

УДК 618.19-006.6-085

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-45-51>

## СЛУЧАЙ НАЗНАЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ CDK4/6 ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ HER2-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ СПБ ГБУЗ «ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»

<sup>1</sup>Е.А. Чистякова, <sup>1,2</sup>М.И. Глузман, <sup>1</sup>А.Э. Алборов, <sup>1</sup>В.А. Оганесян, <sup>1,2</sup>Р.В. Орлова<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Россия, 198255, Санкт-Петербург, 2-я Берёзовая аллея, д. 3/5

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-линия В.О., д. 8а

**Контакты:** Чистякова Елена Александровна, e-mail: [kegcumvino@yandex.ru](mailto:kegcumvino@yandex.ru)

### Аннотация

Исследования препаратов из группы ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) в качестве терапии первой линии на сегодняшний день не ограничиваются группой больных метастатическим люминальным Her2-негативным (ER+/HER2-) раком молочной железы (РМЖ). Ряд доклинических и клинических исследований продемонстрировал потенциал CDK4/6-ингибиторов в лечении HER2-позитивного РМЖ с положительной экспрессией гормональных рецепторов («трижды-позитивный» подтип). Однако в этих исследованиях ингибиторы CDK4/6 применялись вместе с моноклональными антителами (трастузумаб, пертузумаб).

В данной статье представлен случай применения комбинации ингибитора ароматазы и CDK4/6-ингибитора без использования химиотерапии и препаратов из группы моноклональных антител (МКА) в качестве первой линии лечения метастатического Her2-позитивного РМЖ в условиях СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Her2-позитивный, метастатический рак молочной железы, моноклональные антитела, ингибиторы CDK4/6, ингибиторы ароматазы

**Для цитирования:** Чистякова Е.А., Глузман М.И., Алборов А.Э., Оганесян В.А., Орлова Р.В. Случай назначения ингибиторов CDK4/6 при метастатическом Her2-позитивном раке молочной железы в условиях СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 4. С. 45–51, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-45-51>.

## EXPERIENCE OF PRESCRIBING CDK4/6 INHIBITORS FOR METASTATIC HER2-POSITIVE BREAST CANCER IN THE ST. PETERSBURG STATE BUDGETARY HEALTHCARE INSTITUTION CITY CLINICAL ONCOLOGY DISPENSARY

<sup>1</sup>Elena A. Chistyakova, <sup>1,2</sup>Mark I. Gluzman, <sup>1</sup>Aleksandr E. Alborov, <sup>1</sup>Vladimir A. Oganesyanyan, <sup>1,2</sup>Rashida V. Orlova<sup>1</sup>St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 2-ya Berezovaya Alley, 3/5, St. Petersburg, 193318, Russia<sup>2</sup>St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb.; St. Petersburg, 199034, Russia**Contacts:** Chistyakova Elena Aleksandrovna, e-mail: [kegcumvino@yandex.ru](mailto:kegcumvino@yandex.ru)

### Annotation

Studies of drugs from the group of cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors as first-line therapy are currently not limited to the group of patients with metastatic luminal Her2-negative (ER+/HER2-) breast cancer. A number of preclinical and clinical studies have demonstrated the potential of CDK4/6 inhibitors in the treatment of HER2-positive breast cancer with positive expression of hormone receptors («triple-positive» subtype). However, in these studies, CDK4/6 inhibitors were used together with monoclonal antibodies (Trastuzumab, Pertuzumab).

This article presents a case of using a combination of an aromatase inhibitor and a CDK4/6 inhibitor without chemotherapy and monoclonal antibody (MAB) drugs as a first-line treatment for metastatic Her2-positive breast cancer in the St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary.

**KEYWORDS:** Her2-positive, metastatic breast cancer, monoclonal antibodies, CDK4/6 inhibitors, aromatase inhibitors

**For citation:** Chistyakova E.A., Gluzman M.I., Alborov A.E., Oganesyan V.A., Orlova R.V. Experience with prescribing CDK4/6 inhibitors for metastatic Her2-positive breast cancer in the St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 4. P. 45–51, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-45-51>.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно большинству клинических рекомендаций (ESMO, NCCN, RUSSCO, ASCO) оптимальной схемой противоопухолевой лекарственной терапии первой линии при Her2-позитивном раке молочной железы (PMЖ) является комбинация химиотерапии (доцетаксел) и таргетных препаратов из группы моноклональных антител (МКА: трастузумаб, пертузумаб). Несмотря на значительные успехи в лечении Her2-позитивного PMЖ за последние 20 лет, у 16–20% пациентов на фоне лечения по поводу ранней стадии происходит отдаленное метастазирование [1, 2], возникает первичная или вторичная резистентность [3, 4], и медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) на фоне терапии первой линии составляет около 1 года (Ponde et al., 2018). Кроме того, проведение системной химиотерапии в комбинации с МКА часто сопровождается серьезными побочными эффектами, такими как нейтропения и лекарственная кардиомиопатия. Все это делает актуальным поиск новых мишеней и комбинаций таргетных препаратов для лечения метастатического Her2-позитивного PMЖ.

Так, исследования препаратов из группы ингибиторов CDK4/6 на сегодняшний день не ограничиваются группой больных люминальным Her2-негативным (ER+/HER2-) PMЖ. Ряд доклинических и клинических исследований продемонстрировали потенциал CDK4/6-ингибиторов в лечении HER2-позитивного PMЖ с положительной экспрессией гормональных рецепторов («трижды-позитивный» подтип). Однако в этих исследованиях ингибиторы CDK4/6 применялись вместе с моноклональными антителами (трастузумаб, пертузумаб). Исследования эффективности применения ингибиторов CDK4/6 без МКА при Her2-позитивном раке на сегодняшний день отсутствуют.

В данной статье представлен случай применения CDK4/6-ингибиторов в лечении Her2-позитивного PMЖ в условиях СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

## ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ

В последнее время предметом изучения многих исследований являются схемы лече-

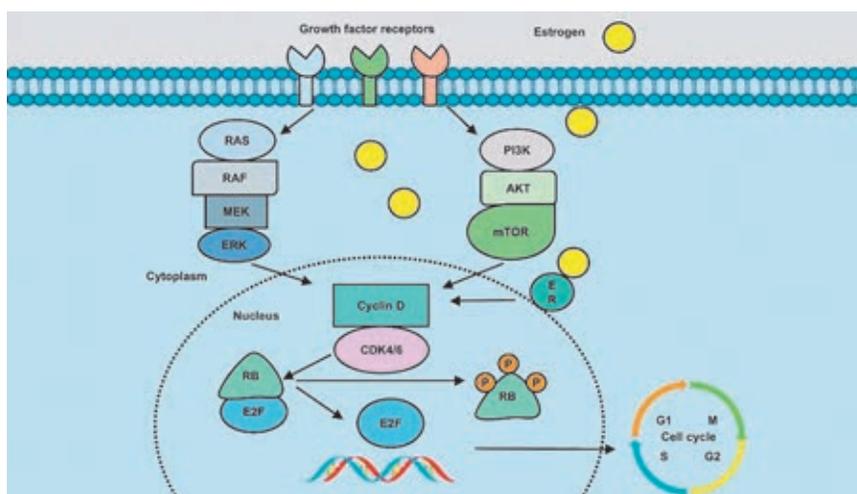
ния Her2-позитивного PMЖ без применения химиотерапии, которые сочетают таргетную терапию с ингибиторами клеточного цикла.

На рис. 1 показан сигнальный каскад cyclinD-CDK4/6-INK4-RB, позволяющий регулировать переход клетки из фазы митоза G1 в S. Это важный путь для возникновения, развития и выживания опухолевых клеток. Вышестоящие сигнальные пути, такие как RAS и PI3K, способствуют образованию комплексов циклина D с CDK4/6, стимулируя экспрессию циклина D. Этот комплекс приводит к фосфорилированию белка ретинобластомы (RB) и его инактивации [5, 6]. Инактивация RB снижает его супрессорное действие на семейство факторов транскрипции E2F [7]. В свою очередь, высвободившийся E2F инициирует синтез ДНК, переводя клеточный цикл из G1 в S. Кроме того, E2F способствует транскрипции циклина E, активирует CDK2, дополнительно фосфорилирует RB1, и формирует петлю положительной обратной связи [8].

Так как путь cyclinD-CDK4/6-INK4-RB входит в число сигнальных каскадов, активируемых с помощью рецепторов Her2, ингибиторы CDK4/6 являются возможной опцией в лечении в том числе и при гиперэкспрессии Her2. Кроме того, действие ингибиторов CDK4/6 и антиHer2-таргетных препаратов является синергичным. Это открывает новые перспективы в лечении и возможности преодоления лекарственной резистентности.

По результатам исследования на трансгенных мышиных моделях и искусственно выведенных клеточных линиях было показано, что циклин D1/CDK4 опосредует устойчивость к таргетной терапии HER2-положительного рака молочной железы, которую возможно преодолеть с помощью ингибиторов CDK4/6 [9]. *In vivo* ингибиторы CDK4/6 повышают чувствительность полученных от пациента ксенотрансплантатных опухолей к HER2-таргетной терапии и задерживают рецидив опухоли в трансгенной модели HER2-позитивного PMЖ.

Согласно доклиническим исследованиям, ингибиторы клеточного цикла могут использоваться для лечения PMЖ с HER2+ в будущем, и эти результаты могут предложить новые потенциальные терапевтические подходы и стратегии.



**Рис. 1.** Сигнальный каскад cyclinD-CDK4/6-INK4-RB [14]  
**Fig. 1.** The cyclinD-CDK4/6-INK4-RB signaling cascade [14]

Крупные клинические исследования тоже подтверждают целесообразность назначения ингибиторов CDK4/6 при Her2-позитивном РМЖ. Так, в исследовании MonarcHER приняли участие 273 больные метастатическим РМЖ (ER+/HER2+), которым назначали комбинацию препаратов: фулвестрант, абемациклиб и трастузумаб, а затем сравнивали со стандартной химиотерапией в комбинации с трастузумабом. Результаты показали, что комбинация ингибиторов пролиферации клеток значительно улучшила ВВП по сравнению со стандартной химиотерапией с трастузумабом (8,3 мес, 95% ДИ 5,9–12,6 против 5,7 мес, 5,4–7,0; ОР 0,67 [95% ДИ 0,45–1,00];  $p=0,051$ ), демонстрируя приемлемый профиль безопасности [10]. Результаты свидетельствуют о том, что режим без использования химиотерапии потенциально может быть альтернативным вариантом лечения пациенток с прогрессирующим РМЖ с положительным гормональным и HER2 статусом [10].

В исследовании NA-PHER2 было изучено влияние применения ингибиторов CDK4/6 в неoadьювантной терапии Her2-позитивного РМЖ. В исследовании с несколькими группами пациентов и несколькими центрами приняли участие 35 человек. Результаты показали очень интересное явление: при совместном применении палбоциклиба с пертузумабом и трастузумабом показатель Ki67 был ниже после 2 нед лечения этой комбинацией, а также на момент операции (через 6 нед после лечения) по сравнению с началом исследования, среднее геометрическое значение экспрессии Ki67 составляло 31,9 (SD 15,7) по сравнению с 43 (150) на 2-й неделе ( $n=25$ ;  $p<0,0001$ ) и 121 (200) на момент операции ( $n=22$ ;  $p=0,013$ ) [11].

В исследовании SOLTI-1303 PATRICIA авторы оценивали эффективность палбоциклиба в сочетании с трастузумабом у предлеченных пациенток с прогрессирующим РМЖ с HER2+. Все пациентки ранее прошли несколько линий лечения, в том числе 2–4 линии анти-HER2 таргетной терапии [12]. Результаты показали, что палбоциклиб в сочетании с трастузумабом имеет приемлемый профиль безопасности и демонстрирует многообещающие результаты в отношении выживаемости (медиана ВВП в группах с применением палбоциклиба и без него – 10,6 против 4,2 мес соответственно; скорректированное отношение рисков = 0,40;  $p=0,003$ ) пациентов с прогрессирующим РМЖ ER-положительным/HER2-положительным статусом с подтипом PAM50 Luminal A или B [12].

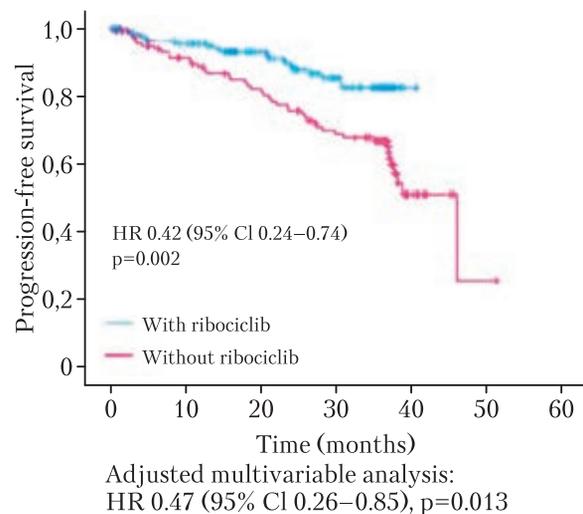
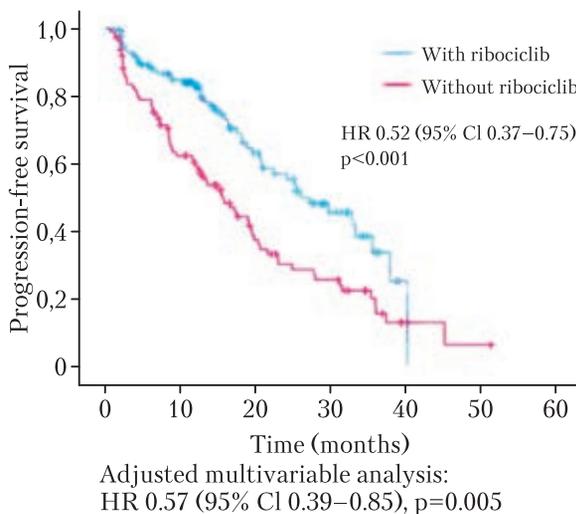
Однако полученные результаты являются противоречивыми. Так, другое исследование 1b/2 фазы показало менее позитивные результаты применения ингибиторов CDK4/6 у предлеченных больных метастатическим Her2-позитивным РМЖ [13]. Лишь у одного пациента (8,3%) наблюдалось стабильное течение заболевания в течение более 24 нед; объективных ответов не наблюдалось, а медиана ВВП составила 1,33 мес (95% ДИ 0,92–2,57). Подобный результат может быть связан с тем, что пациенты, включенные в исследование, получили в среднем 4 линии лечения, включая трастузумаб, пертузумаб и трастузумаб-эмтанзин. Кроме того, на результат мог повлиять относительно небольшой размер выборки в обоих исследованиях.

На конгрессе ESMO в 2024 г. были представлены результаты исследования III фазы DETECT V [14]. В исследование было включено 270 пациентов с метастатическим

HR-положительным, HER2-положительным метастатическим РМЖ, которые получили не более двух линий предшествующего лечения.

Пациенты были случайным образом распределены на группы: первой проводили химиотерапию в комбинации с двойной таргетной блокадой (трастузумаб и пертузумаб) с последующей поддерживающей терапией антигормональными препаратами (ингибиторы ароматазы либо блокаторы эстрогеновых рецепторов) и МКА

ВБП на фоне ингибитора CDK4/6 более чем на 15 мес (рис. 3). Медиана ВБП составила 44,3 мес (95% ДИ 32,4–60,9) для группы пациентов, получавших палбоциклиб в комбинации с анти-HER2 терапией и эндокринной терапией, против 29,1 мес (95% ДИ 23,3–38,6) в группе пациентов, получавших анти-HER2 терапию и только эндокринную терапию [HR: 0,74 (95% ДИ 0,58–0,94); нестратифицированный односторонний  $p=0,0074$ ].



**Рис. 2.** Результаты сравнительного анализа ВБП и ОВ (общей выживаемости) в исследовании DETECT-V в группах пациентов с добавлением рибоциклиба к лечению и без [14]

**Fig. 2.** Results of comparative analysis of PFS and OS (overall survival) in the DETECT-V study in patient groups with and without the addition of Ribociclib to treatment [14]

( $n=136$ ), второй группе была назначена антигормональная терапия в комбинации с двойной таргетной блокадой ( $n=135$ ). После того как в исследование было набрано 124 пациента, в исследование начали включать больных, которые помимо эндокринной терапии получали ингибитор CDK4/6 рибоциклиб. Исследователи провели подгрупповой анализ ВБП и ОВ в группах с добавлением рибоциклиба и без него. Результаты показаны на рис. 2. Добавление рибоциклиба было связано со значительными улучшениями ВБП и ОВ в обеих группах. HR для ВБП составил 0,52 (95% ДИ, 0,37–0,75;  $p<0,001$ ) при нескорректированном анализе и 0,57 (95% ДИ, 0,39–0,85;  $p=0,005$ ) при многофакторном анализе. HR для ОВ составил 0,42 (95% ДИ, 0,24–0,74;  $p=0,002$ ) при нескорректированном анализе и 0,47 (95% ДИ, 0,26–0,85;  $p=0,013$ ) при многофакторном анализе.

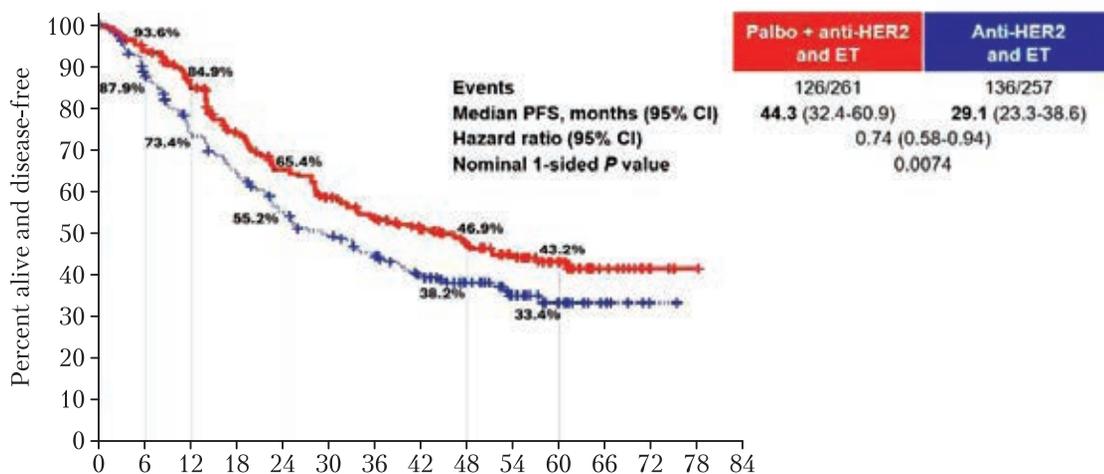
Еще одно крупное исследование III фазы AFT-38 PATINA [15], в котором изучено добавление палбоциклиба к поддерживающей терапии после первой линии химио- и таргетной терапии по поводу метастатического HR+ Her2-положительного РМЖ, показало увеличение

Полученные результаты исследований говорят о том, что использование CDK4/6 ингибиторов в лечении HR+ Her2-положительного РМЖ позволяет значительно увеличить показатели выживаемости и вероятно может рассматриваться как перспективная опция в лечении пациентов, которым нежелательно проведение химиотерапии (ввиду выраженной сопутствующей патологии или при отказе пациента).

#### Собственный опыт

Пациентка П., 56 лет обратилась к онкологу в 2022 г. по поводу множественного метастатического поражения костей без выявленного первичного очага. По данным маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез, регионарных лимфоузлов, проведенного по месту жительства четких данных, свидетельствующих о наличии опухоли в молочных железах, выявлено не было. Пациентке была выполнена трепан-биопсия правой бедренной кости и верифицирован метастаз долькового РМЖ. В результате иммуногистохимического (ИГХ) исследования была выявлена позитивная экспрессия маркеров GATA3, маммоглобин, рецеп-

## Primary Endpoint: PFS (Investigator-Assessed)



**Рис. 3.** Результаты сравнительного анализа ВБП в исследовании AFT-38 PATINA в группах пациентов с добавлением палбоциклиба к лечению и без [15]

**Fig. 3.** Results of comparative analysis of PFS in the AFT-38 PATINA study in groups of patients with and without the addition of Palbociclib to treatment [15]

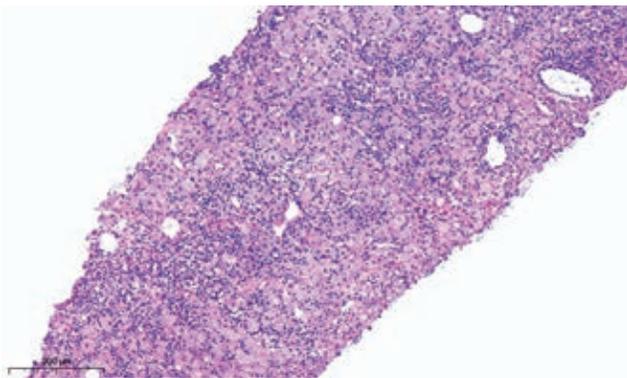
торов к эстрогену (8 баллов). Экспрессии рецепторов к прогестерону выявлено не было (0 баллов). Биоматериала для информативного анализа экспрессии Her2 и определения индекса Ki-67 оказалось недостаточно. Далее пациентка обратилась для назначения лечения в СПб ГБУЗ ГКОД. Была обследована в объеме: мультиспиральная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастом, магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастом. Данных, свидетельствующих о висцеральных метастазах и поражении ЦНС, по результатам проведенного обследования выявлено не было. Подтверждены многочисленные метастазы смешанного (литического и бластического) характера в ребрах, лопатках, ключицах, груди, грудном, поясничном, крестцовом отделах позвоночника, костях черепа, тазовых костях, правой бедренной кости. Описанные изменения сопровождались болевым синдромом в 6 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), общее состояние пациентки оценено в 1 балл по шкале ECOG.

По результатам УЗИ молочных желез был выявлен аваскулярный участок нарушения архитектоники 12×7 мм в верхненаружном квадранте правой молочной железы. Ввиду нечеткой визуализации выполнение трепан-биопсии под ультразвуковым контролем не представлялось возможным. При маммографии в зоне 2 правой молочной железе на границе верхних квадрантов был выявлен участок уплотнения с нечетким контуром 19×18 мм,

крайне подозрительный на первичный очаг опухоли и оцениваемый в 5 баллов по шкале BI-RADS. Из описываемого участка была выполнена биопсия на аппарате Маммотест, однако клетки опухоли в полученном гистологическом материале обнаружены не были. Ввиду верифицированного метастаза люминального РМЖ в костях, клинической картины (изолированное поражение костей), наличия болевого синдрома, пациентке была начата первая линия терапии препаратами летрозол и рибоциклиб, а также введение ингибиторов костной резорбции (золедроновая кислота).

После начала лечения была предпринята повторная попытка биопсии участка патологических изменений в правой молочной железе на аппарате Маммотест. В результате удалось верифицировать первичную опухоль в правой молочной железе. Произведено сравнение биоптатов, полученных из кости и из первичной опухоли в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, подтверждено сходное гистологическое строение опухоли.

При ИГХ исследовании биоптата первичной опухоли молочной железы была выявлена гиперэкспрессия Her2 (3+), положительная экспрессия рецепторов к эстрогену (8 баллов), отсутствие экспрессии рецепторов к прогестерону (0 баллов), индекс Ki-67 (10%). Фотография препарата опухоли молочной железы представлена на рис. 4 (окраска гематоксилин-эозином), на рис. 5 (анализ экспрессии Her2).



**Рис. 4.** Биоптат опухоли молочной железы, окраска гематоксилин-эозином

**Fig. 4.** Biopsy of a breast tumor, hematoxylin-eosin staining

При первом контрольном обследовании через 2,5 мес у пациентки была достигнута стабилизация по всем очагам на фоне проводимого лечения.

С учетом отсутствия признаков висцерального криза, изолированного характера метастатического процесса, отсутствия данных о прогрессировании и нежелания пациентки получать внутривенные инфузии было рекомендовано продолжить терапию ингибитором ароматазы в комбинации с ингибитором CDK4/6 без добавления МКА.

По результатам регулярного контрольного обследования (КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза) в период с августа 2022



**Рис. 5.** Биоптат опухоли молочной железы, экспрессия Her2neu

**Fig. 5.** Breast tumor biopsy, Her2neu expression

по сентябрь 2024 г. у пациентки сохраняется стабилизация заболевания, наблюдается снижение болевого синдрома (до 2 баллов по ВАШ).

#### Выводы

Ингибиторы CDK4/6 могут применяться в лечении Her2-позитивного РМЖ, и изучение возможностей их использования является перспективным направлением, так как может улучшить показатели выживаемости и помочь в преодолении резистентности. Однако показания к их применению и вопросы комбинирования с препаратами МКА остаются недостаточно изученными на сегодняшний день и требуют дальнейших исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cameron D., Pickart-Gebhart M.J., Gelber R.D. et al. Eleven-year follow-up of patients treated with trastuzumab after adjuvant chemotherapy for HER2-positive early breast cancer: a final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389. P. 1195–205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
2. Perez E.A., Romond E.H., Suman W.J. et al. Trastuzumab in combination with adjuvant chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a planned pooled analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831 // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 3744–3752. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730.
3. Lux M.P., Nabieva N., Hartkopf A.D. et al. Therapeutic landscape in patients with metastatic HER2-positive breast cancer: data from the real-world breast cancer registry PRAEGNANT // *Cancers (Basel)*. 2018. Vol. 11. P. 10. doi: 10.3390/cancers11010010.
4. Vernieri C., Milano M., Brambilla M. et al. Mechanisms of resistance to anti-HER2 therapy in HER2-positive breast cancer: current knowledge, new research directions, and therapeutic perspectives // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019. Vol. 139. P. 53–66. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.001.
5. Pandey K., Ahn H.-J., Kim S.K., Lee S.A., Kim S., Lim S.M. et al. Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: a review // *Int. J. Cancer*. 2019. Vol. 145. P. 1179–1188. doi: 10.1002/ijc.32020.
6. Kitagawa M., Higashi H., Jung H.K. et al. The consensus motif for phosphorylation by cyclin D1-Cdk4 is different from that for phosphorylation by cyclin A/E-Cdk2 // *EMBO J.* 1996. Vol. 15. P. 7060–7069. doi: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb01097.x.
7. Narasimha A.M., Kaulich M., Shapiro G.S. et al. Cyclin D activates the Rb tumor suppressor by mono-phosphorylation // *Elife*. 2014. Vol. 3. P. e02872. doi: 10.7554/eLife.02872.
8. Ezhevsky S.A., Ho A., Becker-Hapak M. et al. Differential regulation of retinoblastoma tumor suppressor protein by G(1) cyclin-dependent kinase complexes in vivo // *Mol. Cell Biol.* 2001. Vol. 21. P. 4773–4784. doi: 10.1128/MCB.21.14.4773-4784.2001.

9. Goel S., Wang Q., Watt A.C. et al. Overcoming therapeutic resistance in HER2-positive breast cancers with CDK4/6 inhibitors // *Cancer Cell*. 2016. Vol. 29. P. 255–269. doi: 10.1016/j.ccell.2016.02.006.
10. Tolane S.M., Wardley A.M., Zambelli S. et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarcHER): a randomized, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2020. Vol. 21. P. 763–775. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30112-1.
11. Gianni L., Bisagni G., Colleoni M. et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and pertuzumab plus palbociclib and fulvestrant in HER2-positive, ER-positive breast cancer (NA-PHER2): an exploratory, open-label, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2018. Vol. 19. P. 249–256. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30001-9.
12. Ciruelos E., Villagrana P., Pascual T. et al. Palbociclib and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer: results from the phase II SOLTI-1303 PATRICIA trial // *Clin. Cancer Res*. 2020. Vol. 26. P. 5820–5829. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0844.
13. Goel S., Pernas S., Tan-Wasielewski Z. et al. Ribociclib plus trastuzumab in advanced HER2-positive breast cancer: results of a phase 1b/2 trial // *Clin. Breast Cancer*. 2019. Vol. 19. P. 399–404. doi: 10.1016/j.clbc.2019.05.010.
14. Janni W., Fehm T.N., Mueller V. et al. Omission of chemotherapy and addition of the CDK4/6 inhibitor ribociclib in HER2-positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer — Second interim efficacy analysis of the randomized phase III DETECT V trial // *Ann. Oncol*. 2024. Vol. 35, Suppl. 2. S362. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.298.

**Вклад авторов**

**Е. А. Чистякова:** написание статьи, анализ литературных данных, описание клинического случая, предоставление и оформление результатов обследований, снимков гистологических препаратов.

**Р. В. Орлова:** научное руководство, редактирование текста статьи.

**М. И. Глузман:** научное консультирование, сбор данных литературы.

**А. Э. Алборов:** критический пересмотр текста статьи.

**В. А. Оганесян:** ведение клинического наблюдения.

**Authors' contributions.**

**E. A. Chistyakova:** writing the article, analyzing literature data, describing the clinical case, providing and formatting the examination results, images of histological preparations.

**R. V. Orlova:** scientific supervision, editing the text of the article.

**M. I. Gluzman:** scientific consulting, collecting literature data.

**A. E. Alborov:** critical revision of the text of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

**Е. А. Чистякова / E. A. Chistyakova**

<https://orcid.org/0009-0001-9760-5641>

**Р. В. Орлова / R. V. Orlova**

<https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

**М. И. Глузман / M. I. Gluzman**

<https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The article was prepared without sponsorship.

**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: 25.11.2024 г.

Прошла рецензирование / Was reviewed: 05.12.2024 г.

Принята в печать / Accepted for publication: 08.12.2024 г.