38	84,4
Кожная токсичность	2	4,4
Гепатотоксичность	2	4,4
Отмена лечения из-за токсичности	4	8,9

Влияние изменения величины факторов на выживаемость без прогрессирования

Изменение риска прогрессии в зависимости от наличия или изменения каждого из факторов указано в *табл. 4*. В соответствии с результатами проведенного анализа отмечалось статистически значимое увеличение риска прогрессии на фоне терапии рибоциклибом при увеличении показателя Ki на 1 пункт в 1,03 раза, или на 3% ($p < 0,001$), при изменении характера метастазирования на 1 градацию (невисцеральные, висцеральные, висцеральные + невисцеральные) – в 1,4 раза, или на 40% ($p = 0,041$), при увеличении статуса ECOG на 1 пункт риск прогрессии возрастает в 1,75 раза, или на 75% ($p = 0,018$), при увеличении количества предшествующих линий лекарственной терапии на 1 пункт риск прогрессии возрастает в 1,89 раза, или на 89% ($p = 0,02$), при уменьшении объективного ответа (от полного к частичному и далее, добавляется 1 пункт) риск прогрессирования увеличивается в 5,5 раза ($p = 0,004$). При изменении эндокринного партнера с ингибитора ароматазы на фулвестрант риск прогрессии снижается в 2,3 раза ($p = 0,015$).

● **Таблица 4.** Изменения риска прогрессирования на фоне терапии рибоциклибом по сравнению с базовым у пациенток с РМЖ при наличии фактора или при его увеличении на 1 пункт
 ● **Table 4.** Changes in risk of progression during use of ribociclib vs baseline in patients with breast cancer in the presence of a factor or 1-point increase in factor

Фактор риска	Относительный риск	95% доверительный интервал	p
Эстроген, балл	0,95	0,84–1,08	0,43
Прогестерон, балл	0,96	0,87–1,06	0,38
Ki, %	1,03	1,02–1,05	<0,001*
Подтипы рака молочной железы: • люминальный A; • люминальный B	0,65	0,27–1,56	0,33
Характер метастазирования • невисцеральный; • висцеральный; • висцеральный + невисцеральный	1,4	1,01–1,95	0,041*
ECOG, баллы	1,75	1,1–2,77	0,018*
Линия терапии рибоциклибом: • 1-я • 2-я • 3-я и последующие	1,89	1,26–2,85	0,02*
Эндокринный партнер: • ингибитор ароматазы; • фулвестрант (+1 пункт)	0,43	0,23–0,85	0,015*
Объективный ответ: • полный ответ; • частичный ответ (+1 пункт); • стабилизация (+1+1 пункт); • прогрессирование (+1+1+1 пункт)	5,5	1,73–16,94	0,004*
Токсичность терапии рибоциклибом: • отсутствие; • наличие	1,3	0,83–2,05	0,24

* Изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтвердили результаты РКИ III фазы о высокой значимости комбинированной эндокринной терапии с рибоциклибом у пациенток с HR+ HER2– мРМЖ [15–17]. Кроме того, раннее начало комбинированной эндокринотерапии с рибоциклибом позволило достичь лучших результатов, а ухудшение статуса ECOG привело к снижению показателей выживаемости, что согласуется с результатами ранее проводимых исследований [18]. Неожиданным результатом нашей работы оказалась более продолжительная эффективность комбинированной терапии с фулвестрантом по сравнению с ингибиторами ароматазы, что не было представлено в ранее проведенных исследованиях [19]. Мы предположили, что менее продолжительный ответ на комбинированную терапию с ингибиторами ароматазы по сравнению с фулвестрантом обусловлен наличием у данных пациенток предшествующей терапии ингибиторами ароматазы на этапе лечения раннего РМЖ и формированием мутации *ESR1*. Требуется молекулярно-генетические

исследования для объяснения данного феномена как причины развития резистентности. Настоящее ретроспективное исследование подтвердило данные регистрационных исследований о том, что редукция дозы рибоциклиба в случае возникновения нежелательных явлений не влияет на выживаемость [19]. Кроме того, было показано, что висцеральное метастазирование несколько ухудшает прогнозы пациента и это также подтверждает данные мировой литературы по изученной проблеме [20].

За последнее десятилетие произошли глубокие изменения в понимании канцерогенеза и лечении рака. В РКП при одинаковых фенотипических характеристиках опухоли отмечаются разные ответы на противоопухолевые препараты. Несмотря на значимые результаты высокой эффективности комбинированной терапии с CDK4/6-ингибиторами при мРМЖ, пациенты в дальнейшем имеют прогрессирование опухолевого процесса, что актуализирует поиск механизмов развития гормонорезистентности как важной онкологической задачи [21–27]. Первичная и вторичная резистентность, обусловленная обходными сигналами для стимуляции пролиферации опухолевых клеток и способностью к устойчивому формированию комплекса «циклин D – CDK4/6», ограничивает эффективность ингибиторов CDK4/6 [20, 21, 28].

Кроме того, существуют другие различные механизмы, которые ответственны за первичную или приобретенную устойчивость к ингибиторам CDK4/6 и гормональным партнерам [29, 30]. Определение частоты приобретенной *ESR1*-мутации на фоне терапии ингибиторами ароматазы в дальнейших исследованиях позволит объяснить данные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CDK4/6-ингибиторы действительно становятся незаменимой опцией в лечении люминального HER2– мРМЖ. Комбинированная эндокринотерапия с рибоциклибом демонстрирует высокую частоту клинической эффективности и длительные ответы у пациентов в РКП. Рибоциклиб обладает удовлетворительным спектром токсичности, позволяя большинству пациентов вести комфортную жизнь на фоне терапии. В настоящее время, расширяя опыт применения CDK4/6-ингибиторов у различных групп пациентов с мРМЖ, мы сможем предоставить пациентам оптимальные варианты лечения.

Поступила / Received 03.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023
Принята в печать / Accepted 25.10.2023

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyaniye-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
- Parise CA, Caggiano V. Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *J Cancer Epidemiol.* 2014;46:9251. <https://doi.org/10.1155/2014/469251>.
- Hart CD, Migliaccio I, Malorni L, Guarducci C, Biganzoli L, Di Leo A. Challenges in the management of advanced, ER-positive, HER2-negative breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(9):541–552. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.99>.
- Flaum LE, Gradishar WJ. Advances in Endocrine Therapy for Postmenopausal Metastatic Breast Cancer. In: Gradishar W (ed.). *Optimizing Breast Cancer Management. Cancer Treatment and Research. Vol. 173.* Springer, Cham; 2018, pp. 141–154. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70197-4_9.
- Hoffmann J, Bohlmann R, Heinrich N, Hofmeister H, Kroll J, Künzer H et al. Characterization of new estrogen receptor destabilizing compounds: effects on estrogen-sensitive and tamoxifen-resistant breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(3):210–218. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh022>.
- Clark AS, Karasic TB, DeMichele A, Vaughn DJ, O'Hara M, Perini R et al. Palbociclib (PD0332991) – a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. *JAMA Oncol.* 2016;2(2):253–260. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4701>.
- Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:129–138. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.002>.
- Corona SP, Generali D. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2– advanced breast cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:321–330. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S137783>.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, 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 GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>.
- Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>.
- Tripathy D, Im SA, 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).
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>.
- Гольдина ТА, Колбин АС, Белоусов ДЮ, Боровская ВГ. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная клиническая практика.* 2021;1(1):56–63. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-56-63>.
- Goldina TA, Kolbin AS, Belousov DY, Borovskaya VG. Review of real-world data study. *Good Clinical Practice.* 2021;1(1):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-56-63>.
- Колядина ИВ. Рибоциклиб в лечении больных HR+ HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: обновленные результаты рандомизированных клинических исследований и их роль для клинической практики. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021;17(2):58–67. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67>.
- Kolyadina IV. Ribociclib in the treatment of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer: updated results from the randomized clinical trials and their role in the clinical practice. *Tumors of Female Reproductive System.* 2021;17(2):58–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67>.
- Ганьшина ИП, Филоненко ДА, Гордеева ОО, Лубенникова ЕВ, Колядина ИВ, Мещеряков АА. Рибоциклиб в лечении гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2019;10(7):72–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.
- Ganshina IP, Filonenko DA, Gordееva OO, Lubennikova EV, Kolyadina IV, Mescheryakov AA. Ribociclib for the treatment of hormone-positive HER2-negative breast cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;10(7):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.
- Колядина ИВ. По следам SABCS 2022: TOP-12 исследований по распространенному раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. *Современная онкология.* 2023;25(1):46–54. <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.1.202102>.
- Kolyadina IV. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 12 advanced breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. *Journal of Modern Oncology.* 2023;25(1):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.1.202102>.
- Da Silva SHK, de Oliveira LC, E Silva Lopes MSDM, Wiegert EVM, Motta RST, Ferreira Peres WA. The patient generated-subjective global assessment

- (PG-SGA) and ECOG performance status are associated with mortality in patients hospitalized with breast cancer. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;53:87–92. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.11.019>.
19. Llobart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego 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. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4301>.
 20. Tripathy D, Im SA, 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).
 21. Колядина ИВ, Поддубная ИВ. ESR1-мутация как потенциальный предсказательный маркер для выбора тактики лечения при гормонорезистентном HR+/HER2-негативном раке молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2020;(29):68–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-61-73>. Kolyadina IV, Poddubnaya IV. ESR1 Mutation as Potential Predictive Marker for Choice of Treatment Tactics in Hormone-Resistant HR+/HER2-Negative Breast Cancer. *Medical Alphabet*. 2020;(29):68–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-61-73>.
 22. Sanò MV, Martorana F, Lavenia G, Rossello R, Prestifilippo A, Sava S et al. Ribociclib efficacy in special populations and analysis of patient-reported outcomes in the MONALEESA trials. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022;22(4):343–351. <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2052277>.
 23. Zhu K, Wu Y, He P, Fan Y, Zhong X, Zheng H, Luo T. PI3K/AKT/mTOR-Targeted Therapy for Breast Cancer. *Cells*. 2022;11(16):2508. <https://doi.org/10.3390/cells11162508>.
 24. China Anti-cancer Association Tumor Drug Clinical Research Committee; Breast Cancer Expert Committee, National Tumor Quality Control Center; Tumor Pathology Committee of China Anti-cancer Association; Boao Institute of Oncology Innovation. Expert consensus on the clinical application of PI3K/AKT/mTOR inhibitors in the treatment of advanced breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2022;44(7):673–692. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20220412-00251>.
 25. Reinhardt K, Stückrath K, Hartung C, Kaufhold S, Uleer C, Hanf V et al. PIK3CA-mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;196(3):483–493. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06637-w>.
 26. Kim JH, Lee ST. Polyamine Oxidase Expression Is Downregulated by 17 β -Estradiol via Estrogen Receptor 2 in Human MCF-7 Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7521. <https://doi.org/10.3390/ijms23147521>.
 27. Nemati Shafaei M, Goutsouliak K, Lin H, Bevers TB, Gutierrez-Barrera A, Bondy M, Arun B. Aromatase inhibitors and contralateral breast cancer in BRCA mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;196(1):143–152. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06688-z>.
 28. Dustin D, Gu G, Fuqua SAW. ESR1 mutations in breast cancer. *Cancer*. 2019;125(21):3714–3728. <https://doi.org/10.1002/cncr.32345>.
 29. Zhu W, Xu B. Overcoming resistance to endocrine therapy in hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer: a meta-analysis and systemic review of randomized clinical trials. *Front Med*. 2021;15(2):208–220. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0795-4>.
 30. Radhi S. Molecular Changes During Breast Cancer and Mechanisms of Endocrine Therapy Resistance. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;144:539–562. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.09.009>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Султанбаев

Концепция и дизайн исследования – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин

Написание текста – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков, И.В. Колядина

Сбор и обработка материала – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков

Обзор литературы – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков

Перевод на английский язык – А.Ф. Насретдинов

Анализ материала – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.В. Колядина

Статистическая обработка – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин

Редактирование – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, И.А. Меньшикова,

В.Е. Аскаров, Р.Р. Рахимов, Д.О. Липатов, О.Н. Липатов, М.В. Султанбаев, В.М. Забелин, А.А. Измайлов, Р.Т. Аюпов, А.А. Измайлов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Sultanbaev

Study concept and design – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin

Text development – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Ainur F. Nasretidinov, Konstantin V. Menshikov,

Irina V. Kolyadina

Collection and processing of material – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Ainur F. Nasretidinov,

Konstantin V. Menshikov

Literature review – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Ainur F. Nasretidinov, Konstantin V. Menshikov

Translation into English – Ainur F. Nasretidinov

Material analysis – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Irina V. Kolyadina

Statistical processing – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin

Editing – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Shamil I. Musin, Ainur F. Nasretidinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov,

Irina A. Menshikova, Vadim E. Askarov, Radmir R. Rakhimov, Danila O. Lipatov, Oleg N. Lipatov, Mikhail V. Sultanbaev, Vadim M. Zabelin,

Albert A. Izmailov, Rustam T. Ayupov, Adel A. Izmailov

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretidinov, Konstantin V. Menshikov

Информация об авторах:

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru
Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>; irinakolyadina@yandex.ru

Мусин Шамиль Исмаилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Насретдинов Айнуф Фанутович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru
Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Аскарков Вадим Евгеньевич, врач-онколог амбулаторного отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; rkodrb@yandex.ru

Рахимов Радмир Радимович, к.м.н., врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>; radmir-rr@mail.ru

Липатов Данила Олегович, студент лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com

Липатов Олег Николаевич, д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>; lipatovoleg@bk.ru

Султанбаев Михаил Валерьевич, к.х.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2222-4940>; s-mihail@yandex.ru

Забелин Вадим Максимович, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0000-8375-3953>; zabelinvm@yandex.ru

Измайлов Альберт Аделевич, аспирант, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ассистент кафедры урологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>; albertizmailov96@gmail.com

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

Измайлов Адел Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Information about the authors:

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

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Leading Researcher, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>; irina-kolyadina@yandex.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Ainur F. Nasretdinov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

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

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Vadim E. Askarov, Oncologist of the Outpatient Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; rkodrb@yandex.ru

Radmir R. Rakhimov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>; radmir-rr@mail.ru

Danila O. Lipatov, Student of the Faculty of Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com

Oleg N. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>; lipatovoleg@bk.ru

Mikhail V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2222-4940>; s-mihail@yandex.ru

Vadim M. Zabelin, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8375-3953>; zabelinvm@yandex.ru

Albert A. Izmailov, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Assistant of the Department of Urology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>; albertizmailov96@gmail.com

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

Adel A. Izmailov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru