

УДК 616.61-006.6-033.2-036.8-037

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-27-34>

ЕСТЬ ЛИ АРГУМЕНТЫ ЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ CDK4/6-ИНГИБИТОРОВ ПРИ ВИСЦЕРАЛЬНОМ КРИЗЕ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ? ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ ДАННЫХ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Г.А. Чиж, И.В. Рыков, Д.С. Орлова

ООО «Многопрофильный медицинский центр» клиника Высоких технологий «Белоостров»; Россия, 188651, Ленинградская область, м. р-н Всеволожский, с. п. Юкковское, тер. «Клиника «Белоостров», зд. 1. 1

Контакты: Чиж Григорий Алексеевич, e-mail: ya.grisha234@yandex.ru

Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью и ведущей причиной смертности от рака у женщин во всем мире [1, 2]. В лечении данного заболевания за последние десять лет были достигнуты значительные успехи [3], во многом в силу внедрения новых вариантов лекарственной терапии, среди которых одним из наиболее значимых выступают CDK4/6-ингибиторы.

CDK4/6-ингибиторы в сочетании с гормонотерапией (ингибиторы ароматазы, фулвестрант) в серии исследований продемонстрировали убедительный выигрыш в беспрогрессивной выживаемости, частоте объективного ответа [4–12], а в отдельных случаях — преимущество и в общей выживаемости в сравнении с гормонотерапией в монорежиме [6, 8, 11, 12], что сделало комбинацию CDK4/6 и гормонотерапию незыблемым стандартом первых линий лечения метастатического рака молочной железы [6, 8, 11–13].

Однако долгое время возможность применения CDK4/6-ингибиторов в первой линии при висцеральном кризе, при агрессивном течении заболевания была дискуссионной и не рассматривалась в качестве допустимого варианта лечения, так как долгое время не было никаких проспективных данных, которые свидетельствовали бы в пользу применения именно CDK4/6-ингибиторов при обрисованной клинической ситуации и их преимущества перед химиотерапией, которая представлялась безальтернативной опцией лечения.

В представленном далее клиническом случае описан результат лечения рибоциклибом и анастрозолом пациентки с метастатическим люминальным раком молочной железы, осложненный висцеральным кризом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: CDK4/6-ингибиторы; гормональная терапия; рак молочной железы

Для цитирования: Чиж Г.А., Рыков И.В., Орлова Д.С. Есть ли аргументы за использование CDK4/6-ингибиторов при висцеральном кризе при люминальном метастатическом раке молочной железы? Обзор существующих данных и клинический случай // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 1. С. 27–34, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-27-34>.

ARE THERE ARGUMENTS FOR CDK4/6 INHIBITORS IN VISCERAL CRISIS IN METASTATIC LUMINAL BREAST CANCER? REVIEW OF RECENT DATA AND PRESENTATION OF THE CLINICAL CASE

Grigory A. Chizh, Ivan V. Rykov, Daria S. Orlova

LLC «Multidisciplinary medical centre» High technology clinic «Beloostrov»; Vsevolozhsky district, rural settlement Yukkovskoye, territory «Clinic «Beloostrov», bldg. 1. 1, 188651, Russia

Contacts: Chizh Grigory Alexeevich, e-mail: ya.grisha234@yandex.ru

Annotation

Breast cancer (BC) is the most common malignant tumour and the leading cause of cancer death in women worldwide [1, 2]. Significant progress has been made in the treatment of this disease over the last decade [3], largely due to the introduction of new drug treatment options, of which CDK4/6 inhibitors are one of the most important.

CDK4/6 inhibitors in combination with hormonal therapy (aromatase inhibitors, fulvestrant) have shown in a number of trials a convincing increase in progression-free survival, objective response rate [4–12] and in some cases — an advantage in overall survival compared to hormonal therapy as monotherapy [6, 8, 11, 12], making the combination of CDK4/6 and hormonal therapy the unquestioned standard in first-line treatment of metastatic breast cancer [6, 8, 11–13].

However, for a long time the possibility of using CDK4/6 inhibitors in the first-line setting of visceral crisis and aggressive disease was controversial and not considered an acceptable treatment option because of the lack of prospective data supporting the use of CDK4/6 inhibitors in the described clinical setting and their advantages over chemotherapy, which seemed to be an alternative treatment option.

The following case describes the outcome of treatment with ribociclib and anastrozole in a patient with metastatic luminal breast cancer complicated by visceral crisis.

KEYWORDS: CDK4/6-inhibitors; hormonal therapy; breast cancer

For citation: Chizh G.A., Rykov I.V., Orlova D.S. Are there arguments for CDK4/6 inhibitors in visceral crisis in metastatic luminal breast cancer? Review of recent data and presentation of the clinical case // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 3, No. 1. P. 27–34, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-27-34>.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 37 лет в 2021 г. была госпитализирована в ОРИЛ КБ РАН в тяжелом состоянии по поводу рака молочной железы cT4N3bM1, с метастатическим поражением костей, мягких тканей и нерегионарных лимфоузлов, а также приведшего к осложнениям заболевания в виде сепсиса, артериального тромбоза нижней конечности и хронического болевого синдрома, обусловленного массивным метастатическим поражением костей. Все это компрометировало функциональный статус пациентки, который расценивался при поступлении как ECOG 3. Известно, что ранее у пациентки была верифицирована неспецифицированная протоковая карцинома молочной железы, иммуногистохимический портрет которой соответствовал люминальному В HER2-негативному раку молочной железы: ER=8, PR=6, HER2 = 0, Ki 67–45%.

Сознание пациентки при осмотре в ходе госпитализации было расценено как приглушенное. При осмотре кожи и мягких тканей в зоне правой молочной железы, лопаток, правого плеча, правой паховой области отмечено наличие множественных очагов метастатического поражения кожи и мягких тканей с присоединением гнойно-воспалительных изменений, в силу чего они были расценены в качестве септического очага. Артериальное давление на обеих верхних конечностях 80/50 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 115–120 уд./мин, темп диурез снижен. Иных отклонений при физикальном осмотре отмечено не было.

При обследовании пациентки в ходе госпитализации по данным МСКТ от 09.2021 был определен следующий объем опухолевого поражения:

— множественное остеолитическое поражение грудного и поясничного отдела позво-

ночника с развитием компрессионного перелома на уровне Th_{IX}–Th_X;

— признаки патологического накопления контраста в мягких тканях туловища и нижних конечностей с обеих сторон;

— поражение паховых лимфатических узлов справа с формированием конгломерата 65×35×45 мм и компрессией бедренных сосудов, которое было принято как таргетный очаг для дальнейшей оценки динамики по RECIST 1.1.

Клинико-лабораторные данные свидетельствовали о развернутой картине сепсиса и анемии тяжелой степени:

- гемоглобин 56 г/л;
- прокальцитонин 4,5 нг/мл;
- С-реактивный белок 265 мг/л.

Из анамнеза известно, что ранее по поводу рака молочной железы пациентке не проводилась какая-либо системная лекарственная терапия.

В ходе госпитализации была проведена гемотрансфузия 4 доз эритроцитарной взвеси и инициирована антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (меропенем + ванкомицин) в сочетании с массивной инфузионной терапией кристаллоидными растворами, глюкокортикостероидами на фоне симптоматической терапии (анальгетическая терапия с применением опиоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов).

В ходе проведения симптоматической терапии отмечена умеренная положительная динамика, выражающаяся в уменьшении лабораторных и клинических проявлений сепсиса, уменьшении выраженности болевого синдрома, улучшении функционального статуса до ECOG 2.

В ходе обсуждения пациентки в рамках онкологического консилиума было принято решение о попытке проведения противоопухолевой терапии первой линии в режиме ингиби-

торы ароматазы + рибоциклиб + гозерелин (в связи с пременопаузальным статусом).

Доводами для попытки применения гормонотаргетной терапии выступали:

- невозможность применения полихимиотерапии ввиду развившихся септических осложнений основного заболевания и высокого риска жизнеугрожающих осложнений лекарственной терапии;

- объем опухолевого поражения, диктующий необходимость проведения лекарственной терапии с ожидаемой высокой частотой объективного ответа;

- подтип опухолевого заболевания и неполная исчерпанность возможностей гормонотерапии.

В ходе проведения терапии была достигнута выраженная клиническая и радиологическая динамика, выражавшаяся:

- уменьшением выраженности остеолитических и нарастания остеобластических изменений скелета;

- уменьшением размеров конгломерата паховых лимфатических узлов до 23×33×12 мм, что позволяло говорить о наличии частичного ответа на основании оценки динамики по RECIST 1.1 (–50%);

- уменьшением выраженности болевого синдрома, сделавшим возможной отмену опиоидных анальгетиков;

- выраженным уменьшением объема поражения мягких тканей туловища и конечностей с полным разрешением гнойно-воспалительного процесса (рис. 1).

ваемость пациентки в настоящее время составляет более двух лет, что сопоставимо с медианой беспрогрессивной выживаемости, наблюдавшейся в исследовании MONALEESA 7, результаты которого легли в основу принятого в отношении обсуждаемой пациентки терапевтического решения. Лечение переносится удовлетворительно, без клинически значимых осложнений со стороны системы кроветворения, печени и сердечно-сосудистой системы.

Обсуждение

К настоящему моменту в отношении всех трех из существующих и применяющихся в Российской Федерации CDK4/6-ингибиторов — рибоциклиба, абемациклиба и палбоциклиба, имеется доказательная база, свидетельствующая в пользу применения данной группы препаратов вместо цитостатической химиотерапии.

Первые данные о возможном применении ингибиторов CDK4/6 при висцеральном кризе появились в 2021 году, когда были опубликованы данные реальной клинической практики, собранные Shaheenah S. Dawood и Kaylen Brzozowski по результатам лечения 906 пациенток, которые получили CDK4/6-ингибиторы по поводу люминального рака молочной железы, протекающего в виде висцерального криза [14].

Исходы лечения таких пациенток сравнивались с исходами пациенток, получавших химиотерапию по поводу висцерального криза в разрезе первичной конечной точки



Рис. 1. Динамика изменения метастатического поражения мягких тканей туловища спустя 3 цикла терапии по схеме анастрозол + рибоциклиб

Fig. 1. Dynamics of changes in metastatic soft tissue lesions of the trunk after 3 cycles of anastrozole + ribociclib therapy

К настоящему времени, несмотря на исходно тяжелое состояние, пациентка продолжает лечение по схеме анастрозол + рибоциклиб. В связи с множественным метастатическим поражением скелета к лечению также был добавлен деносумаб в качестве ингибитора костной резорбции. Беспрогрессивная выжи-

в виде общей выживаемости. Неожиданно ингибиторы показали себя куда лучше в разрезе общей выживаемости: 2-летняя выживаемость составляла 71,6% против 61,4%, а медианы общей выживаемости составляли 59,6 против 41,5 мес (отношение рисков смерти (HR) 0,7; 95% ДИ 0,57–0,86, $p < 0,0001$).

Однако ретроспективные данные сопряжены с риском искажений и девиаций, которые могли бы быть даже не учтены исследователями, но могли значимо сказаться на результатах лечения. По этой причине для утверждения опции CDK4/6-ингибиторов в качестве терапии при висцеральном кризе и агрессивном течении заболевания требовались проспективные данные. Спустя некоторое время появились первые проспективные данные в виде рандомизированных исследований, посвященных применению CDK4/6-ингибиторов в обрисованной клинической ситуации.

Речь об исследовании **RIGHT CHOICE** — рандомизированном проспективном исследовании второй фазы, где оценивалось приме-

лином, в то время как группа контроля получала комбинированные режимы химиотерапии: доцетаксел + капецитабин, гемцитабин + паклитаксел либо капецитабин + винорелбин. Первичной конечной точкой выбрана беспрогрессивная выживаемость.

В этом исследовании применение рибоциклиба с ингибиторами ароматазы и гозерелином было сопряжено с удвоением **медианы времени до прогрессирования** (21,8 против 12,8 мес) в сравнении с химиотерапией по выбору врача [15] (рис. 2).

Примечательно, что частота ответа и время до наступления объективного противоопухолевого ответа были сопоставимыми в обеих группах (рис. 3 и 4).

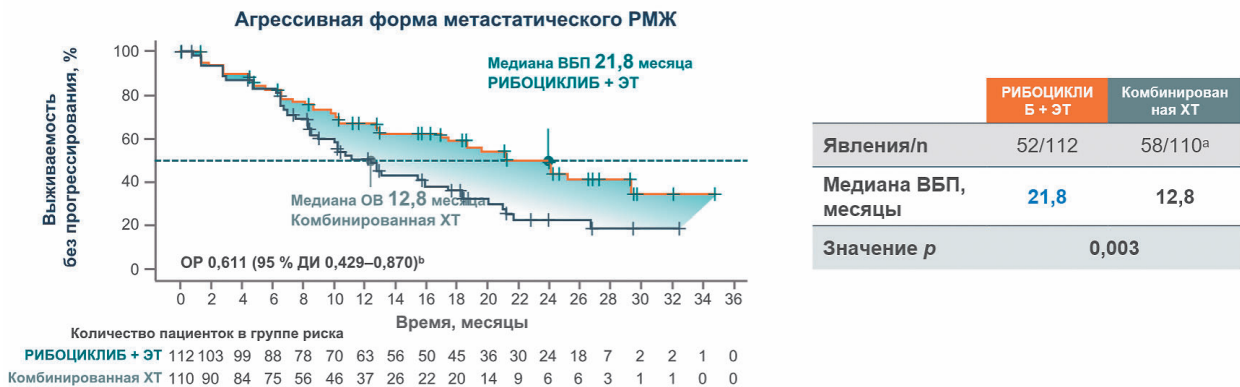


Рис. 2. Данные исследования RIGHT CHOICE в отношении результатов выживаемости без прогрессирования

Fig. 2. Data from the RIGHT CHOICE trial on progression-free survival outcomes

нение рибоциклиба в сравнении с химиотерапией у пациенток с агрессивным течением люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы.

В исследование включались пациентки в пре- и перименопаузе при условии:

- отсутствия предшествующей системной терапии по поводу распространенного рака молочной железы;
- наличия измеримых очагов;
- функционального статуса ECOG 0–2;
- удовлетворительной функции печени (уровень билирубина не более 1,5 от верхней границы лабораторной нормы);
- агрессивного течения рака молочной железы: метастазы во внутренних органах с клиническими проявлениями и/или быстрое прогрессирование заболевания, и/или развивающееся нарушение функции внутренних органов, и/или выраженная симптоматика при невисцеральном поражении.

Экспериментальная группа получала рибоциклиб с ингибиторами ароматазы и гозере-

Окончательных результатов по общей выживаемости в данном исследовании в настоящее время еще нет: имеются лишь данные 30-месячной общей выживаемости, которая составила 66,6% и 64,6% в группе ингибиторов и химиотерапии соответственно.

Есть ли в отношении иных ингибиторов данные о возможной эффективности при висцеральном кризе и агрессивном течении заболевания?

Так, в отношении абемациклиба проведено рандомизированное мультицентровое исследование 2-й фазы ABIGAIL. В данное исследование было включено 162 пациентки с агрессивным течением люминального HER2-негативного рака молочной железы, которое должно было соответствовать одному из следующих критериев:

- наличие висцерального метастатического поражения;
- низкодифференцированная опухоль grade 3 и/или отсутствие экспрессии прогестероновых рецепторов в первичной опухоли;

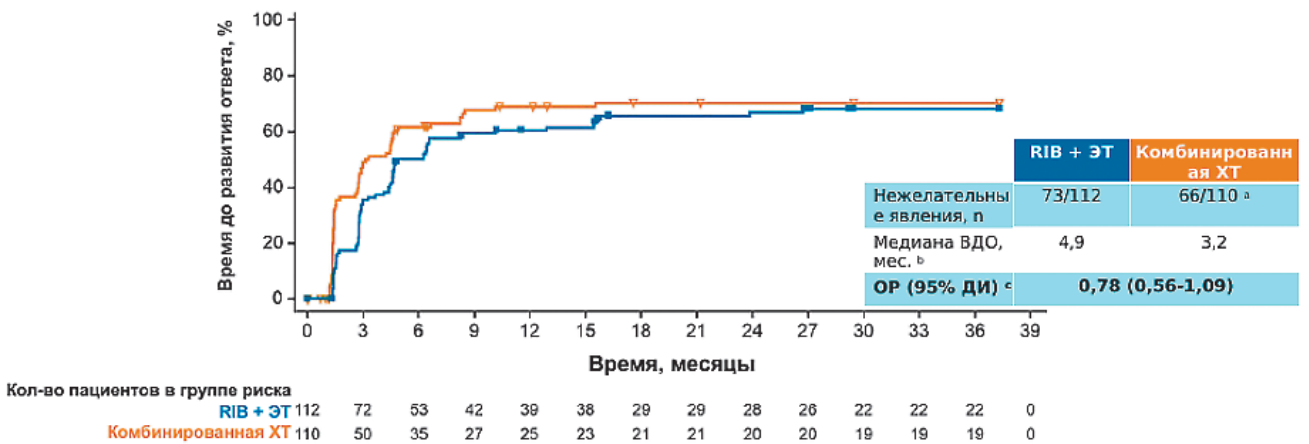


Рис. 3. Данные исследования RIGHT CHOICE в отношении медианы времени до наступления объективного ответа на фоне терапии

Fig. 3. Data from the RIGHT CHOICE trial for median time to objective response on background therapy

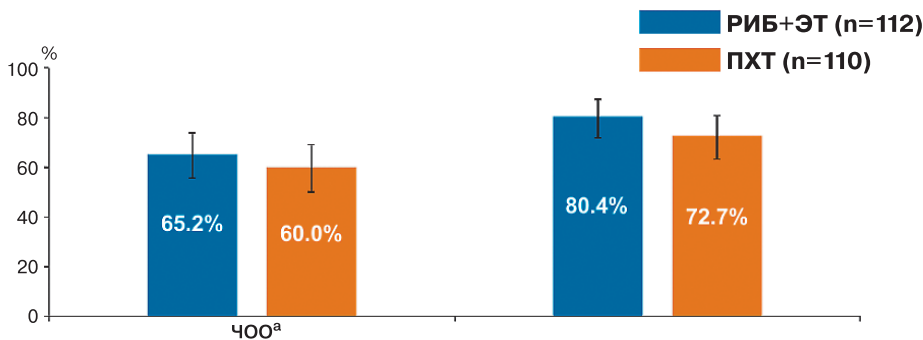


Рис. 4. Данные исследования RIGHT CHOICE в отношении частоты наступления объективного ответа

Fig. 4. Data from the RIGHT CHOICE trial on objective response rates

- элевация лактатдегидрогеназы свыше 1,5 ВГН;
- прогрессирование заболевания в течение 36 мес от завершения адъювантной гормонотерапии;
- отсутствие предшествующего лечения по поводу метастатического заболевания;
- удовлетворительные показатели функции костного мозга, печени (общий билирубин не более 1,5 от ВГН, МНО не более 1,5, элевация АЛТ и АСТ не более 5 от ВГН при метастатическом поражении печени, не более 3 — при его отсутствии) и почек (уровень креатинина не более 1,5 от ВГН).

Исследователи сравнивали два подхода в лечении таких пациенток [16]:

- паклитаксел в объеме 12 введений с последующим введением абемациклиба с ингибиторами ароматазы;
- upfront абемациклиб + ингибиторы ароматазы [16].

Первичной конечной точкой, в контексте которой сравнивались указанные опции, была частота объективного ответа, достигнутая к 12-й неделе от начала лекарственной терапии.

По результатам, которые были доложены на ESMO 2024, подход применения абемациклиба upfront позволил добиться более высокой частоты объективного ответа: 58 против 40%, с весьма убедительными статистическими различиями (отношение шансов (ОШ) 2,12 [95% ДИ 1,13–3,96]; $p=0,019$).

В отношении эффективности палбоциклиба при агрессивном течении заболевания и висцеральном кризе, сравнительно недавно мир увидел результаты исследования IV фазы PADMA.

- В него включались пациентки:
- с HR+HER2-метастатическим раком молочной железы;
 - вне зависимости от менопаузального статуса;
 - у которых, в силу течения заболевания, были показания к химиотерапии — симптомное множественное метастатическое поражение костей и внутренних органов;
 - не получавшие ранее лекарственного лечения по поводу метастатического заболевания.

Исследователи включили в работу и рандомизировали (1:1) 120 человек. В ходе наблюдения за пациентками исследователи выбрали

такую конечную точку, как **время до наступления терапевтической неудачи (ТТФ)**, т.е. время до прогрессирования заболевания, смерти, прерывания лечения в силу токсичности или по решению пациентки. В результате медиана ТТФ составляла 17,2 мес в группе палбоциклиба с ГТ и всего 6,1 мес в группе химиотерапии.

В PADMA, как и в RIGHT CHOICE, продемонстрировано, что общая выживаемость при применении CDK4/6-ингибиторов, в сравнении с химиотерапией, при агрессивном течении рака молочной железы, как минимум, не хуже: нумерически она в PADMA была даже выше в группе палбоциклиба и составляла 46 мес, в сравнении с 36 мес в группе химиотерапии — но данные, как и в RIGHT CHOICE в отношении конечной точки, незрелые.

Прямых сравнений между ингибиторами в контексте применения при висцеральном кризе и при агрессивном симптомном течении рака молочной железы нет. Попытки прямых сравнений также осложняются рядом ограничений и особенностей, которые можно выделить в каждом исследовании.

Ограничений к применению результатов исследования ABIGAIL в реальной клинической практике при агрессивном течении заболевания может выступать отсутствие опубликованных данных о беспрогрессивной и общей

Одним из критериев **исключения** из исследования было наличие висцерального криза [16]. В исследование включались пациентки с удовлетворительными гематологическими показателями — отсутствием значимой билирубинемии, значимой трансаминаземии, без нарушения в системе гемокоагуляции и функции почек.

Включались пациентки исключительно с функциональным статусом — ECOG 0–1.

Иными словами, популяция пациенток из исследования ABIGAIL не в полной мере соответствует тому, что мы видим в реальной клинической практике у пациенток с симптомным агрессивным течением люминального метастатического рака молочной железы.

Ввиду ограничений дизайна ABIGAIL и отсутствия данных относительно выживаемости пациенток, данные исследований RIGHT CHOICE и PADMA словно выглядят более надежными и убедительными в отношении пользы применения соответствующих ингибиторов при агрессивном течении заболевания и при висцеральном кризе.

Однако между RIGHT CHOICE и PADMA также имеются существенные различия, которые могут детерминировать предпочтение конкретного препарата в реальной клинической практике.

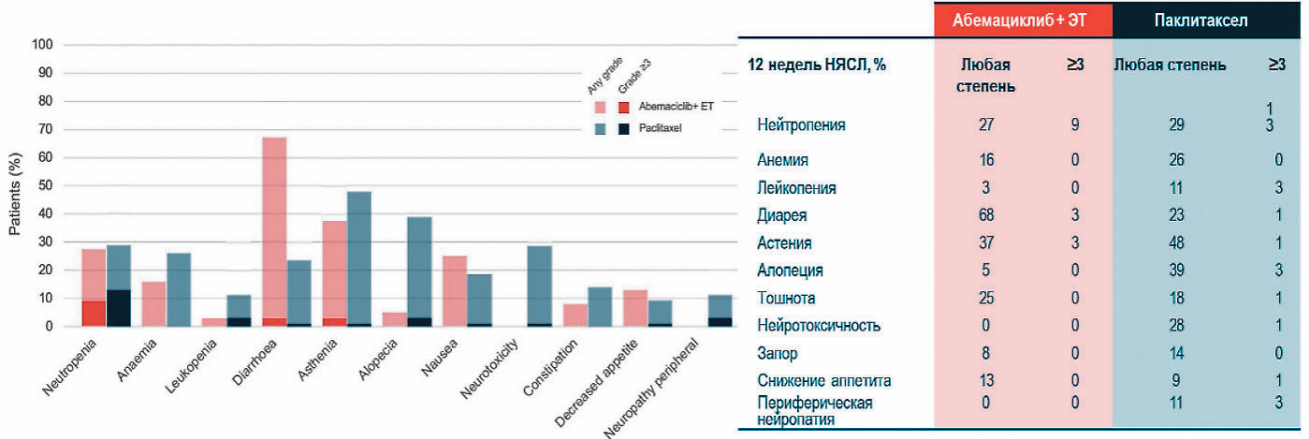


Рис. 5. Данные исследования ABIGAIL в отношении нежелательных явлений при терапии в экспериментальной (терапия абемациклибом) либо контрольной группе (терапия паклитакселом)
Fig. 5. ABIGAIL data on adverse events in the experimental (abemaciclib therapy) or control (paclitaxel therapy) arm

выживаемости, а также данные о переносимости: с диареей, тошнотой пациентки на абемациклибе сталкивались существенно чаще, чем при применении паклитаксела (рис. 5).

Помимо этого, исследование ABIGAIL не позволяет рассматривать эту опцию лечения еще и ввиду особенностей дизайна и популяции пациенток, включенных в исследование.

Группа контроля включенных в RIGHT CHOICE и PADMA. В первом исследовании она получала комбинированные режимы, в то время как во втором применялись режимы монокимиотерапии капецитабином либо препаратов таксанового ряда. Неизбежно возникают сомнения относительно того, были бы различия между палбоциклибом и группой

контроля столь выраженными, если бы во второй группе применялись режимы терапии, как в RIGHT CHOICE,— винорелбин + капецитабин, паклитаксел + гемцитабин либо доцетаксел + капецитабин.

Вторым важным различием между указанными исследованиями выступает **менопаузальный статус пациенток**: исследование RIGHT CHOICE не подразумевало возможность участия пациенток, находящихся в постменопаузе, в то время как в PADMA 88% пациенток были в постменопаузе. Данные различия затрудняют интерпретацию результатов PADMA и не прямые сравнения с RIGHT CHOICE в контексте данных о более неблагоприятном течении распространенного рака молочной железы у пациенток в пременопаузальном статусе [18].

Ввиду этого рибоциклиб обладает наиболее убедительной доказательной базой в отношении применения при наиболее неблагоприятном течении люминального метастатического рака молочной железы: при наличии висцерального криза у пациенток в пременопаузе.

Что касается ограничений, которые можно было бы предъявить к исследованию RIGHT CHOICE, то они касаются критериев включения, в частности требования, чтобы уровень билирубина не превышал 1,5 от ВГН, что не позволяет экстраполировать данные этого исследования на случаи более выраженного нарушения функции печени.

Однако палитра проявлений, которая может реализоваться при висцеральном

кризе, достаточно широкая и не ограничивается исключительно поражением печени, что в целом позволяет применять эти данные к популяции пациенток с агрессивным течением заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В контексте существующих данных очевидных преимуществ химиотерапии перед CDK4/6-ингибиторами и поводов к ее предпочтению при метастатическом люминальном раке молочной железы нет, даже при агрессивном течении заболевания CDK4/6-ингибиторы, в сочетании с гормонотерапией в виде ингибиторов ароматазы и, при пременопаузальном статусе, агонистов гонадотропного рилизинг-гормона (аГНРГ), выступают наиболее выигрышной опцией терапии. Об этом свидетельствуют данные перечисленных исследований, высокая частота объективного ответа, преимущество в ВБП, сопоставимые (пока что) данные по ОВ, при условии более приемлемой переносимости и большей безопасности при применении именно ингибиторов, нежели химиотерапевтических препаратов.

Наш клинический случай иллюстрирует, что пациентка при агрессивном течении заболевания и висцеральном кризе люминального рака молочной железы может получить существенную пользу от применения рибоциклиба и гормонотерапии (ингибиторы ароматазы и аГНРГ), при соответствии популяции пациенток, которые были включены в RIGHT CHOICE.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* 2021. Vol. 71, No. 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.
2. Benvenuti C., Gaudio M., Jacobs F. et al. Clinical Review on the Management of Breast Cancer Visceral Crisis // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, No. 4. P. 1083. doi: 10.3390/biomedicines11041083.
3. Duan S., Buxton I.L.O. Evolution of Medical Approaches and Prominent Therapies in Breast Cancer // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, No. 10. P. 2450. <https://doi.org/10.3390/cancers14102450>.
4. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J. et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35, No. 32 P. 3638–3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
5. Johnston S., Martin M., Di Leo A. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer // *NPJ Breast Cancer*. 2019. No. 5.
6. Overall Survival in Two Monarch Trials of Abemaciclib in Advanced Breast Cancer By Caroline Helwick October 10, 2023. Suppl.: Breast Cancer Almanac.
7. Finn R.S., Martin M., Ruqo H.S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, No. 20. P. 1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
8. Finn R.S. et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. Vol. 40, No. 17.

9. Grinshpun A., Tolaney S.M., Burstein H.J. et al. The dilemma of selecting a first line CDK4/6 inhibitor for hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer // *NPJ Breast Cancer*. 2023. Vol. 9, No. 1. P. 15. doi: 10.1038/s41523-023-00520-7.
10. Tripathy D. 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. Vol. 19, No. 7. P. 904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
11. Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer // *N. Engl. J. Med*. 2019.
12. Lu Y.S. et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2– Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial // *Clin. Cancer Res*. 2022. Vol. 28, No. 5. P. 851–859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2023. 2023. March 23.
14. Dawood Sh.S. et al. Efficacy of CDK4/6i in the visceral crisis setting: Result from a real-world database // *J. Clin. Oncol*. 2021. Vol. 39. P. 1047–1047.
15. Lu Y.S., Mahidin E.I.B.M. et al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer // *J. Clin. Oncol*. 2024. Vol. 42, No. 23. P. 2812–2821. doi: 10.1200/JCO.24.00144.
16. Haba Rodriguez J., de la et al. ABIGAIL: Randomized phase II study of abemaciclib plus endocrine therapy (ET) with or without a short course of induction paclitaxel in patients (pts) with previously untreated HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer (HR+/HER2– ABC) with aggressive disease criteria // *ESMO Congress*. 2024. LBA23.
17. Loibi S. LB1–03; SESS-3616 – Primary results of the randomised Phase III trial comparing first-line ET plus palbociclib vs standard mono-chemotherapy in women with high risk HER2–/HR+ metastatic breast cancer and indication for chemotherapy – PADMA study.
18. Anders C.K., Hsu D.S., Broadwater G. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26, No. 20. P. 3324–3330. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2471.

Вклад авторов

Г. А. Чиж: написание и редактура текста статьи.

И. В. Рыков: непосредственное ведение пациентки, редактура текста статьи.

Д. С. Орлова: непосредственное ведение пациентки.

Authors' contribution

G. A. Chizh: Writing and editing the text of the article.

I. V. Rykov: Direct patient management, article editing.

D. S. Orlova: Direct patient management.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г. А. Чиж / G. A. Chizh

<https://orcid.org/0000-0002-4979-3246>

И. В. Рыков / I. V. Rykov

<https://orcid.org/0000-0002-8250-8144>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. В ходе написания статьи авторы не получали какой-либо финансовой поддержки.

Funding. The authors did not receive any financial support during the writing of the article.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка дала письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила / Received to the editor: 20.12.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was Reviewed: 11.01.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 20.01.2025 г.