



# Клинико-демографические характеристики и схемы лечения пациентов с HR+HER2– распространённым или метастатическим раком молочной железы, получающих терапию ингибиторами CDK4/6 в условиях реальной клинической практики в Москве, по данным исследования ICEDORA

Хатьков И. Е.<sup>1,2,3</sup>, Андрияшкина И. И.<sup>1</sup>, Троценко И. Д.<sup>1,3,4</sup>, Матвеева О. Н.<sup>5</sup>, Резников В. А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> РОО «Московское онкологическое общество», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> НИУ ВШЭ, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> ООО «Новартис Фарма», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Введение.** Ингибиторы CDK4/6 в сочетании с эндокринной терапией (ЭТ) являются современным стандартом лечения пациентов с гормон-рецептор-положительным (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2–) распространённым или метастатическим раком молочной железы (мРМЖ, мРМЖ). Доказательства клинической эффективности ингибиторов CDK4/6 были получены в ходе серии рандомизированных клинических исследований (РКИ), а также во время исследований в условиях реальной клинической практики (РКП) в различных странах.

**Целью** исследования ICEDORA был анализ клинико-демографических характеристик и схем лечения пациентов с HR+HER2– местнораспространённым РМЖ и мРМЖ, принимающих ингибиторы CDK4/6 в РКП в Москве (Россия).

**Материалы и методы.** ICEDORA — неинтервенционное ретроспективное исследование, основанное на анализе данных пациентов, получавших ингибиторы CDK4/6 в Москве. Из первичных медицинских документов (амбулаторных карт и историй болезни) были извлечены клинические характеристики и подробности лечения всех пациентов с HR+HER2– РМЖ, принимавших рибоциклиб, палбоциклиб или абемациклиб с января 2020 года по конец декабря 2022 года. Различия между группами лечения оценивали с помощью логрангового теста. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали с момента постановки диагноза РМЖ до смерти пациента с помощью метода Каплана-Мейера.

**Результаты.** В анализ был включен 2051 пациент. В зависимости от применяемого ингибитора CDK4/6, выбранного на основе клинической оценки в условиях стандартной клинической практики, общую популяцию разделили на три группы лечения: 58,7 % пациентов получали палбоциклиб, 34,7 % — рибоциклиб и 6,6 % — абемациклиб. Медиана возраста в общей популяции и в группах применения рибоциклиба и палбоциклиба составила 58 лет, в группе абемациклиба она была выше (62 года). В 83,5 % случаев статус рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (Her2/neu) был отрицательным, и по этому показателю группы были однородными. Уровни Ki-67 и рецепторов эстрогена (ER) в группе абемациклиба были значительно выше. Среди всех пациентов (2051) в 42,1 % случаев был диагностирован первичный мРМЖ (стадия IV). Распределение стадий заболевания в каждой группе было сопоставимым. Группы значительно различались по количеству метастазов из-за большей доли пациентов с одним метастазом в группе применения абемациклиба (31,9 %) по сравнению с группами применения рибоциклиба (19,0 %) и палбоциклиба (16,6 %), в которых метастатических очагов было больше одного. Коморбидность наблюдалась у 90 % пациентов. При интерпретации результатов исследования необходимо соблюдать осторожность из-за различий в исходных характеристиках пациентов, получавших разные препараты.

**Заключение.** Исследование ICEDORA представляет собой один из наиболее масштабных анализов клинико-демографических характеристик и схем лечения пациентов с HR+HER2– мРМЖ, принимающих ингибиторы CDK4/6 в РКП. Исследование чётко показало, что сравнение эффективности рибоциклиба, палбоциклиба и абемациклиба в условиях РКП затруднено из-за различий в клинико-демографических характеристиках пациентов. Необходимы более объёмные многоцентровые данные со сбалансированными когортами и долгосрочным последующим наблюдением.

**Ключевые слова:** ингибиторы CDK4/6; рибоциклиб; палбоциклиб; абемациклиб; реальная клиническая практика; местнораспространённый рак молочной железы; метастатический рак молочной железы

**Для цитирования:** Хатьков И. Е., Андрияшкина И. И., Троценко И. Д., Прокофьева Е. С., Зайцев Р. Д., Матвеева О. Н., Резников В. А. Клинико-демографические характеристики и схемы лечения пациентов с HR+HER2– распространённым или метастатическим раком молочной железы, получающих терапию ингибиторами CDK4/6 в условиях реальной клинической практики в Москве, по данным исследования ICEDORA. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2026;6(1):71-89. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-098>. EDN: BWACFS.

Поступила: 16.02.2026. В доработанном виде: 17.03.2026. Принята к печати: 26.03.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

## Clinical and demographic characteristics and treatment patterns of patients with HR+HER2– locally advanced or metastatic breast cancer receiving CDK4/6 inhibitors in real-world clinical practice in Moscow: data from the ICEDORA study

Igor E. Khatkov<sup>1,2,3</sup>, Irina I. Andreashkina<sup>1,2</sup>, I. D. Trotsenko<sup>1,2</sup>, Elizaveta S. Prokofieva<sup>4</sup>, Roman D. Zaitsev<sup>4</sup>, Olga N. Matveeva<sup>5</sup>, Valery A. Reznikov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow Oncology Society, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Novartis Pharma, Moscow, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** CDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy (ET) represent the current standard of care for patients with hormone receptor-positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2 — ) locally advanced or metastatic breast cancer (LABC, MBC). Evidence of the clinical efficacy of CDK4/6 inhibitors has been obtained from a series of randomized clinical trials (RCTs) as well as from real-world clinical practice (RWCP) studies in various countries.

**Objective.** The aim of the ICEDORA study was to analyze the clinical and demographic characteristics and treatment patterns of patients with HR+ HER2– LABC and MBC receiving CDK4/6 inhibitors in RWCP in Moscow (Russia).

**Materials and methods.** ICEDORA is a non-interventional, retrospective study based on the analysis of data from patients who received CDK4/6 inhibitors in Moscow. Clinical characteristics and treatment details were extracted from primary medical documents (outpatient charts and medical histories) for all patients with HR+ HER2– breast cancer who received ribociclib, palbociclib, or abemaciclib from January 2020 to the end of December 2022. Differences between treatment groups were assessed using the log-rank test. Overall survival (OS) was calculated from the time of breast cancer diagnosis to patient death using the Kaplan-Meier method.

**Results.** A total of 2,051 patients were included in the analysis. Based on the CDK4/6 inhibitor administered, selected based on clinical assessment in routine clinical practice, the overall population was divided into three treatment groups: 58.7 % of patients received palbociclib, 34.7 % received ribociclib, and 6.6 % received abemaciclib. The median age in the overall population and in the ribociclib and palbociclib groups was 58 years; in the abemaciclib group, it was higher (62 years). In 83.5 % of cases, the human epidermal growth factor receptor 2 (Her2/neu) status was negative, and the groups were homogeneous regarding this parameter. Ki-67 and estrogen receptor (ER) levels were significantly higher in the abemaciclib group. Among all patients (2,051), 42.1 % were diagnosed with *de novo* MBC (stage IV). The distribution of disease stages was comparable across groups. The groups differed significantly in the number of metastases due to a larger proportion of patients with a single metastasis in the abemaciclib group (31.9 %) compared to the ribociclib (19.0 %) and palbociclib (16.6 %) groups, where more than one metastatic site was more common. Comorbidity was observed in 90 % of patients. Caution is necessary when interpreting the study results due to differences in the baseline characteristics of patients receiving the different drugs.

**Conclusion.** The ICEDORA study represents one of the most extensive analyses of the clinical and demographic characteristics and treatment patterns of patients with HR+ HER2– LABC receiving CDK4/6 inhibitors in RWCP. The study clearly demonstrated that comparing the effectiveness of ribociclib, palbociclib, and abemaciclib in the RWCP setting is challenging due to differences in patient clinical and demographic characteristics. Larger, multicenter data with balanced cohorts and long-term follow-up are needed.

**Keywords:** CDK4/6 inhibitors; ribociclib; palbociclib; abemaciclib; real-world clinical practice; locally advanced breast cancer; metastatic breast cancer

**For citation:** Khatkov IE, Andreashkina II, Trotsenko ID, Prokofieva ES, Zaitsev RD, Matveeva ON, Reznikov VA. Clinical and demographic characteristics and treatment patterns of patients with HR+ HER2– locally advanced or metastatic breast cancer receiving CDK4/6 inhibitors in real-world clinical practice in Moscow: data from the ICEDORA study. *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(1):71-89. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-098>. EDN: BWACFS.

Received: 16.02.2026. Revision received: 17.03.2026. Accepted: 26.03.2026. Published: 30.03.2026.

## Введение / Introduction

Рак молочной железы (РМЖ) — самое распространённое онкологическое заболевание среди женщин в России. В 2023 году было диагностировано 74 008 новых случаев рака молочной железы, что составляет 19,1 % от всех выявленных злокачественных новообразований. Согласно опубликованным данным, примерно у 7,4 % женщин с впервые диагностированным раком молочной железы обнаруживают отдаленные метастазы, а около 17 % случаев рака молочной железы диагностируются на стадии III [1].

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) отметили значимые преимущества применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с эндокринной терапией (ЭТ) — фулвестрантом или нестероидными ингибиторами ароматазы (НСИА) — в качестве первой и последующих линий терапии у пациентов с гормон-рецептор-положительным (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2 — ) распространённым раком молочной железы (мРМЖ) в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) (рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб) и общей выживаемости (ОВ) (рибоциклиб и абемациклиб) [2–12].

Данные, полученные в РКИ, демонстрируют убедительные доказательства клинической эффективности ингибиторов CDK4/6. При проведении ретроспективных исследований на основе данных реальной клинической практики (РКП) сталкиваются с множеством проблем, включая несоответствие клинических и демографических характеристик пациентов критериям включения в РКИ и дисбаланс в группах сравнения. Однако исследования в условиях РКП имеют большую ценность, поскольку они предоставляют данные о более обширной и разнообразной популяции больных, включая пациентов с сопутствующими заболеваниями, обычно исключаемыми из РКИ. Эти исследования демонстрируют эффективность препарата в менее контролируемых условиях, в той же реальной клинической среде, в которой практически все пациенты получают лечение в разных странах [13–19, 30–31].

Анализ ретроспективных данных исследования ICEDORA позволил впервые в России получить обширную информацию о применении комбинированной ЭТ в РКП в большой популяции пациентов, а также проанализировать характеристики пациентов, схемы лечения и клинические исходы.

## Материалы и методы / Materials and methods

**Цели и задачи исследования.** ICEDORA — это неинтервенционное ретроспективное исследование характеристик пациентов, подходов к лечению

и клинических исходов у пациентов с HR+ HER2– местнораспространённым РМЖ или мРМЖ, принимающих рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб в условиях РКП в Москве.

Основная цель исследования состояла в том, чтобы описать клинико-демографический профиль и подходы к фармакотерапии пациентов, получающих ингибиторы CDK4/6 в условиях РКП. Ключевая дополнительная цель заключалась в ретроспективной оценке эффективности рибоциклиба у пациентов с HR+ HER2– распространённым РМЖ или мРМЖ в РКП. В анализе не сравнивали эффективность вариантов лечения из-за несопоставимости групп пациентов.

**Дизайн исследования.** В исследование ICEDORA были включены пациенты с HR+ HER2– рРМЖ и мРМЖ, получавшие ингибиторы CDK4/6 с января 2020 года по конец декабря 2022 года. Поскольку исследование было наблюдательным и ретроспективным, оно не включало протокол лечения, диагностические или терапевтические вмешательства, график визитов или получение письменного информированного согласия пациентов. В исследование включили всех пациентов из регистра Московского онкологического общества с HR+ HER2– распространённым РМЖ, получавших терапию ингибиторами CDK4/6 в течение индексного периода, общий размер популяции в исследовании составил 2051 пациент. В данном исследовании индексная дата — это дата начала исследуемого лечения.

В ходе исследования собирались доступные данные о ключевых демографических характеристиках, об ответах на лечение, о последовательности и продолжительности лечения. Были собраны следующие данные: возраст на момент постановки диагноза мРМЖ или рРМЖ, чувствительность или резистентность к ЭТ, статус по шкале ECOG в начале и в конце терапии ингибиторами CDK4/6, характеристики первичной опухоли (уровни прогестероновых (PR) и эстрогеновых рецепторов (ER), Her2/neu, Ki-67), стадия заболевания по системе TNM на момент постановки диагноза, локализация и количество отдаленных метастазов, наличие сопутствующих диагнозов, варианты предшествующего лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия (ЛТ), химиотерапия (ХТ)), варианты сопутствующей ЭТ, время от постановки диагноза до начала терапии ингибитором CDK4/6, линии терапии, продолжительность терапии ингибитором CDK4/6, время до прогрессирования (в том числе на фоне применения ингибиторов CDK4/6), время от постановки диагноза до подтверждения первых метастазов, смертельный исход и причины смерти. Данные о нежелательных явлениях не собирались.

Учитывали возраст пациентов на момент выявления рака молочной железы. Для описания уровней PR/ER на опухолевых клетках использовался метод оценки со следующей схемой присвоения баллов: 0 (отрицательный результат), 1–3 (низкий уровень, может доходить до промежуточных значений, частично положительный результат), 4–8 (высокий уровень, положительный результат).

Динамику функционального статуса оценивали по системе ECOG: 0 (пациенты полностью функциональны, могут вести активный образ жизни), 1 (пациенты могут участвовать в активностях, но ограничены в физических нагрузках), 2 (пациенты могут выполнять основные действия, но в течение дня им нужен отдых), 3 (пациенты зависят от посторонней помощи, но могут сидеть или лежать), 4 (пациенты полностью недееспособны и нуждаются в постоянном уходе).

**Статистический анализ.** Продолжительность лечения и общую выживаемость (ОВ) анализировали с помощью метода определения предела произведения Каплана-Мейера. Кривые выживаемости сравнивали с использованием логрангового критерия. В анализ не включили факторы стратификации. Медиану ОВ рассчитывали от даты первоначальной постановки диагноза рак молочной железы до смерти по любой причине. Датой постановки диагноза была дата, записанная в медицинской карте пациента, а датой смерти — дата регистрации в отделе записи актов гражданского состояния. Результаты были представлены в виде средней выживаемости в годах, медианы выживаемости в годах (время, до которого дожили 50 % пациентов в соответствующей группе лечения) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) для медианы выживаемости.

Сравнение значений частоты количественных переменных между группами проводили с использованием критерия «хи-квадрат» или критерия Фишера-Фримена-Холтона в зависимости от количества наблюдений в таблице сопряженности. Количественные данные сравнивали между группами с применением критерия Краскела-Уоллиса.

**Этическое одобрение.** Дизайн исследования одобрен Локальным Этическим комитетом при Московском Клиническом Научно-практическом Центре имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы (выписка из протокола № 5/2023 от 26.04.2023).

## Результаты / Results

**Клинико-демографические характеристики пациентов.** Клинико-демографические характеристики и данные о количестве участников исследования, получавших ингибиторы CDK4/6 (рибоциклиб, палбоциклиб, абемациклиб), представлены в таблице 1. Большинство пациентов принимали

палбоциклиб (1204; 58,7 %) или рибоциклиб (712; 34,7 %). Абемациклиб применяли в схеме лечения только у 135 пациентов (6,6 %). Этот дисбаланс в размерах групп лечения отражает российскую РКП и связан с тем, что палбоциклиб был одобрен Министерством здравоохранения РФ для применения в России раньше, чем другие ингибиторы CDK4/6. Важно отметить, что с методологической и аналитической точки зрения девятикратное различие в размерах групп применения палбоциклиба и абемациклиба, а также более чем пятикратное различие между группами применения рибоциклиба и абемациклиба приводят к различной достоверности оценок для этих групп, что затрудняет статистическую и клиническую интерпретацию результатов.

Медиана возраста пациентов на момент определения стадии рака молочной железы составила 58 лет (табл. 1). Возраст пациентов в группах применения рибоциклиба и палбоциклиба был практически одинаковым: медиана составила 58 лет для обеих групп. В группе применения абемациклиба медиана возраста была выше и составила 62 года.

Для подавляющего большинства пациентов была известна стадия заболевания на момент постановки диагноза (табл. 1). В структуре общей популяции преобладали пациенты со стадией IV (42,1 %), примерно у равного количества пациентов была отмечена стадия II или III (26,1 и 23,8 % соответственно), у 160 пациентов (7,8 %) рак молочной железы был диагностирован на стадии I. Таким образом, у 42 % пациентов был диагностирован метастатический РМЖ *de novo*, а у остальных произошло прогрессирование до мРМЖ после первоначального выявления ранней стадии РМЖ. Межгрупповые различия в структуре стадий не достигли статистической значимости ( $p=0,078$ , критерий хи-квадрат), при этом следует отметить, что в группе абемациклиба преобладали более поздние стадии. Что касается отдаленных метастазов (M), выявленных при раке молочной железы *de novo* или в результате рецидива заболевания на более ранней стадии, различия в группах достигли статистической значимости ( $p=0,021$ , критерий хи-квадрат) из-за более высокой частоты метастатического рака молочной железы *de novo* в группе применения абемациклиба (51,9 %) по сравнению с группами рибоциклиба (43,5 %) и палбоциклиба (40,1 %). Этот результат может отражать схемы назначения, при которых абемациклиб чаще выбирают для пациентов с мРМЖ *de novo*.

В целом распределение по стадиям и выявленные тенденции отражают структуру, характерную для заболевания в целом.

У большинства пациентов (табл. 1) был зарегистрирован отрицательный статус рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (Her2/neu) (83,5 % в общей популяции), для 308

пациентов (15,0 %) отсутствовала информация об экспрессии рецептора Her2/neu, у 31 (1,5 %) статус был положительным. Группы применения рибоциклиба, палбоциклиба и абемациклиба были однородными по статусу Her2/neu ( $p=0,592$ , точный критерий Фишера).

Данные по уровню рецепторов прогестерона (PR) и эстрогена (ER) были недоступны для более чем половины пациентов в общей популяции (63,5 % и 61,4 % соответственно). Среди остальных у 22 % пациентов отмечался низкий уровень PR, у 10,1 % — высокий уровень PR и у 4,4 % пациентов регистрировали отрицательный результат. Для уровней рецепторов прогестерона не обнаружили межгрупповых различий ( $p=0,340$ , критерий хи-квадрат). Что касается рецепторов эстрогена (ER), у 22,2 % пациентов был низкий уровень, у 14,9 % — высокий уровень и у 1,5 % — отрицательный результат. Наблюдались статистически значимые различия между группами применения исследуемых препаратов ( $p=0,005$ , критерий Фишера-Фримена-Холтона) из-за статистически значимой более высокой доли пациентов с высокими уровнями ER в группе абемациклиба (27,4 %) по сравнению с группами рибоциклиба и палбоциклиба (16,4 и 12,5 % соответственно). Однако из-за ограниченной информации об уровне ER и PR следует с осторожностью проводить экстраполяцию полученных данных на общую выборку.

Данные для оценки маркера пролиферации Ki-67 были доступны для 1471 пациента из 2051. В общей популяции среднее значение Ki-67 составило 33,8 %, что соответствует высокому уровню пролиферации, а медиана была равна 28 % (порог умеренного уровня пролиферации). В группе применения абемациклиба индекс Ki-67 (среднее значение 39,2 %, медиана 35 %) был статистически значимо выше ( $p=0,029$ , критерий Краскела-Уоллиса),

чем в группе применения рибоциклиба (среднее значение 33,7 %, медиана 29 %) и палбоциклиба (среднее значение 33,2 %, медиана 27 %).

Среди пациенток общей популяции, у которых были зарегистрированы метастазы, в подавляющем большинстве случаев они были обнаружены в одной (18,4 %), двух (13,8 %), трёх (9,0 %) или четырёх (4,9 %) локализациях. Метастазы в 5–8 локализациях были обнаружены менее чем у 5 % женщин. При сравнении групп применения исследуемых препаратов были зарегистрированы статистически значимые различия в количестве метастазов между группами ( $p=0,021$ , критерий Фишера-Фримена-Холтона), в первую очередь за счет значимо более высокой доли пациентов с одним метастазом (31,9 %) в группе абемациклиба по сравнению с группами рибоциклиба (19,0 %) и палбоциклиба (16,6 %). Наиболее распространенной локализацией отдаленных метастазов были кости (41,1 %), легкие (17,7 %), лимфатические узлы (16,8 %) и печень (14,1 %) (табл. 1). Статистически значимые различия между группами применения исследуемых препаратов были обнаружены только для метастазов в брюшине: в группе палбоциклиба частота таких метастазов была почти в 2 раза ниже (1,7 %), чем в группах рибоциклиба и абемациклиба (3,2 % и 3,7 % соответственно;  $p=0,04$ , критерий Фишера-Фримена-Холтона). Кроме того, наблюдалась тенденция к более высокой частоте отдаленных метастазов в лимфатические узлы в группе абемациклиба (23,7 %) по сравнению с группами рибоциклиба и палбоциклиба (17,3 % и 15,8 % соответственно).

У большинства пациентов, включенных в исследование, были сопутствующие заболевания (табл. 1). В целом коморбидность была зарегистрирована почти у 90 % пациентов, при этом статистически значимых различий между группами не наблюдалось.

**Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов на момент первоначальной постановки диагноза РМЖ**

**Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients at the time of initial diagnosis of breast cancer**

Параметры	Характеристики группы применения исследуемого препарата			Общая популяция
	Рибоциклиб	Палбоциклиб	Абемациклиб	
<b>Количество пациентов, n (%)</b>				
	712 (34,7 %)	1204 (58,7 %)	135 (6,6 %)	2051 (100 %)
<b>Возраст</b>				
Среднее значение, лет (мин. – макс.)	57,0 (26–85)	57,5 (23–92)	60,1 (31–88)	57,5 (23–92)
Медиана, лет (Q1 – Q3)	58 (48–66)	58 (49–66)	62 (53–70)	58 (49–66)
<b>Анатомическая стадия заболевания, n (%)</b>				
I	54 (7,6 %)	101 (8,4 %)	5 (3,7 %)	160 (7,8 %)

Параметры	Характеристики группы применения исследуемого препарата			Общая популяция
	Рибоциклиб	Палбоциклиб	Абемациклиб	
<b>Анатомическая стадия заболевания, n (%)</b>				
II	173 (24,3 %)	335 (27,8 %)	28 (20,7 %)	536 (26,1 %)
III	175 (24,6 %)	282 (23,4 %)	32 (23,7 %)	489 (23,8 %)
IV	309 (43,4 %)	485 (40,3 %)	69 (51,1 %)	863 (42,1 %)
нет данных	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	1 (0,7 %)	3 (0,2 %)
<b>T, n (%)</b>				
T0	3 (0,4 %)	4 (0,3 %)	2 (1,5 %)	
T1	120 (17,0 %)	213 (17,8 %)	13 (9,8 %)	
T2	285 (40,3 %)	501 (41,9 %)	58 (43,6 %)	
T3	69 (9,8 %)	105 (8,8 %)	10 (7,5 %)	
T4	231 (32,6 %)	372 (31,1 %)	50 (37,6 %)	
<b>N, n (%)</b>				
N0	181 (26,2 %)	311 (26,5 %)	26 (19,9 %)	
N1	283 (41,0 %)	477 (40,6 %)	52 (39,7 %)	
N2	101 (14,6 %)	176 (15,0 %)	20 (15,3 %)	
N3	126 (18,2 %)	212 (18,0 %)	33 (25,2 %)	
<b>M, n (%)</b>				
M0	402 (56,5 %)	718 (59,9 %)	65 (48,2 %)	
M1	309 (43,5 %)	481 (40,1 %)	70 (51,9 %)	
<b>Her2/неу, n (%)</b>				
отрицательный	597 (83,9 %)	991 (82,3 %)	124 (91,9 %)	1712 (83,5 %)
положительный	14 (2,0 %)	16 (1,3 %)	1 (0,7 %)	31 (1,5 %)
нет данных	101 (14,2 %)	197 (16,4 %)	10 (7,4 %)	308 (15,0 %)
<b>Баллы PR, n (%) <sup>a</sup></b>				
0	32 (4,5 %)	48 (4,0 %)	10 (7,4 %)	90 (4,4 %)
1–3	159 (22,3 %)	260 (21,6 %)	32 (23,7 %)	451 (22,0 %)
4–8	83 (11,7 %)	104 (8,6 %)	20 (14,8 %)	207 (10,1 %)
нет данных	438 (61,5 %)	792 (65,8 %)	73 (54,1 %)	1303 (63,5 %)
<b>Баллы ER, n (%) <sup>a</sup></b>				
0	13 (1,8 %)	16 (1,3 %)	2 (1,5 %)	31 (1,5 %)
1–3	155 (21,8 %)	276 (22,9 %)	25 (18,5 %)	456 (22,2 %)
4–8	117 (16,4 %)	151 (12,5 %)	37 (27,4 %)	305 (14,9 %)
нет данных	427 (60,0 %)	761 (63,2 %)	71 (52,6 %)	1259 (61,4 %)
<b>Ki-67</b>				
количество пациентов с известным Ki-67, n	528	837	106	1471
среднее значение, % (95 % ДИ)	33,7 (31,9–35,5)	33,2 (31,7–34,6)	39,2 (34,6–43,9)	33,8 (32,7–34,9)

Параметры	Характеристики группы применения исследуемого препарата			Общая популяция
	Рибоциклиб	Палбоциклиб	Абемациклиб	
<b>Ki-67</b>				
мин. – макс., %	0,2–98,0	0,4–98,0	0,3–99,0	0,2–99,0
медиана (Q1 – Q3), %	29 (20–44)	27 (20–42)	35 (22–55)	28 (20–44,5)
<b>Количество отдаленных метастазов, n (%)<sup>b</sup></b>				
0	343 (48,2 %)	629 (52,2 %)	47 (34,8 %)	1019 (49,7 %)
1	135 (19,0 %)	200 (16,6 %)	43 (31,9 %)	378 (18,4 %)
2	97 (13,6 %)	166 (13,8 %)	20 (14,8 %)	283 (13,8 %)
3	69 (9,7 %)	104 (8,6 %)	12 (8,9 %)	185 (9,0 %)
4	39 (5,5 %)	54 (4,5 %)	8 (5,9 %)	101 (4,9 %)
5	17 (2,4 %)	34 (2,8 %)	3 (2,2 %)	54 (2,6 %)
6	5 (0,7 %)	12 (1,0 %)	2 (1,5 %)	19 (0,9 %)
7	4 (0,6 %)	4 (0,3 %)	0 (0,0 %)	8 (0,4 %)
8	3 (0,4 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	4 (0,2 %)
<b>Локализация отдалённых метастазов, n (%)</b>				
кости	307 (43,1 %)	475 (39,5 %)	60 (44,4 %)	842 (41,1 %)
печень	94 (13,2 %)	180 (15,0 %)	15 (11,1 %)	289 (14,1 %)
лёгкие	126 (17,7 %)	205 (17,0 %)	32 (23,7 %)	363 (17,7 %)
лимфатические узлы	123 (17,3 %)	190 (15,8 %)	32 (23,7 %)	345 (16,8 %)
кожа	16 (2,3 %)	24 (2,0 %)	3 (2,2 %)	43 (2,1 %)
плевра	53 (7,4 %)	83 (6,9 %)	15 (11,1 %)	151 (7,4 %)
костный мозг	9 (1,3 %)	10 (0,8 %)	1 (0,7 %)	20 (1,0 %)
брюшина	23 (3,2 %)	20 (1,7 %)	5 (3,7 %)	48 (2,3 %)
головной мозг	17 (2,4 %)	27 (2,2 %)	4 (3,0 %)	48 (2,3 %)
надпочечники	6 (0,8 %)	7 (0,6 %)	0 (0,0 %)	13 (0,6 %)
другое	85 (11,9 %)	117 (9,7 %)	11 (8,2 %)	213 (10,4 %)
<b>Наличие сопутствующих заболеваний, n (%) *</b>				
заболевания артерий	22 (3,1 %)	44 (3,7 %)	7 (5,2 %)	73 (3,6 %)
нарушения со стороны крови	106 (14,9 %)	206 (17,1 %)	21 (15,6 %)	333 (16,2 %)
заболевания системы кровообращения	204 (28,7 %)	365 (30,3 %)	33 (24,4 %)	602 (29,4 %)
нарушения со стороны костно-мышечной системы	175 (24,6 %)	306 (25,4 %)	36 (26,7 %)	517 (25,2 %)
заболевания соединительной ткани	3 (0,4 %)	8 (0,7 %)	0 (0,0 %)	11 (0,5 %)
сахарный диабет	74 (10,4 %)	165 (13,7 %)	10 (7,4 %)	249 (12,1 %)
нарушения со стороны пищеварительной системы	149 (20,9 %)	255 (21,2 %)	16 (11,9 %)	420 (20,5 %)
нарушения со стороны эндокринной системы	124 (17,4 %)	242 (20,1 %)	23 (17,0 %)	389 (19,0 %)
заболевания глаз	169 (23,7 %)	294 (24,4 %)	24 (17,8 %)	487 (23,7 %)
артериальная гипертензия	377 (53,0 %)	638 (53,0 %)	68 (50,4 %)	1083 (52,8 %)

Параметры	Характеристики группы применения исследуемого препарата			Общая популяция
	Рибоциклиб	Палбоциклиб	Абемациклиб	
<b>Наличие сопутствующих заболеваний, n (%) *</b>				
иммунодефицитные состояния	2 (0,3 %)	4 (0,3 %)	0 (0,0 %)	6 (0,3 %)
беременность**	4 (0,6 %)	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	6 (0,3 %)
заболевания вен и лимфатических сосудов	160 (22,5 %)	278 (23,1 %)	23 (17,0 %)	461 (22,5 %)
заболевания кожи	80 (11,2 %)	111 (9,2 %)	24 (17,8 %)	215 (10,5 %)
нарушения со стороны мочевыделительной системы	198 (27,8 %)	320 (26,6 %)	39 (28,9 %)	557 (27,2 %)
респираторные нарушения	147 (20,7 %)	245 (20,4 %)	19 (14,1 %)	411 (20,0 %)
нарушения со стороны печени	51 (7,2 %)	52 (4,3 %)	6 (4,4 %)	109 (5,3 %)
нарушения со стороны почек	36 (5,1 %)	57 (4,7 %)	8 (5,9 %)	101 (4,9 %)
нарушения со стороны сердца	4 (0,6 %)	5 (0,4 %)	4 (3,0 %)	13 (0,6 %)
инфекционные заболевания	38 (5,3 %)	61 (5,1 %)	5 (3,7 %)	104 (5,1 %)
ревматоидные заболевания	1 (0,1 %)	3 (0,3 %)	0 (0,0 %)	4 (0,2 %)
другие заболевания	97 (13,6 %)	170 (14,1 %)	14 (10,4 %)	281 (13,7 %)
как минимум одно сопутствующее заболевание	639 (89,8 %)	1088 (90,4 %)	115 (85,2 %)	1842 (89,8 %)
<b>Неoadьювантная лучевая терапия <sup>с</sup>, n (%)</b>				
да	254 (35,7 %)	422 (35,1 %)	37 (27,4 %)	713 (34,8 %)
нет	458 (64,3 %)	782 (65,0 %)	98 (72,6 %)	1338 (65,2 %)
<b>Хирургическое лечение <sup>с</sup>, n (%)</b>				
да	376 (52,8 %)	670 (55,6 %)	59 (43,7 %)	1105 (53,9 %)
нет	336 (47,2 %)	534 (44,4 %)	76 (56,3 %)	946 (46,1 %)
<b>Предшествующая химиотерапия <sup>с</sup>, n (%)</b>				
да	405 (56,9 %)	677 (56,2 %)	70 (51,9 %)	1152 (56,2 %)
нет	307 (43,1 %)	527 (44,8 %)	65 (48,1 %)	899 (44,8 %)

Примечания: <sup>a</sup> 0 баллов – нет экспрессии (отрицательный результат), 1–3 балла – низкая степень экспрессии, может переходить в промежуточные значения (частично положительный результат), 4–8 баллов – высокая степень экспрессии (положительный результат); <sup>b</sup> – на момент постановки диагноза; <sup>c</sup> – лечение, которое применялось до начала терапии исследуемыми лекарственными препаратами (ингибиторами CDK4/6).

\* У пациентов могло быть несколько сопутствующих заболеваний, поэтому их общая доля превышает 100 %.

\*\* У 6 женщин беременность была подтверждена после начала терапии и зарегистрирована согласно стандартной процедуре.

Notes: <sup>a</sup> 0 point – no expression (negative result); 1–3 points – low expression, may range from 0 to 30 % (partially positive result); 4–8 points – high expression (positive result); <sup>b</sup> – at diagnosis; <sup>c</sup> – treatment received prior to initiation of study drug therapy (CDK4/6 inhibitors).

\* Patients may have had multiple comorbidities, so the overall proportion exceeds 100 %.

\*\* In 6 women, pregnancy was confirmed after initiation of therapy and was registered according to standard procedures.

**Динамика статуса по шкале ECOG.** Анализ данных по шкале ECOG проводился только для пациентов, у которых функциональный статус был известен как до начала приёма ингибиторов CDK4/6, так и во время или после приёма исследуемых препаратов. В результате выборки для анализа динамики статуса по шкале ECOG включали

129 пациентов из группы применения рибоциклиба, 190 пациентов из группы применения палбоциклиба и 30 пациентов из группы применения абемациклиба. На фоне приёма ингибиторов CDK4/6 наблюдалось незначительное ухудшение функционального статуса ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера), в основном из-за перехода пациентов

с ECOG 0 в категорию ECOG 1 (рис. 1), что напрямую связано с прогрессированием заболевания. Ни в одной из групп не наблюдалось статистически значимого увеличения доли пациентов со значимыми ограничениями функционального статуса. Между группами применения рибоциклиба, палбоциклиба и абемациклиба не отмечалось различий в функциональном статусе по шкале ECOG ни до начала приёма препаратов ( $p=0,585$ , точный критерий Фишера), ни во время или после лечения ( $p=0,114$ , точный критерий Фишера).

В таблице 2 представлено распределение пациентов по направлению изменения статуса по шкале ECOG (без изменений, ухудшение, улучшение), а также по наличию или отсутствию изменений

статуса в целом без учёта его направления. Статистически значимых различий не было выявлено ни в отношении направления изменений ( $p=0,796$ , точный критерий Фишера) ни по их наличию или отсутствию ( $p=0,725$ , критерий хи-квадрат). В среднем у 45 % пациентов не наблюдалось изменений статуса по шкале ECOG, ещё у 45 % больных наблюдалось ухудшение функционального статуса, а у остальных 10 % — улучшение. Медиана изменения (табл. 2) во всех группах составила +1 балл, что соответствует изменению в сторону увеличения функциональных ограничений и согласуется с данными о том, что динамика во всех группах преимущественно связана с переходом пациентов из категории ECOG 0 в категорию ECOG 1.

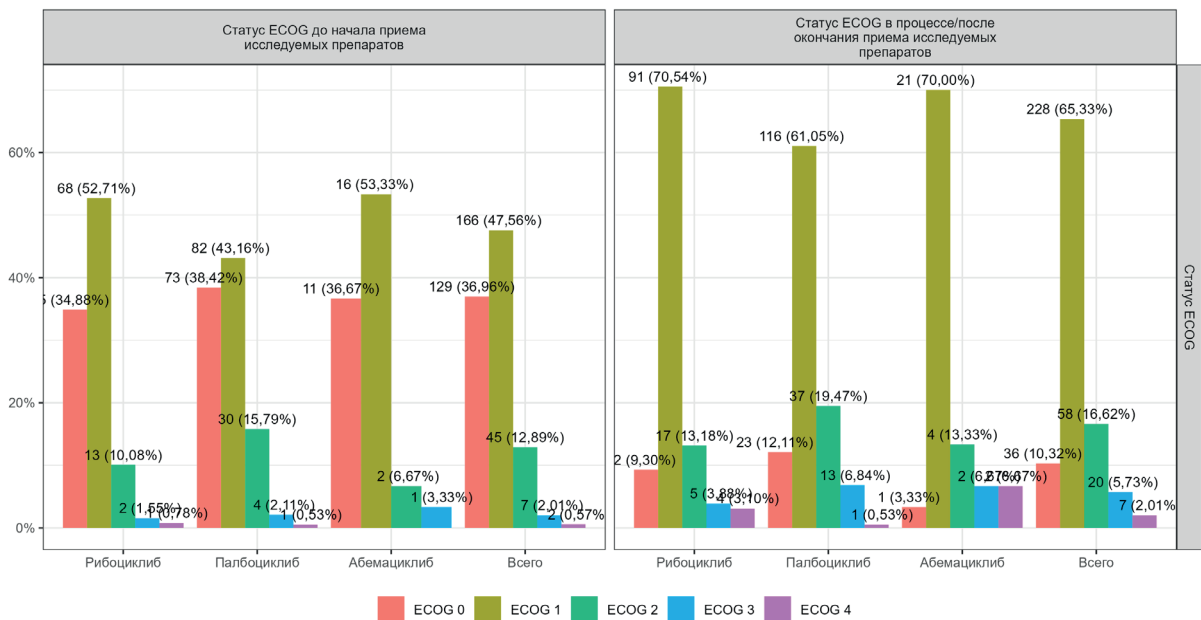


Рис. 1. Динамика статуса по шкале ECOG в исследовании ICEDORA  
Fig. 1. Dynamics of ECOG status in the ICEDORA study

**Таблица 2. Изменение статуса по шкале ECOG в исследовании ICEDORA**  
**Table 2. Change in ECOG performance status in the ICEDORA study**

Изменение статуса по шкале ECOG	Рибоциклиб (N=129)	Палбоциклиб (N=190)	Абемациклиб (N=30)
Без изменений	62 (48,1 %)	83 (43,7 %)	13 (43,3 %)
Статус изменился	67 (51,9 %)	107 (56,3 %)	17 (56,7 %)
Повышение (ухудшение)	52 (40,3 %)	81 (42,6 %)	15 (50,0 %)
Снижение (улучшение)	15 (11,6 %)	26 (13,7 %)	2 (6,7 %)
Медиана изменения статуса <sup>#</sup> , балл (мин. – макс.)	1 (-3 – +3)	1 (-3 – +3)	1 (-2 – +4)

Примечания: <sup>#</sup> Различие в баллах у пациентов с изменением (отрицательные значения указывают на снижение оценки по шкале ECOG, т. е. улучшение функционального статуса).  
Notes: <sup>#</sup> Difference in scores in patients with change (negative values indicate a decrease in ECOG score, i. e., improvement in functional status).

**Лечение до применения ингибиторов CDK4/6.**

Адювантная лучевая терапия назначалась примерно с одинаковой частотой во всех группах (табл. 1). Хотя частота применения лучевой терапии в группе абемациклиба была численно ниже, статистически значимых различий с другими группами не наблюдалось ( $p=0,172$ , критерий хи-квадрат). В отношении хирургического лечения, проведенного до начала исследования, напротив, наблюдались статистически значимые различия между группами ( $p=0,024$ , хи-квадрат), из-за более низкой частоты хирургического лечения в анамнезе в группе абемациклиба (43,7 %). Этот факт связан с более высокой частотой метастатического рака молочной железы *de novo* в группе применения абемациклиба, что исключало возможность хирургического лечения. Частота хирургического лечения в группах

рибоциклиба и палбоциклиба была сопоставимой: 52,8 и 55,7 % соответственно.

Наиболее распространёнными компонентами режима химиотерапии были циклофосфамид (21,3 %), доксорубин (18,2 %) и паклитаксел (15,7 %) (табл. 3), что отражает подходы к химиотерапии первичного метастатического или прогрессирующего рака молочной железы в текущих клинических рекомендациях [20–24]. Значимых различий в группах или позициях препаратов не выявлено. Можно отметить, что доля пациентов, получавших химиотерапию или комбинированную терапию, в группе абемациклиба была несколько ниже (51,9 %), чем в группах рибоциклиба (56,9 %) и палбоциклиба (56,2 %), что может быть связано с более ранним началом терапии ингибиторами CDK4/6 (из-за большего количества пациентов с мРМЖ *de novo*).

**Таблица 3. Препараты для лечения рака молочной железы, применяемые до начала приёма ингибиторов CDK4/6 в исследовании ICEDORA**  
**Table 3. Breast cancer medications used before starting CDK4/6 inhibitors in the ICEDORA study**

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация		Группы исследуемых препаратов			Общая популяция (N=2051)
Класс 3	Класс 5	Рибоциклиб (N=712)	Палбоциклиб (N=1204)	Абемациклиб (N=135)	
Алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества	Винорелбин	11 (1,5 %)	22 (1,8 %)	2 (1,5 %)	35 (1,7 %)
	Доцетаксел	82 (11,5 %)	101 (8,4 %)	13 (9,6 %)	196 (9,6 %)
	Паклитаксел	114 (16,0 %)	187 (15,5 %)	21 (15,6 %)	322 (15,7 %)
	Этопозид	2 (0,3 %)	4 (0,3 %)	1 (0,7 %)	7 (0,3 %)
Алкилирующие препараты	Дакарбазин	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
	Ифосфамид	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
	Циклофосфамид	158 (22,2 %)	241 (20,0 %)	38 (28,2 %)	437 (21,3 %)
Антагонисты гормонов и родственные соединения	Тамоксифен	84 (11,8 %)	112 (9,3 %)	18 (13,33 %)	214 (10,4 %)
Антиметаболиты	Гемцитабин	2 (0,3 %)	8 (0,7 %)	2 (1,5 %)	12 (0,6 %)
	Капецитабин	16 (2,3 %)	42 (3,5 %)	5 (3,7 %)	63 (3,1 %)
	Метотрексат	4 (0,6 %)	7 (0,6 %)	1 (0,7 %)	12 (0,6 %)
	Фторурацил	24 (3,4 %)	29 (2,4 %)	5 (3,7 %)	58 (2,8 %)
Системные гормональные контрацептивы	Медроксипрогестерон	2 (0,3 %)	3 (0,3 %)	1 (0,7 %)	6 (0,3 %)
Гормоны и родственные соединения	Бусерелин	5 (0,7 %)	5 (0,4 %)	1 (0,7 %)	11 (0,5 %)
	Гозерелин	68 (9,6 %)	84 (7,0 %)	14 (10,4 %)	166 (8,1 %)
	Трипторелин	4 (0,6 %)	3 (0,3 %)	4 (3,0 %)	11 (0,5 %)
Другие противоопухолевые препараты	Бортезомиб	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
	Гидроксикарбамид	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
	Карбоплатин	37 (5,2 %)	63 (5,2 %)	6 (4,4 %)	106 (5,2 %)
	Оксалиплатин	2 (0,3 %)	4 (0,3 %)	1 (0,7 %)	7 (0,3 %)
	Цисплатин	4 (0,6 %)	4 (0,3 %)	1 (0,7 %)	9 (0,4 %)
	Эрибулин	6 (0,8 %)	16 (1,3 %)	6 (4,4 %)	28 (1,4 %)

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация		Группы исследуемых препаратов			Общая популяция (N=2051)
Класс 3	Класс 5	Рибоциклиб (N=712)	Палбоциклиб (N=1204)	Абемациклиб (N=135)	
Иммуностимуляторы	Интерферон альфа	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Ингибиторы протеинкиназы	Гефитиниб	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
	Лапатиниб	2 (0,3 %)	3 (0,3 %)	0 (0,0 %)	5 (0,2 %)
	Регорафениб	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
	Эверолимус	6 (0,8 %)	15 (1,3 %)	1 (0,7 %)	22 (1,1 %)
Моноклональные антитела и конъюгаты антител	Бевацизумаб	20 (2,8 %)	43 (3,6 %)	5 (3,7 %)	68 (3,3 %)
	Пертузумаб	4 (0,6 %)	4 (0,3 %)	1 (0,7 %)	9 (0,4 %)
	Трастузумаб	7 (1,0 %)	17 (1,4 %)	1 (0,7 %)	25 (1,2 %)
Противоопухолевые антибиотики и родственные соединения	Доксорубицин	138 (19,4 %)	213 (17,7 %)	35 (26,0 %)	386 (18,8 %)
	Митоксантрон	1 (0,1 %)	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	3 (0,2 %)
	Митомицин	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,1 %)
	Эпирубицин	29 (4,1 %)	42 (3,5 %)	5 (3,7 %)	76 (3,7 %)
Всего		405 (56,9 %) NOE=1028	677 (56,2 %) NOE=1649	70 (51,9 %) NOE=221	1152 (56,2 %) NOE=2898

Примечания: N – общее количество пациентов в группе; NOE – количество эпизодов назначений препаратов; n – количество пациентов, у которых был зарегистрирован хотя бы один эпизод; % –  $(n/N) \times 100$ .

Notes: N is the total number of patients in the group; NOE is the number of drug prescription episodes; n is the number of patients who had at least one episode; % is  $(n/N) \times 100$ .

**Гормональная терапия в сочетании с лечением ингибиторами CDK4/6.** В таблице 4 представлены данные о частоте назначения ингибиторов ароматазы, антиэстрогенов и агонистов гонадотропинов в составе комбинированной терапии с ингибиторами CDK4/6. Поскольку каждый препарат мог назначаться пациенту в виде нескольких курсов, в таблице представлено как количество пациентов, получавших соответствующее назначение хотя бы один раз (n), так и общее количество эпизодов (NOE) назначения соответствующего препарата в группе. Вследствие подобной структуры данных прямое сравнение между группами статистическими методами затруднено, поэтому результаты представлены

описательно. Из антагонистов женских половых гормонов чаще всего назначался анастрозол (55,0 % в общей популяции) и фулвестрант (54,4 %), а летрозол — несколько реже (40,5 %). Из агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона пациенты чаще всего получали лечение гозерелином (12,8 %) и значительно реже — трипторелином (4,5 %). По сравнению с группами рибоциклиба и палбоциклиба в группе абемациклиба гораздо реже назначали анастрозол (66,7 %) и фулвестрант (31,1 %). В целом, гормонотерапию, сопутствующую лечению ингибиторами CDK4/6, получали 98,4 % всех пациентов, что отражает требования инструкций по применению препаратов группы ингибиторов CDK4/6.

Таблица 4. Препараты гормонотерапии, сопутствующие лечению ингибиторами CDK4/6, в исследовании ICEDORA

Table 4. Hormonal therapy drugs concomitant with CDK4/6 inhibitors in the ICEDORA study

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация		Группы исследуемых препаратов			Общая популяция (N=2051)
Класс 3	Класс 5	Рибоциклиб (N=712)	Палбоциклиб (N=1204)	Абемациклиб (N=135)	
Антагонисты гормонов и родственные соединения	Анастрозол	403 (56,6 %)	634 (52,7 %)	90 (66,7 %)	1127 (55,0 %)
	Летрозол	301 (42,3 %)	475 (39,5 %)	54 (40,0 %)	830 (40,5 %)
	Фулвестрант	349 (49,0 %)	725 (60,2 %)	42 (31,1 %)	1116 (54,4 %)
Гормоны и родственные соединения	Гозерелин	105 (14,8 %)	140 (11,6 %)	18 (13,3 %)	263 (12,8 %)
	Трипторелин	38 (5,3 %)	45 (3,7 %)	9 (6,7 %)	92 (4,5 %)

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация		Группы исследуемых препаратов			Общая популяция (N=2051)
Класс 3	Класс 5	Рибоциклиб (N=712)	Палбоциклиб (N=1204)	Абемациклиб (N=135)	
Всего		705 (99,0 %) NOE=1196	1181 (98,1 %) NOE=2019	133 (98,5 %) NOE=213	2019 (98,4 %) NOE=3428

Примечания: N – общее количество пациентов в группе; NOE – количество эпизодов назначений препаратов; n – количество пациентов, у которых был зарегистрирован хотя бы один эпизод; % –  $(n/N) \times 100$ .

Notes: N is the total number of patients in the group; NOE is the number of drug prescription episodes; n is the number of patients who had at least one episode; % is  $(n/N) \times 100$ .

**Терапия ингибиторами CDK4/6.** Среднее время от момента выявления РМЖ до начала терапии ингибиторами CDK4/6 в общей популяции составило 4,5 года (медиана — 2,2 года) (табл. 5). Метод Краскела-Уоллиса выявил статистически значимые различия между группами ( $p < 0,001$ ). В группе абемациклиба среднее время составило 3,0 года (медиана — 0,5 года), что значительно меньше, чем в группах рибоциклиба (среднее — 4,3 года, медиана — 2,1 года) и палбоциклиба (среднее — 4,7 года, медиана — 2,8 года). Существенно меньшие медианные значения указывают

на преобладание в общей популяции пациентов, получавших лечение ингибиторами CDK4/6 в течение первых трёх лет после постановки диагноза РМЖ. Более чем в половине случаев (56,2 %) в общей выборке ингибиторы CDK4/6 применялись в первой линии терапии (табл. 5). На рисунке 2 показана длительность терапии ингибиторами CDK4/6. Медианы длительности приёма рибоциклиба и палбоциклиба были сопоставимы и составили 17,6 и 15,9 месяца соответственно, тогда как для абемациклиба — 7,7 месяца (табл. 5).

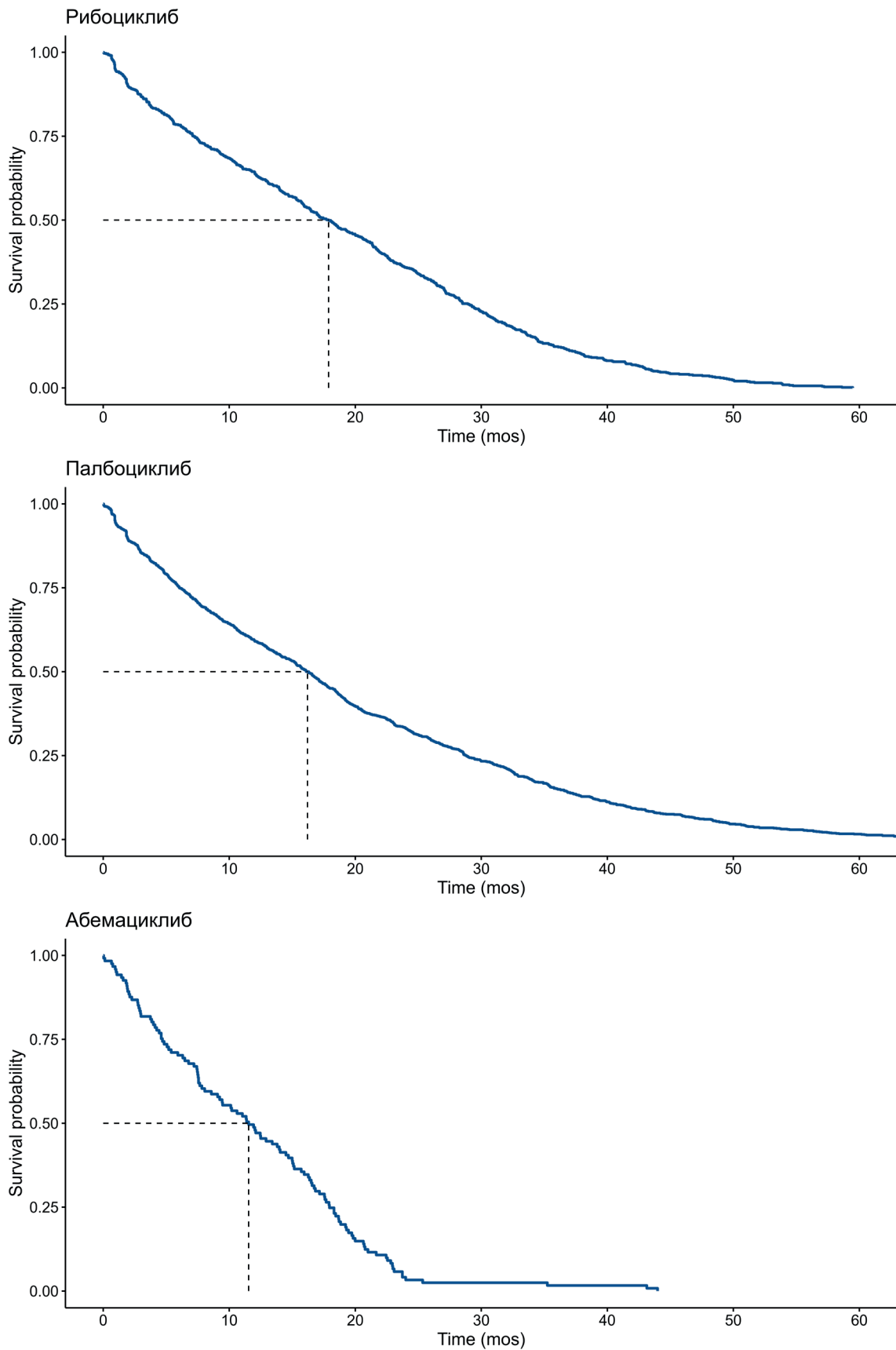
Таблица 5. Основные закономерности терапии ингибиторами CDK4/6 и её длительность в исследовании ICEDORA

Table 5. Key patterns of CDK4/6 inhibitor therapy and its duration in the ICEDORA study

Параметры	Рибоциклиб	Палбоциклиб	Абемациклиб	Общая популяция	Значение p (критерии) *
<b>Время от постановки первоначального диагноза РМЖ до начала терапии ингибиторами CDK4/6</b>					
Количество наблюдений, n	711	1199	135	2045	<0,001 (kw)
Среднее, мес.	4,3	4,7	3,0	4,5	
Медиана, мес.	2,1	2,8	0,5	2,2	
95 % ДИ, мес.	3,9–4,7	4,4–5,1	2,1–3,9	4,2–4,7	
<b>Линия терапии</b>					
Количество наблюдений, n	712	1204	135	2051	0,557 (chisq)
1-я, n (%)	405 (56,9 %)	677 (56,2 %)	70 (51,9 %)	1152 (56,2 %)	
2-я и последующие, n (%)	307 (43,1 %)	527 (43,8 %)	65 (48,2 %)	899 (43,8 %)	
<b>Длительность терапии ингибиторами CDK4/6</b>					
Количество наблюдений, n	634	1054	119	1807	<0,0001
Среднее, мес.	19,2	18,9	10,4	15,6	
Медиана, мес.	17,6	15,9	7,7	12,9	
95 % ДИ, мес.	15,9–19,5	14,7–17,1	5,8–12,1		

Примечания: \*kw – Краскела-Уоллиса, chisq – «хи-квадрат».

Notes: \*kw – Kruskal-Wallis, chisq – chi-square.



**Рис. 2.** *Время до прекращения терапии ингибиторами CDK4/6 (метод Каплана-Мейера)*  
**Fig. 2.** *Time to discontinuation of CDK4/6 inhibitor therapy (Kaplan-Meier method)*

**Прогрессирование и смертность.** Прогрессирование РМЖ было зафиксировано у 28,7 % (n=588) пациентов общей популяции: у 60,7 % (n=82) пациентов в группе абемациклиба, в группах рибоциклиба и палбоциклиба — у 29,4 % (n=209) и у 24,7 % (n=297) пациентов, соответственно (табл. 6). Поскольку исследуемая популяция включала пациентов с изначально диагностированным РМЖ на ранней, распространенной и метастатической стадиях (табл. 1), эти данные о прогрессировании заболевания представляют собой комплексный показатель, на который влияют различные факторы

(средняя степень тяжести заболевания, стратегия лечения и т. д.). Эти данные о прогрессировании заболевания в разных группах лечения не могут быть отнесены к исследуемым ингибиторам CDK4/6 и не могут быть сопоставлены друг с другом.

На фоне применения ингибиторов CDK4/6 прогрессирование произошло у 13,3 % (n=160) пациентов в общей популяции: 6,8 % (n=5) в группе абемациклиба, 12,5 % (n=54) в группе рибоциклиба и 14,5 % (n=101) в группе применения палбоциклиба без статистически значимых различий между группами препаратов ( $p=0,146$ ) (табл. 6).

Таблица 6. Прогрессирование и смертность в исследовании ICEDORA  
Table 6. Progression and mortality in the ICEDORA study

Параметры		Рибоциклиб (N=712)	Палбоциклиб (N=1204)	Абемациклиб (N=135)	Всего (N=2051)	Значение p (критерии) *
Прогрессирование, n (%)	Да	209 (29,4 %)	297 (24,7 %)	82 (60,7 %)	588 (28,7 %)	Н/П
	Нет	503 (70,7 %)	907 (75,3 %)	53 (39,3 %)	1463 (71,3 %)	
Время от постановки диагноза до верификации первых метастазов	n	432	697	74	1203	0,343 (kw)
	Медиана, лет	7,6	8,8	7,0	8,3	
	Медиана, лет	1,7	1,9	0,8	1,7	
	95 % ДИ	6,1–9,1	7,7–10,0	3,3–10,7	7,4–9,1	
Прогрессирование на фоне применения ингибиторов CDK4/6 у пациентов с подтвержденными метастазами, n (%)	n	432	697	74	1203	0,146 (chisq)
	Да	54 (12,5 %)	101 (14,5 %)	5 (6,8 %)	160 (13,3 %)	
	Нет	378 (87,5 %)	596 (85,5 %)	69 (93,2 %)	1043 (86,7 %)	
Летальный исход, n (%)	Да	266 (37,4 %)	526 (43,7 %)	31 (23,0 %)	823 (40,1 %)	<0,001 (chisq)
	Нет	446 (62,6 %)	678 (56,3 %)	104 (77,0 %)	1228 (59,9 %)	
Причина смерти	РМЖ (C50)	225 (31,6 %)	429 (35,6 %)	27 (20,0 %)	681 (33,2 %)	0,712 (f)
	Другие	34 (4,8 %)	78 (6,5 %)	4 (3,0 %)	116 (5,7 %)	
	Нет данных	7 (1,0 %)	19 (1,6 %)	0 (0 %)	28 (1,4 %)	

Примечания: \* Критерии: kw – Краскела-Уоллиса, chisq – «хи-квадрат», f – точный критерий Фишера. Н/П – неприменимо (см. пояснение в тексте).

Notes: \* Criteria: kw – Kruskal-Wallis, chisq – chi-square, f – Fisher's exact test. N/A – not applicable (see explanation in text).

В общей сложности из 2051 пациента на момент проведения анализа умерло 823 (40,1 %). Самая низкая частота летальных исходов зарегистрирована в группе абемациклиба (23,0 %), затем следует группа рибоциклиба (37,4 %) и самая высокая частота зафиксирована в группе палбоциклиба (43,7 %). Рак молочной железы как причина смерти (в выписных эпикризах пациентов после смерти) был указан у 33,2 % умерших пациентов в общей

популяции. Ретроспективный характер исследования не позволяет достоверно определить характер прогрессирования заболевания до летального исхода. Показатели смертности различались между группами лечения: 31,6 % пациентов в группе рибоциклиба, 35,6 % в группе палбоциклиба и 20 % в группе абемациклиба (табл. 6). Учитывая выявленные ранее различия в возрасте, частоте метастазов и уровне рецепторов при гистологическом

типировании опухоли, эти различия могут быть связаны с особенностями соответствующих групп. Для подтверждения этого результата требуется дальнейшее исследование с использованием многофакторного анализа, особенно учитывая разнотипный характер полученных данных.

Медиана ОВ, рассчитанная с момента постановки диагноза РМЖ до смерти пациента, составила 11,9 года (95 % ДИ: 9,5–13,6) в группе рибоциклиба, 10,1 года (95 % ДИ: 9,4–12,2) в группе палбоциклиба и 12,6 года (95 % ДИ: 8,4 — значение не достигнуто) в группе абемациклиба. Важно отметить, что показатель ОВ в этом случае не может отражать терапевтический эффект исследуемых препаратов и прямое сравнение между группами лечения невозможно по ряду причин. Во-первых, группы не были сбалансированы, поэтому нельзя исключать влияние вмешивающихся факторов. Во-вторых, расчёт ОВ с момента постановки диагноза, а не с момента начала терапии ингибиторами CDK4/6, не позволяет сопоставить полученные результаты с данными РКИ и оценить непосредственный вклад исследуемых препаратов в выживаемость, поскольку этот показатель в значительной степени зависит от истории болезни и предшествующего лечения. Кроме того, данные о выживаемости в группе абемациклиба следует интерпретировать с особой осторожностью, так как высока вероятность случайных ошибок вследствие небольшого размера выборки.

### Обсуждение / Discussion

Появление ингибиторов CDK4/6 радикально изменило подход к лечению распространенного и метастатического HR+ HER2– РМЖ, став основой терапии первой линии [20–24]. Хотя РКИ [2–12; 25–28] убедительно доказали их эффективность, прямые сопоставления этих препаратов в РКП всё ещё ограничены. Поэтому выбор конкретного ингибитора CDK4/6 в повседневной медицинской практике часто определяется такими факторами, как доступность препарата, профиль побочных эффектов, сопутствующие заболевания и индивидуальная восприимчивость. Таким образом, клинико-демографические характеристики пациента играют ключевую роль в выборе ингибитора CDK4/6.

В исследовании ICEDORA в структуре общей популяции преобладали пациенты с IV стадией заболевания (*de novo* мРМЖ) (около 42,1 %), тогда как доля пациентов с рецидивом I стадии (на момент постановки первоначального диагноза РМЖ) составляла всего лишь 7,8 %. Внутри каждой группы распределение стадий было схожим, со значительным преобладанием более поздних стадий, что подчеркивает важность анализа эффективности ингибиторов CDK4/6 у пациентов с РМЖ

в условиях РКП в России. У большинства пациентов имелись сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания системы кровообращения и другие. Это указывает на наличие значительного количества коморбидных состояний среди участников исследования. Если заболевание прогрессировало с более ранних стадий, пациенты проходили различные виды лечения перед приемом ингибиторов CDK4/6, включая хирургические операции, неоадьювантную и адьювантную химиотерапию. Лучевая терапия использовалась относительно равномерно во всех группах.

Наибольшее сходство было выявлено между группами пациентов, принимавших рибоциклиб и палбоциклиб, в то время как пациенты, принимавшие абемациклиб, значительно отличались по своим клинико-демографическим характеристикам (табл. 1). Например, пациенты в группе абемациклиба были статистически значимо старше пациентов из двух других групп, среди них наблюдалось большее количество пациентов с более поздними стадиями заболевания и чаще диагностировался *de novo* метастатический рак молочной железы. В связи с этим частота хирургического лечения в анамнезе в этой группе была значительно ниже, чем в группах рибоциклиба и палбоциклиба. Кроме того, в группе абемациклиба наблюдались самые высокие уровни ER и Ki-67, наибольшее количество пациентов с отдаленными метастазами и наименьшее время от постановки диагноза до начала терапии ингибиторами CDK4/6. Доля пациентов, получавших химиотерапию, была ниже, чем в группах рибоциклиба и палбоциклиба, что может быть связано с большим количеством пациентов с *de novo* мРМЖ и более ранним началом терапии ингибиторами CDK4/6. Продолжительность терапии ингибиторами CDK4/6 в группе абемациклиба была значительно меньше, чем в группах рибоциклиба и палбоциклиба (табл. 5). Помимо этого, ингибиторы ароматазы (анастрозол) назначались чаще в группе абемациклиба, а SERD (фулвестрант) — реже (табл. 4). Это различие может быть связано с особенностями клинической практики или индивидуальными характеристиками пациентов. Таким образом, вышеупомянутые особенности формируют профиль пациентов группы абемациклиба, который явно отличается от двух других групп.

Ещё одним значимым различием между группами лечения, которое осложняет статистический анализ и клиническое сравнение полученных результатов, является количество пациентов в группах лечения. Размер группы палбоциклиба (N=1204) почти в два раза превышал размер группы рибоциклиба (N=712) и почти в девять раз — размер группы абемациклиба (N=135). Разница в размерах выборки

связана с разными датами регистрации ингибиторов CDK4/6 для применения в Российской Федерации. Палбоциклиб был одобрен в октябре 2016 г., рибоциклиб — в январе 2018 г., а абемациклиб — в августе 2019 г. [29].

Сильными сторонами данного анализа являются разнообразие представленных групп пациентов и полнота данных о пациентах, принимавших ингибиторы CDK4/6 в условиях РКП в Москве.

### Ограничения исследования / Study limitation

Данное исследование имеет несколько ограничений. Это был ретроспективный анализ базы данных с потенциальным риском предвзятости выбора лечения и представления неточных или неполных данных. Никакие причинно-следственные связи не были установлены. Определение ОВ, используемое в данном исследовании, отличалось от определения, используемого в РКИ и большинстве РКП, что привело к невозможности сравнения полученных данных с результатами РКИ. Кроме того, некоторые подгруппы могут быть ограничены недостаточным размером выборки. Наконец, результаты данного исследования могут быть неприменимы к группам

пациентов, чьи клинико-демографические характеристики отличаются от представленных в данном исследовании.

### Заключение / Conclusion

Исследование ICEDORA является крупнейшим российским анализом клинико-демографических характеристик, схем лечения и клинических исходов у пациентов с HR+ HER2– мРМЖ и мРМЖ, получавших лечение ингибиторами CDK4/6 в РКП в Москве.

Данный анализ подчеркивает, что в случае необходимости сравнения трёх ингибиторов CDK4/6 целесообразно проводить хорошо спланированные проспективные исследования, которые смогут обеспечить однородность групп пациентов и достаточную статистическую мощность. Однако, учитывая, что в настоящее время не проводятся контролируемые клинические исследования с целью прямого сравнения трёх ингибиторов CDK4/6, результаты данного анализа могут быть полезны в широкой популяции пациентов с HR+ HER2– мРМЖ и мРМЖ, получающих лечение ингибиторами CDK4/6 в условиях РКП в России.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Финансирование

Данное исследование было частично финансировано компанией ООО «Новартис Фарма».

### Участие авторов

Хатьков И. Е. — методическое руководство проектом; Андрешкина И. И. — концепция и дизайн исследования; Троценко И. Д. — написание текста, редактирование, оформление статьи; Матвеева О. Н. — дизайн исследования, редактора, оформление статьи; Резников В. А. — дизайн исследования, редактора, оформление статьи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хатьков Игорь Евгеньевич** — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. каф. факультетской хирургии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»; директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова»; главный внештатный специалист-онколог департамента здравоохранения Москвы; председатель РОО «Московское онкологическое общество», Москва, Российская Федерация

**e-mail:** i.hatkov@mknc.ru

ORCID ID: 0000-0002-4088-8118

РИНЦ SPIN-код: 5128-5820

## ADDITIONAL INFORMATION

### Financing

The study was partially funded by Novartis Pharma LLC.

### Authors' participation

Khatkov I. E. — project methodological guidance; Andreyashkina I. I. — research concept and design; Trotsenko I. D. — writing the text, editing, and formatting the article; Matveeva O. N. — research design, editing, formatting the article; Reznikov V. A. — research design, editing, formatting the article.

## ABOUT THE AUTHORS

**Igor E. Khatkov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Surgery No. 2 of the Medical Faculty of the Russian University of Medicine; Director of the Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov; Chief Oncologist of the Moscow Health Department; Chairman of the Moscow Oncology Society, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** i.hatkov@mknc.ru

ORCID ID: 0000-0002-4088-8118

RSCI SPIN-code: 5128-5820

**Андреяшкина Ирина Ивановна** — д. м. н., зам. главного внештатного специалиста-онколога департамента здравоохранения Москвы; в. н. с. отдела общей онкологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова», Москва, Российская Федерация  
**e-mail:** i.andreyashkina@mknc.ru  
**ORCID ID:** 0000-0003-2646-499X  
**РИНЦ SPIN-код:** 9469-1430

**Троценко Иван Дмитриевич** — к. м. н., с. н. с. отдела общей онкологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова»; исполнительный директор ООО «Московское онкологическое общество», Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**  
**e-mail:** i.trotsenko@mknc.ru  
**ORCID ID:** 0000-0002-6667-0125  
**РИНЦ SPIN-код:** 5522-4303

**Матвеева Ольга Николаевна** — к. м. н., медицинский руководитель направления солидные опухоли, ООО «Новартис Фарма», Москва, Российская Федерация  
**e-mail:** olga.matveeva@novartis.com  
**ORCID ID:** 0009-0009-0806-909X  
**РИНЦ SPIN-код:** отсутствует

**Резников Валерий Анатольевич** — старший медицинский советник направления Солидные опухоли, ООО «Новартис Фарма», Москва, Российская Федерация  
**e-mail:** valeriy.reznikov@novartis.com  
**ORCID ID:** 0009-0009-6413-3244  
**РИНЦ SPIN-код:** отсутствует

**Irina I. Andreyashkina** — Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Oncologist of the Moscow Healthcare Department, Leading Researcher of the General Oncology Department of the Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russian Federation  
**e-mail:** i.andreyashkina@mknc.ru  
**ORCID ID:** 0000-0003-2646-499X  
**RSCI SPIN-code:** 9469-1430

**Ivan D. Trotsenko** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of General Oncology, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov; Executive Director of the Moscow Oncology Society, Moscow, Russian Federation  
**Corresponding author**  
**e-mail:** i.trotsenko@mknc.ru  
**ORCID ID:** 0000-0002-6667-0125  
**RSCI SPIN-code:** 5522-4303

**Olga N. Matveeva** — Cand. Sci. (Med.), Medical Director of the Solid Tumors Department, Novartis Pharma LLC, Moscow, Russian Federation  
**e-mail:** olga.matveeva@novartis.com  
**ORCID ID:** 0009-0009-0806-909X  
**RSCI SPIN-code:** отсутствует

**Valery A. Reznikov** — Senior Medical Advisor, Solid Tumors, Novartis Pharma LLC, Moscow, Russian Federation  
**e-mail:** valeriy.reznikov@novartis.com  
**ORCID ID:** 0009-0009-6413-3244  
**RSCI SPIN-code:** отсутствует

## Литература / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2024 г. - ил. - 262 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. — ill. — 262 p. (In Russ.)].
2. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):425-439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. Epub 2016 Mar 3. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):e136. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00155-8. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):e270. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30222-4.
3. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, 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 Sep 1;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
4. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive

- tive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018 Jul 1;29(7):1541-1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1842. doi: 10.1093/annonc/mdz215.
5. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, 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 Jul;19(7):904-915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
  6. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr; 174(3):719-729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4.
  7. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):514-524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
  8. Johnston S, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *NPJ Breast Cancer.* 2021 Jun 22;7(1):80. doi: 10.1038/s41523-021-00289-7.
  9. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Jan 1;6(1):116-124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
  10. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 10;386(10):942-950. doi: 10.1056/NEJMoa2114663.
  11. Lu YS, Im SA, Colleoni M, 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 Mar 1;28(5): 851-859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032.
  12. Neven P, Fasching PA, Chia S, et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. *Breast Cancer Res.* 2023 Aug 31;25(1):103. doi: 10.1186/s13058-023-01701-9.
  13. Abdallah HMA, Owoseni YI, Sultan A, et al. 448P Real-world experience with CDK4/6 inhibitors for HR+/HER2- metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol.* 2023;34(2):S369-S370. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.624.
  14. Miron AI, Anghel AV, Barnonschi AA, et al. Real-World Outcomes of CDK4/6 Inhibitors Treatment in Metastatic Breast Cancer in Romania. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jun 1;13(11):1938. doi: 10.3390/diagnostics13111938.
  15. Chen BF, Tsai YF, Chao TC, et al. Real-world experience with CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive metastatic and recurrent breast cancer: findings from an Asian population. *Clin Exp Med.* 2024 Aug 12;24(1):185. doi: 10.1007/s10238-024-01458-1.
  16. Gehrchen ML, Berg T, Garly R, et al. Real-world effectiveness of CDK 4/6 inhibitors in estrogen-positive metastatic breast cancer. *BJC Rep.* 2024 Jun 20;2(1):44. doi: 10.1038/s44276-024-00070-w.
  17. Plavetic ND, Čular K, Gudelj D, et al. Real-world comparison of the efficacy of three CDK4/6 inhibitors (CDK4/6i) in the first-line treatment of endocrine-sensitive advanced breast cancer (aBC): Single institution experience. *J Clin Oncol.* 2024;42(16):e13080-e13080. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.e13080.
  18. Patel R, Mathews J, Hamm C, et al. Real-World Experience with CDK4/6 Inhibitors in the First-Line Palliative Setting for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *Curr Oncol.* 2025 Jan 20;32(1):52. doi: 10.3390/curroncol32010052.
  19. Rugo HS, Layman RM, Lynce F, et al. Comparative overall survival of CDK4/6 inhibitors plus an aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer in the US real-world setting. *ESMO Open.* 2025 Jan;10(1):104103. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104103.
  20. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак молочной железы. 2021. Электронный ресурс. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf> (Дата последнего доступа: 19.05.2025). [Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health. Breast cancer. 2021. Electronic resource. (In Russ.)].
  21. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., и др. Рак молочной железы. *Malignant tumours.* 2025;15(3s2-1.2):35-83. Doi: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-01 [Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., et al. Breast cancer. *Malignant tumours.* 2025;15(3s2-1.2):35-83. (In Russ.)].
  22. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast.* 2024 Aug; 76:103756. doi: 10.1016/j.breast.2024.103756.
  23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 3.2025 Invasive Breast Cancer. Электронный ресурс. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (Дата последнего доступа: 26.03.2025).
  24. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ 2026. Российское общество онкомамологов. Элек-

- тронный ресурс. <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit#heading=h.gjdgxs> (Дата последнего доступа: 19.05.2025). [Gold standard for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer 2026. Russian Society of Oncomammologists. (In Russ.)].
25. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res.* 2022 Aug 15; 28(16):3433-3442. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0305.
  26. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, 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. *J Clin Oncol.* 2022;40(17\_suppl):LBA1003. Doi: 10.1200/JCO.2022.40.17\_suppl.LBA1003.
  27. Goetz MP, Toi M, Huober J, et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. *Ann Oncol.* 2024 Aug;35(8):718-727. doi: 10.1016/j.annonc.2024.04.013. Epub 2024 May 8. Erratum in: *Ann Oncol.* 2025 Dec;36(12):1556. doi: 10.1016/j.annonc.2025.07.002.
  28. Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2024 Mar 20;42(9):994-1000. doi: 10.1200/JCO.23.00137.
  29. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Электронный ресурс. <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (Дата последнего доступа: 23.02.2025). [State Register of Medicines (GRLS)].
  30. Provenzano L, Dieci MV, Curigliano G, et al; PALMARES-2 Study Group. Real-world effectiveness comparison of first-line palbociclib, ribociclib or abemaciclib plus endocrine therapy in advanced HR-positive/HER2-negative BC patients: results from the multicenter PALMARES-2 study. *Ann Oncol.* 2025 Jul;36(7):762-774. doi: 10.1016/j.annonc.2025.03.023.
  31. Thill M, Zahn MO, Welt A, et al. Head-to-head comparison of palbociclib and ribociclib in first-line treatment of HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer with real-world data from the OPAL registry. *Int J Cancer.* 2025 May 1;156(9):1770-1782. doi: 10.1002/ijc.35296.