

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-33-49>

Клинико-демографические характеристики пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, получающих рибоциклиб в сочетании с эндокринной терапией или комбинированную химиотерапию в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации: промежуточные результаты исследования ValerEE

Л.Г. Жукова¹, Е.В. Артамонова²⁻⁴, Л.Ю. Владимирова⁵, Т.В. Виноградова⁶, Л.М. Воронкова⁷, Р.С. Жихорев⁸, Н.В. Леушина⁹, О.В. Миронов¹⁰, В.А. Резников¹¹, Э.В. Семенов^{12, 13}

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

⁵ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

⁶ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁷ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания; Россия, 362002 Владикавказ, ул. Маркуса, 77А;

⁸ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 6;

⁹БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Минздрава Удмуртской Республики; Россия, 426009 Ижевск, ул. Ленина, 102;

¹⁰ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Московская, 29В;

¹¹ООО «Новартис Фарма»; Россия, 125315 Москва, Ленинградский проспект, 70;

¹²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

¹³КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

Контакты: Людмила Григорьевна Жукова zhukova.lyudmila008@gmail.com

Настоящая работа представляет промежуточные результаты проспективного неинтервенционного исследования ValerEE, направленного на изучение эффективности и безопасности терапии рибоциклибом в сочетании с эндокринной терапией в сравнении с комбинированной химиотерапией по выбору врача в первой линии лечения больных с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы в условиях реальной клинической практики в России. Проанализированы данные 188 пациентов, из которых 146 пациентов составили группу рибоциклиба в сочетании с эндокринной терапией, 27 пациентов получали комбинированную химиотерапию и 15 пациентов были исключены из анализа, поскольку не соответствовали одному из критериев

включения (получали монокимиотерапию). Среди участников 99,4 % составляли женщины, средний возраст – 59,1 года, большинство (76,9 %) достигли менопаузы. В качестве хирургического лечения чаще всего выполнялась мастэктомия с лимфаденэктомией (47,4 % случаев). Основным гистологическим подтипом был протоковый рак (83,2 %). Положительная экспрессия рецепторов эстрогена отмечена у всех пациентов, рецепторов прогестерона – у 89,6 %. Самыми частыми локализациями метастазов являлись кости (60,7 %), легкие (53,8 %) и печень (50,3 %). В качестве эндокринного партнера рибоциклиба преобладал анастрозол (65,8 %), в качестве комбинированной химиотерапии – паклитаксел с карбоплатином (33,3 %). Соотношение вариантов лекарственной терапии, выявленное в исследовании, отражает клинические рекомендации и рутинную клиническую практику в Российской Федерации. Группы пациентов были хорошо сбалансированы, различия между ними статистически незначимы, что в будущем позволяет проводить достоверное сравнение эффективности исследуемых режимов терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, рибоциклиб, эндокринная терапия, химиотерапия, комбинированная терапия

Для цитирования: Жукова Л.Г., Артамонова Е.В., Владимиров Л.Ю. и др. Клинико-демографические характеристики пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, получающих рибоциклиб в сочетании с эндокринной терапией или комбинированную химиотерапию в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации: промежуточные результаты исследования ValerEE. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):33–49.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-33-49>

Clinical and demographic characteristics of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer receiving ribociclib in combination with endocrine therapy or combination chemotherapy in routine clinical practice in the Russian Federation: interim results of the ValerEE study

L.G. Zhukova¹, E.V. Artamonova^{2–4}, L.Yu. Vladimirova⁵, T.V. Vinogradova⁶, L.M. Voronkova⁷, R.S. Zhikhorev⁸, N.V. Leushina⁹, O.V. Mironov¹⁰, V.A. Reznikov¹¹, E.V. Semenov^{12, 13}

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Enthuziastov, Moscow 111123, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia;

⁵Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14-ya Liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

⁶Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

⁷Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania; 77A Markusa St., Vladikavkaz 362002, Russia;

⁸Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia;

⁹S.G. Primushko Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Udmurt Republic; 102 Lenina St., Izhevsk 426009, Russia;

¹⁰Tambov Regional Clinical Oncology Dispensary; 29B Moskovskaya St., Tambov 392000, Russia;

¹¹Novartis Pharma LLC; 70 Leningradskiy Prospekt, Moscow 125315, Russia;

¹²V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

¹³A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia

Contacts: Lyudmila Grigoryevna Zhukova zhukova.lyudmila008@gmail.com

In this article, we report the interim results of a prospective non-interventional ValerEE study analyzing the efficacy and safety of ribociclib therapy in combination with endocrine therapy compared to other combination chemotherapy regimens in the first-line treatment of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer in routine clinical practice in Russia. We analyzed the data of 188 patients, of whom 146 patients received ribociclib in combination with endocrine therapy, while 27 patients received other combination chemotherapy. Fifteen patients were excluded from the analysis as they did not meet the inclusion criteria (received monotherapy). The majority of participants were women (99.4 %) with a mean age of 59.1 years; most of them (76.9 %) reached menopause. Mastectomy with lymphadenectomy were the most common surgeries (47.4 % of cases). Ductal cancer was diagnosed in 83.2 % of patients. Expression of estrogen and progesterone receptors was detected in 100 % and 89.6 % of participants, respectively. Metastases were primarily located in the bones (60.7 %), lungs (53.8 %) and liver (50.3 %). Anastrozole was the most common endocrine agent used in combination with ribociclib (65.8 %); paclitaxel plus carboplatin were the most common (33.3 %) combination chemotherapy. The ratio of therapeutic options observed in this study reflects current clinical recommendations and routine clinical practice in the Russian Federation. Patient groups were well balanced

with no significant differences between them, which will ensure accurate assessment of the effectiveness of different therapeutic regimens later.

Keywords: breast cancer, ribociclib, endocrine therapy, chemotherapy, combination therapy

For citation: Zhukova L.G., Artamonova E.V., Vladimirova L.Yu. et al. Clinical and demographic characteristics of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer receiving ribociclib in combination with endocrine therapy or combination chemotherapy in routine clinical practice in the Russian Federation: interim results of the ValerEE study. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(3):33–49. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-33-49>

Введение

Эндокринная терапия (ЭТ) играет важную роль в качестве системного лечения гормонозависимого (HR+) и отрицательного по рецепторам эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2–) рака молочной железы (РМЖ) на всех стадиях этого заболевания. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), ингибиторы циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) в сочетании с ЭТ являются стандартом первой линии лечения HR+ HER2– распространенного рака молочной железы (pРМЖ) [1–3]. Рекомендации основаны на результатах рандомизированных клинических исследований, в которых при назначении ингибиторов CDK4/6 наблюдалось улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), а также благоприятный профиль токсичности [4, 5]. Использование ЭТ в сочетании с ингибиторами CDK4/6 обеспечивает аналогичную или лучшую эффективность по сравнению с химиотерапией (ХТ) и связано с меньшей токсичностью. Таким образом, данная комбинированная терапия представляется предпочтительным вариантом лечения у пациентов с pРМЖ без клинических признаков агрессивного течения заболевания, в том числе без признаков органной недостаточности [1].

В Российской Федерации, несмотря на наблюдаемую после внедрения ингибиторов CDK4/6 тенденцию к уменьшению использования ХТ в ранних линиях лечения заболевания, частота назначения ХТ пациенткам с HR+ HER2– pРМЖ по-прежнему высока (около 44 %) по сравнению с другими странами [6, 7]. В ходе ретроспективного неинтервенционного исследования, в котором изучалась клиническая практика в Российской Федерации за период с 2018 по 2021 г., было показано, что в качестве первой линии наиболее часто назначались режимы моноЭТ (антиэстрогены – 22,8 %, ингибиторы ароматазы (ИА) – 20,9 %), а ХТ была вторым по частоте применения альтернативным вариантом лечения (таксаны – 11,7 %, пиримидиновые аналоги – 4,4 %). Среди комбинированных режимов в качестве первой линии терапии чаще всего назначалась комбинированная ХТ циклофосфамидом в сочетании с антрациклинами (14,3 %), затем – ИА в сочетании с таргетной терапией (5,2 %)

[6]. В целом в рутинной клинической практике в России на первых этапах лечения ХТ получает значительная доля пациентов: 43,8 % в первой, 38,1 % во второй и 45,3 % в третьей линии. Ингибиторы CDK4/6 при этом использовались значительно реже: в 8,6; 14,7 и 10,1 % случаев в рамках первых 3 линий терапии соответственно [6]. В то же время в Германии доля пациентов, получающих ХТ в рамках первых 3 линий, значимо ниже и с каждым годом снижается (20, 16 и 13 в 2018, 2019 и 2020 г. соответственно), а частота назначения ингибиторов CDK4/6, наоборот, выше и с каждым годом растет (62, 66 и 76 % в 2018, 2019 и 2020 г. соответственно) [7].

Исследование RIGHT Choice было первым рандомизированным исследованием с прямым сравнением терапии ингибитором CDK4/6 рибосиклибом в сочетании с ЭТ против комбинированной ХТ. Показано, что терапия рибосиклибом + ЭТ (ИА + овариальная супрессия (ОС)) превосходит комбинированные режимы ХТ в отношении ВБП у пациенток в пре-/перименопаузе с HR+ HER2– pРМЖ с клиническими проявлениями быстро прогрессирующего или симптомного заболевания, включая висцеральный криз, который был диагностирован у 47,7 % пациентов [8]. Стоит отметить, что висцеральный криз определяли на основании рекомендаций ABC 3, доступных на момент разработки этого исследования, как тяжелое нарушение функции органов, оцениваемое по клиническим признакам, результатам лабораторных исследований и быстрому прогрессированию заболевания, приводящему к клинической необходимости более быстрого и эффективного лечения, особенно с учетом невозможности других вариантов терапии при прогрессировании заболевания [9]. В исследовании RIGHT Choice у таких пациенток при применении рибосиклиба + ЭТ в качестве первой линии терапии наблюдалось статистически значимое увеличение медианы ВБП на 9 мес по сравнению с комбинированной ХТ: 21,8 мес по сравнению с 12,8 мес (отношение рисков 0,61; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,87; $p = 0,003$) [8]. К комбинированным режимам ХТ в исследовании RIGHT Choice относились схемы доцетаксел + капецитабин, паклитаксел + гемцитабин и капецитабин + винорелбин [8]. Однако такие режимы в рутинной клинической практике в Российской Федерации

широко не используются, а наиболее часто в первой линии назначают антрациклины/антрациклинсодержащие режимы или режимы лечения, включающие препараты платины, в сочетании с таксанами или гемцитабином [3, 6]. Следовательно, вопрос о том, является ли лечение ингибитором CDK4/6 рибоциклибом в сочетании с ЭТ более эффективным клиническим вариантом терапии по сравнению с широко используемыми в России комбинированными режимами ХТ, остается открытым, особенно у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой.

Цель исследования ValerEE — сбор проспективных данных для оценки эффективности и безопасности применения рибоциклиба в сочетании с ЭТ по сравнению с ХТ по выбору врача у пациентов с HR+ HER2— рРМЖ (включая пациентов с множественными висцеральными метастазами, быстрым прогрессированием заболевания или тяжелыми симптоматическими невисцеральными метастазами, метастазами в центральной нервной системе) в качестве первой линии терапии в условиях рутинной клинической практики в России [10]. В данном анализе представлены промежуточные результаты ValerEE — демографические и клинические характеристики пациентов, включенных в это исследование.

Материалы и методы

ValerEE — проспективное неинтервенционное когортное исследование, запланированное для сбора первичных данных для оценки клинических исходов при применении рибоциклиба в сочетании с ЭТ и комбинированной ХТ в условиях реальной клинической практики в России.

В рамках данного исследования проводится сбор данных с использованием электронной индивидуальной регистрационной карты, специально разработанной для исследования. Поскольку исследование включает период до индексной даты (начало лечения рибоциклибом + ЭТ или ХТ), индексную дату и период последующего наблюдения (24 мес после индексной даты или до прогрессирования заболевания), проводился сбор как ретроспективных, так и проспективных данных. Данные извлекают из первичных источников и переносят в электронную индивидуальную регистрационную карту. Первичными источниками данных служат медицинские карты пациентов, проходивших лечение в 20 лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), расположенных в различных регионах Российской Федерации (табл. 1). Сбор данных был начат 28 декабря 2023 г., завершение набора пациентов планируется в июне 2025 г. К включению в исследование запланировано 376 пациентов (по 188 в 2 когорты, получающих лечение рибоциклибом + ЭТ или комбинированной ХТ). Данный анализ промежуточных результатов проведен после включения в исследование 50 % пациентов от запланированного набора.

В исследование ValerEE включаются женщины и мужчины с люминальными подтипами А и В рРМЖ в возрасте ≥ 18 лет независимо от статуса менопаузы, с функциональным статусом ≤ 2 по шкале ECOG и множественными висцеральными метастазами (в том числе стабильными метастазами в центральную нервную систему). Для определения подтипов РМЖ — люминального А и В — использовался метод иммуногистохимии. Данные по HER2-обогащенному и базально-подобному подтипам в рамках данного исследования не собирались.

Пациенты с подтвержденным диагнозом местнораспространенного/метастатического HR+ HER2— РМЖ, при котором не показано хирургическое лечение, включались в исследование, если лечащий врач принял решение начать лечение рибоциклибом в сочетании с ИА/фулвестрантом или комбинированной ХТ в качестве первой линии терапии. Все пациенты, включенные в исследование, начинали лечение рибоциклибом в сочетании с ЭТ или комбинированной ХТ не ранее чем за 4 нед (28 дней) до подписания письменного информированного согласия на участие в этом исследовании.

В исследование ValerEE не включались пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни < 3 мес по мнению исследователя; пациенты, принимающие участие в любом интервенционном клиническом исследовании, предусматривающем применение экспериментальных препаратов или препаратов, доступных в открытой продаже, на момент включения в исследование; пациенты, получавшие лечение злокачественных новообразований, отличных от РМЖ, активным препаратом на момент включения в исследование; пациенты, которые не могли понять суть исследования и не хотели подписывать информированное согласие; пациенты с висцеральным кризом (согласно определению ABC 5). Пациенты, принимающие участие в другом исследовании, инициированном исследователем или медицинской организацией, могли быть включены в данное исследование, если оно не предусматривало внесения изменений в их стандартную терапию.

Основными параметрами, изученными в ходе данного промежуточного анализа, были демографические, антропометрические и клинические характеристики пациентов с HR+ HER2— рРМЖ, получавших лечение рибоциклибом в сочетании с ЭТ или ХТ в условиях реальной клинической практики: менопаузальный статус, статус по HER2, анамнез рРМЖ, локализация метастазов (число, размер, клинические проявления). Кроме того, оценивали долю (%) пациентов, получающих различные режимы комбинированной ХТ. Демографические и исходные характеристики пациентов, анамнез и характеристики заболевания проанализированы в общей популяции пациенток и в подгруппах

Таблица 1. Лечебно-профилактические учреждения, принявшие участие в исследовании ValerEE

Table 1. Healthcare institutions that participated in the ValerEE study

№ No.	Город (область) City (region)	Лечебно-профилактическое учреждение Healthcare institution	№ No.	Город (область) City (region)	Лечебно-профилактическое учреждение Healthcare institution
1	Москва Moscow	ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Центр амбулаторной онкологической помощи Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; Outpatient Oncology Center	11	Калуга (Калужская область) Kaluga (Kaluga region)	ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер» Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary
2	Москва Moscow	ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка” Департамента здравоохранения г. Москвы» Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department	12	Ярославль (Ярославская область) Yaroslavl (Yaroslavl region)	ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» Yaroslavl Clinical Oncology Dispensary
3	Москва Moscow	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia	13	Ижевск (Удмуртская Республика) Izhevsk (Udmurt Republic)	БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Минздрава Удмуртской Республики S.G. Primushko Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Udmurt Republic
4	Тверь (Тверская область) Tver (Tver region)	ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер» Tver Regional Clinical Oncology Dispensary	14	Барнаул (Алтайский край) Barnaul (Altai region)	КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» Altai Regional Oncology Dispensary
5	Тамбов (Тамбовская область) Tambov (Tambov region)	ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер» Tambov Regional Clinical Oncology Dispensary	15	Екатеринбург (Свердловская область) Yekaterinburg (Sverdlovsk region)	ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary
6	Саранск (Республика Мордовия) Saransk (Republic of Mordovia)	ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер» Oncology Dispensary of the Republic of Mordovia	16	Кемерово (Кемеровская область) Kemerovo (Kemerovo region)	ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncology Dispensary
7	Нальчик (Республика Кабардино-Балкария) Nalchik (Republic of Kabardino-Balkaria)	ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Республики Кабардино-Балкария Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Kabardino-Balkaria	17	Красноярск (Красноярский край) Krasnoyarsk (Krasnoyarsk region)	КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary
8	Иркутск (Иркутская область) Irkutsk (Irkutsk region)	ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» Regional Oncology Dispensary	18	Челябинск (Челябинская область) Chelyabinsk (Chelyabinsk region)	ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine
9	Уфа (Республика Башкортостан) Ufa (Republic of Bashkortostan)	ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан» Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan	19	Подольск (Московская область) Podolsk (Moscow region)	ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница» Podolsk Regional Clinical Hospital
10	Владикавказ (Республика Северная Осетия — Алания) Vladikavkaz (Republic of North Ossetia — Alania)	ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия — Алания Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia — Alania	20	Краснодар (Краснодарский край) Krasnodar (Krasnodar region)	ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Clinical Oncology Dispensary No. 1

с помощью описательного статистического анализа. Во всех случаях предоставлены точечные оценки, а также соответствующий двусторонний 95 % ДИ.

Непрерывные переменные обобщены с указанием числа наблюдений, средних значений и стандартных отклонений, медиан, минимальных и максимальных значений, а также двусторонних 95 % ДИ медианы. Категориальные переменные обобщены с указанием числа и долей (%) пациентов, при этом отсутствующие данные рассмотрены в отдельной категории. Кроме того, для всех долей рассчитаны двусторонние 95 % ДИ.

Результаты

Демографические и антропометрические характеристики пациентов. На момент среза данных (18 сентября 2024 г.) в исследование было включено 188 пациентов, из которых 146 (77,7 %) пациентам была назначена терапия рибосиклибом + ЭТ, 42 (22,3 %) – ХТ. Один пациент из группы рибосиклиба + ЭТ досрочно выбыл из исследования в связи со сменой терапии. Кроме того, из промежуточного анализа были исключены данные 15 пациентов группы ХТ в связи с назначением ХТ в режиме монотерапии.

Основные демографические и антропометрические характеристики пациентов, вошедших в анализ, пред-

ставлены в табл. 2. Большинство пациентов (99,4 %) были женщинами. Средний возраст участников составил 59,1 года (58,7 года в группе рибосиклиба + ЭТ и 61,1 года в группе ХТ). Медиана возраста составила 60 лет в общей популяции и группе рибосиклиба + ЭТ и 62 года в группе ХТ. Средняя масса тела пациентов в общей популяции и группе рибосиклиба + ЭТ была одинаковой (72,8 кг), в то время как в группе ХТ составила 73,1 кг. Медиана массы тела во всех группах составила 72,0 кг. Индекс массы тела пациентов в общей популяции составил в среднем 27,8 кг/м² (медиана – 27,2 кг/м²), незначительно различаясь между группами (27,7 кг/м² в группе рибосиклиба + ЭТ и 28,2 кг/м² в группе ХТ). Большинство пациентов на момент начала исследования достигли менопаузы: 76,9 % пациентов общей популяции, 74,7 % в группе рибосиклиба + ЭТ и 88,9 % в группе ХТ. Данные по 1 участнику не могут быть отражены в связи с его принадлежностью к мужскому полу. У пациентов в перименопаузе предпочтительными методами ОС были медикаментозное подавление функции яичников (15,6 %) и абляция (6,9 %). Большинство пациентов имели удовлетворительный функциональный статус по шкале ECOG: жалобы отсутствовали у 24,9 % пациентов (24,0 и 29,6 % в группах рибосиклиба + ЭТ

Таблица 2. Демографические и антропометрические характеристики пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, включенных в исследование ValerEE
Table 2. Demographic and anthropometric characteristics of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer included in the ValerEE study

Показатель Parameter	Рибосиклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173*	p
Пол, n (%): Sex, n (%): женский female мужской male	145 (99,3) 1 (0,7)	27 (100) 0	172 (99,4) 1 (0,6)	>0,999
Возраст, лет: Age, years: минимум – максимум minimum – maximum среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval медиана median	34,0–87,0 58,7 ± 11,95 56,7–60,6 60,0	37,0–73,0 61,1 ± 8,84 57,6–64,6 62,0	34,0–87,0 59,1 ± 11,52 57,3–60,8 60,0	0,325#
Масса тела, кг: Body weight, kg: минимум – максимум minimum – maximum среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval медиана median	43,0–110,0 72,8 ± 13,15 70,6–74,9 72,0	50,0–107,0 73,1 ± 15,78 66,8–79,3 72,0	43,0–110,0 72,8 ± 13,55 70,8–74,9 72,0	0,916#

Окончание табл. 2

End of the table 2

Показатель Parameter	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173*	p
Рост, см: Height, cm: минимум — максимум minimum—maximum среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval медиана median	146,0—178,0 162,3 ± 6,16 161,3—163,3 163,0	150,0—170,0 161,0 ± 5,78 158,7—163,3 161,0	146,0—178,0 162,1 ± 6,10 161,2—163,0 163,0	0,323#
Индекс массы тела, кг/м ² : Body mass index, kg/m ² : минимум — максимум minimum—maximum среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval медиана median	17,4—40,4 27,7 ± 5,00 26,9—28,5 27,5	19,3—43,4 28,2 ± 6,26 25,8—30,7 26,7	17,4—43,4 27,8 ± 5,20 27,0—28,6 27,2	0,612#
Менопаузальный статус, n (%): Menopausal status, n (%): перименопауза perimenopause постменопауза postmenopause пременопауза premenopause нет данных no data	14 (9,6) 109 (74,7) 22 (15,1) 1 (0,7)	0 24 (88,9) 3 (11,1) 0	14 (8,1) 133 (76,9) 25 (14,5) 1 (0,6)	0,340^
Тип овариальной супрессии, n (%): Type of ovarian suppression, n (%): абляция яичников ovarian ablation подавление функции яичников suppression of ovarian function нет данных no data	11 (7,5) 25 (17,1) 110 (75,3)	1 (3,7) 2 (7,4) 24 (88,9)	12 (6,9) 27 (15,6) 134 (77,5)	0,404^
Статус ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%): 0 1 2	35 (24,0) 100 (68,5) 11 (7,5)	8 (29,6) 16 (59,3) 3 (11,1)	43 (24,9) 116 (67,1) 14 (8,1)	0,624~

*Здесь и далее в таблицах: общая анализируемая популяция составила 173 пациента (из 188), поскольку 15 пациентов не соответствовали критериям включения (принимали монокимиотерапию) и не учитывались в анализе. Статистические методы анализа: ^ — точный тест Фишера, ~ — тест χ^2 , # — дисперсионный анализ ANOVA.

*Here and in the next tables: a total of 173 patients out of 188 were included in the study, while 15 patients did not meet the inclusion criteria (received monotherapy) and were not included in the analysis. Statistical methods: ^ — Fisher's exact test, ~ — χ^2 test, # — ANOVA (analysis of variance).

и ХТ соответственно). Статус ECOG 2 имели 11,1 % пациентов в группе ХТ и 7,5 % пациентов в группе рибоциклиба + ЭТ. Статистически значимых различий по основным демографическим характеристикам между 2 группами терапии выявлено не было (см. табл. 2).

Характеристики опухоли и распространенность процесса. Гистологически у большинства пациентов опухоль была представлена инвазивным неспецифическим (протоковым) раком (у 83,2 % в общей популяции и 82,9 и 85,2 % в группах рибоциклиба + ЭТ и ХТ

Таблица 3. Особенности опухоли и распространенность патологического процесса на момент установления диагноза

Table 3. Tumor characteristics and disease stage at the moment of diagnosis

Показатель Parameter	Рибоциклиз + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Гистологический подтип, n (%): Histological subtype, n (%):				
инвазивный дольковый рак invasive lobular carcinoma	18 (12,3)	3 (11,1)	21 (12,1)	0,633 [^]
инвазивный неспецифический (протоковый) рак invasive non-specific (ductal) carcinoma	121 (82,9)	23 (85,2)	144 (83,2)	
инвазивный папиллярный рак invasive papillary carcinoma	1 (0,7)	0	1 (0,6)	
криброзный рак cribriform carcinoma	1 (0,7)	0	1 (0,6)	
медулярный рак medullary carcinoma	1 (0,7)	0	1 (0,6)	
метапластический рак metaplastic carcinoma	0	1 (2,4)	1 (0,6)	
муцинозный рак mucinous carcinoma	1 (0,7)	0	1 (0,6)	
другое other	3 (2,1)	0	3 (1,7)	
Рецепторы к эстрогену: Estrogen receptors:				0,397 [#]
положительный результат, n positive result, n	146	27	173	
в баллах, n score, n	136	19	155	
минимум — максимум minimum — maximum	4–8	4–8	4–8	
среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation	7,5 ± 0,93	7,3 ± 1,15	7,4 ± 0,96	
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	7,3–7,6	6,7–7,8	7,3–7,6	
медиана median	8,0	8,0	8,0	
в процентах, n percent, n	45	12	57	
минимум — максимум minimum — maximum	50–100	40–100	40–100	
среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation	92,7 ± 11,47	88,8 ± 20,9	91,9 ± 13,85	
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	89,3–96,2	75,5–102,0	88,2–95,6	0,384 [#]
медиана median	100	100	100	
Рецепторы к прогестерону: Progesterone receptors:				0,165 [^]
положительный результат, n (%) positive result, n (%)	133 (91,1)	22 (81,5)	155 (89,6)	
отрицательный результат, n (%) negative result, n (%)	13 (8,9)	5 (18,5)	18 (10,4)	
в баллах, n score, n	124	17	141	
минимум — максимум minimum — maximum	1–8	2–8	1–8	
среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation	6,3 ± 1,65	6,5 ± 1,94	6,3 ± 1,68	
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	6,0–6,5	5,5–7,5	6,0–6,6	
медиана median	7,0	7,0	7,0	

Окончание табл. 3

End of the table 3

Показатель Parameter	Рибоциклиз + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Рецепторы к прогестерону: Progesterone receptors: в процентах, n percent, n	39	9	48	0,349#
минимум — максимум minimum — maximum	1–100	30–100	1–100	
среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation	70,1 ± 32,57	81,1 ± 26,19	71,1 ± 31,52	
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	59,5–80,6	61,0–101,2	63,0–81,3	
медиана median	90,0	100	90,0	
Статус HER2, n (%): HER2 status, n (%):				0,400~
0	90 (61,6)	17 (63,0)	107 (61,8)	
1	47 (32,2)	10 (37,0)	57 (32,9)	
2 (FISH-отрицательный) 2 (FISH-negative)	9 (6,2)	0	9 (5,2)	
Мутация в гене PIK3CA, n PIK3CA gene mutations, n	42	6	48	0,294^
наличие мутации, n (%) mutations present, n (%)	9 (21,4)	0	9 (18,8)	
отсутствие мутации, n (%) no mutations, n (%)	9 (21,4)	0	9 (18,8)	
данные отсутствуют*, n (%) no data*, n (%)	24 (57,2)	6 (100)	30 (62,5)	
Размер опухоли, n (%): Tumor size, n (%):				0,113^
Tx	0	1 (3,7)	1 (0,6)	
T1	28 (19,2)	4 (14,8)	32 (18,5)	
T1a	7 (4,8)	0	7 (4,0)	
T1b	8 (5,5)	0	8 (4,6)	
T1c	13 (8,9)	4 (14,8)	17 (9,8)	
T2	65 (44,5)	8 (29,6)	73 (42,2)	
T3	16 (11,0)	3 (11,1)	19 (11,0)	
T4	37 (25,3)	11 (40,7)	48 (27,7)	
T4a	9 (6,2)	4 (14,8)	32 (18,5)	
T4b	28 (19,2)	7 (25,9)	16 (9,2)	
Регионарные лимфатические узлы, n (%): Regional lymph nodes, n (%):				0,290^
cN0	46 (31,5)	5 (18,5)	51 (29,5)	
cN1	44 (30,1)	7 (25,9)	51 (29,5)	
cN1mi	1 (0,7)	0	1 (0,6)	
cN2a	25 (17,1)	7 (25,9)	32 (18,5)	
cN2b	2 (1,4)	2 (7,4)	4 (2,3)	
cN3a	10 (6,8)	2 (7,4)	12 (6,9)	
cN3b	2 (1,4)	0	2 (1,2)	
cN3c	13 (8,9)	2 (7,4)	15 (8,7)	
cNx	3 (2,1)	2 (7,4)	5 (2,9)	
Отдаленные метастазы, n (%): Distant metastases, n (%):				0,203^
cM0	98 (67,1)	14 (51,9)	112 (64,7)	
cM0i+	2 (1,4)	1 (3,7)	3 (1,7)	
cM1	37 (25,3)	11 (40,7)	48 (27,7)	
pM1	9 (6,2)	1 (3,7)	10 (5,8)	

*Выбор ответа «данные отсутствуют» осуществлялся в случае, если на момент заполнения электронной регистрационной формы соответствующее исследование не проводилось либо его результаты неизвестны. При получении результатов в ходе исследования данный ответ может быть обновлен.

*The option “no data” was chosen if the examination has not been conducted by the moment of filling out the electronic registration form or the results were unknown. If the result is received during the study, the statistics will be updated.

соответственно). Согласно критериям включения, все участники исследования имели HER2-отрицательный статус опухоли, при этом HER2-low-статус имели 38,1 % пациентов общей популяции, 38,4 % в группе рибоциклиба + ЭТ и 37,0 % в группе ХТ. Мутации *PIK3CA* были исследованы только у 48 (27,7 %) пациентов, а данные о подтвержденном статусе были доступны только у 9 (18,8 %) пациентов, и все принадлежали к группе, получающей терапию рибоциклибом + ЭТ. Подробное распределение пациентов по распространенности процесса представлено в табл. 3. Статистически значимых различий между группами лечения по данным показателям выявлено не было.

Распределение метастазов по их локализации представлено в табл. 4. У большинства пациентов было 2 и более локализации метастатических очагов. Локо-регионарное распространение имели 37,0 % пациентов общей популяции (36,3 и 40,7 % в группах рибоциклиба + ЭТ и ХТ соответственно). Самой частой локализацией отдаленных метастазов были кости: 60,7; 58,9 и 70,4 % пациентов общей популяции, группы рибоциклиба + ЭТ и группы ХТ соответственно. Метастазы в легких выявлены более чем у половины всех пациентов (53,8 % в общей популяции, 54,1 % в группе

рибоциклиба + ЭТ и 51,9 % в группе ХТ). Метастазы в печени также выявлены у половины пациентов общей популяции (50,3 %), хотя наблюдался численный перевес таких пациентов в группе рибоциклиба + ЭТ (51,4 %) по сравнению с группой ХТ (44,4 %). У 3 (1,7 %) пациентов были обнаружены метастазы в головной мозг, из них 2 (1,4 %) пациента получали терапию рибоциклибом + ЭТ и 1 (3,7 %) пациент – ХТ. Статистически значимых различий по распределению метастазов между группами лечения выявлено не было.

Предшествующая и сопутствующая терапия. Предшествующее хирургическое лечение получили 63,0 % пациентов общей популяции (64,4 % в группе рибоциклиба + ЭТ и 55,6 % в группе ХТ). Большинству пациентов была выполнена мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией (47,4; 47,3 и 48,1 % в общей популяции, группе рибоциклиба + ЭТ и группе ХТ соответственно). Неоадьювантную ХТ получали 17,9 % пациентов общей популяции: 17,1 % в группе рибоциклиба + ЭТ и 22,2 % в группе ХТ. Аджьювантную ХТ получали 28,9 % пациентов общей популяции: 31,5 и 14,8 % пациентов в группах лечения рибоциклибом + ЭТ и ХТ соответственно. Аджьювантную ЭТ получали 50,9 % всех пациентов: 53,4 и 37,0 % в группах лечения

Таблица 4. Количество и локализация метастатических очагов у пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы на момент включения в исследование ValerEE, n (%)

Table 4. Number and location of metastatic lesions in patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer at the time of enrolment in the ValerEE study, n (%)

Показатель Parameter	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Число локаций метастазирования: Number of metastatic sites:				
1	29 (19,9)	3 (11,1)	32 (18,5)	0,151^
2	58 (39,7)	14 (51,9)	72 (41,6)	
3	42 (28,8)	4 (14,8)	46 (26,6)	
≥4	17 (11,6)	6 (22,2)	23 (13,3)	
Локорегионарное поражение: Locoregional lesions:	53 (36,3)	11 (40,7)	64 (37,0)	0,661~
1	10 (6,8)	3 (11,1)	13 (7,5)	
2	18 (12,3)	1 (3,7)	19 (11,0)	
3	7 (4,8)	3 (11,1)	10 (5,8)	
≥4	18 (12,3)	4 (14,8)	22 (12,7)	
Легкие: Lungs:	79 (54,1)	14 (51,9)	93 (53,8)	0,829~
1	5 (3,4)	3 (11,1)	8 (4,6)	
2	10 (6,8)	2 (7,4)	12 (6,9)	
3	4 (2,7)	1 (3,7)	5 (2,9)	
≥4	60 (41,1)	8 (29,6)	68 (39,3)	
Печень: Liver:	75 (51,4)	12 (44,4)	87 (50,3)	0,508~
1	5 (3,4)	1 (3,7)	6 (3,5)	
2	4 (2,7)	2 (7,4)	6 (3,5)	
3	12 (8,2)	0	12 (6,9)	
≥4	54 (37,0)	9 (33,3)	63 (36,4)	

Окончание табл. 4

End of the table 4

Показатель Parameter	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Центральная нервная система: Central nervous system:	2 (1,4)	1 (3,7)	3 (1,7)	0,401^
1	0	1 (3,7)	1 (0,6)	
2	2 (1,4)	0	2 (1,2)	
Кости: Bones:	86 (58,9)	19 (70,4)	105 (60,7)	0,262~
1	4 (2,7)	0	4 (2,3)	
2	2 (2,1)	0	3 (1,7)	
3	4 (2,7)	0	4 (2,3)	
≥4	75 (51,4)	19 (70,4)	94 (54,3)	
Другое: Other:	37 (25,3)	8 (29,6)	45 (26,0)	0,641~
брюшина peritoneum	1 (0,7)	1 (3,7)	2 (1,2)	
внутригрудные лимфатические узлы intrathoracic lymph nodes	5 (3,4)	2 (7,4)	7 (4,0)	
забрюшинные лимфатические узлы retroperitoneal lymph nodes	0	1 (3,7)	1 (0,6)	
медиастинальные лимфатические узлы mediastinal lymph nodes	4 (2,7)	3 (11,1)	7 (4,0)	
другие лимфатические узлы other lymph nodes	2 (1,4)	0	2 (1,2)	
кожа skin	2 (1,4)	0	2 (1,2)	
мягкие ткани soft tissues	5 (3,4)	0	5 (2,9)	
надпочечник adrenal gland	2 (1,4)	0	2 (1,2)	
плевра pleura	10 (6,8)	0	10 (5,8)	
поджелудочная железа pancreas	1 (0,7)	0	1 (0,6)	
яичник ovary	5 (3,4)	1 (3,7)	6 (3,5)	

соответственно. Статистически значимых различий по виду проведенной предшествующей терапии между группами лечения выявлено не было (табл. 5).

Распределение пациентов по сопутствующей лекарственной терапии представлено в табл. 6. Стоит отметить, что остеомодифицирующие агенты получали всего 16 (9,2 %) пациентов общей популяции, хотя метастазы в кости были выявлены у 105 (60,7 %) пациентов (см. табл. 4). Гипогликемические препараты и анальгетики получали по 4,0 % пациентов. Статистически значимых различий между группами лечения также не было выявлено.

Проводимая терапия. В группу лечения рибоциклибом + ЭТ было включено 146 пациентов. Из них терапию ИА получают 67,9 % пациентов, фулвестрантом – 32,1 %. В группе ХТ в комбинированных режимах основными препаратами были таксаны (доцетаксел или паклитаксел), карбоплатин, капецитабин, а также

комбинация доксорубицина и циклофосфида. Подробнее распределение пациентов по вариантам исследуемой терапии представлено в табл. 7.

Обсуждение

В анализ промежуточных результатов исследования ValerEE вошли данные 188 пациентов с HR+ HER2–pРМЖ (50 % от запланированного набора), из которых 146 (77,7 %) пациентов получали терапию рибоциклибом + ЭТ, 42 (22,3 %) – ХТ (из них 27 (14,4 %) – комбинированную ХТ). Полученные данные в целом согласуются с результатами исследования клинической практики московских ЛПУ, где в первой линии терапии 69,0 % пациентов получали ингибиторы CDK4/6 + ЭТ (из них 37,6 % получали рибоциклиб + ЭТ) и только 10,8 % – ХТ в моно- или комбинированном режиме [11]. Аналогичные данные приводятся и для клинической практики в США и Европе. По данным

Таблица 5. Предшествующее лечение пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, включенных в исследование ValerEE, n (%)**Table 5.** Previous treatment of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer included in the ValerEE study, n (%)

Предшествующая терапия Previous therapy	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Хирургическое лечение: Surgery:				
да yes	94 (64,4)	15 (55,6)	109 (63,0)	0,383~
нет no	52 (35,6)	12 (44,4)	64 (37,0)	
Вид оперативного вмешательства: Type of surgery:				
секторальная резекция + биопсия сторожевых лимфатических узлов sectoral resection + sentinel lymph node biopsy	0	1 (3,7)	1 (0,6)	0,101^
секторальная резекция + ПЛАЭ sectoral resection + ALND	18 (12,3)	2 (7,4)	20 (11,6)	0,599~
мастэктомия + ПЛАЭ mastectomy + ALND	69 (47,3)	13 (48,1)	82 (47,4)	0,394~
мастэктомия + ПЛАЭ + реконструкция mastectomy + ALND + reconstructive surgery	7 (4,8)	0	7 (4,0)	0,399~
Неoadъювантная химиотерапия Neoadjuvant chemotherapy	25 (17,1)	6 (22,2)	31 (17,9)	0,477~
Неoadъювантная эндокринная терапия Neoadjuvant endocrine therapy	8 (5,5)	1 (3,7)	9 (5,2)	0,741~
Адъювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy	46 (31,5)	4 (14,8)	50 (28,9)	0,210~
Адъювантная эндокринная терапия Adjuvant endocrine therapy	78 (53,4)	10 (37,0)	88 (50,9)	0,203~

Примечание. ПЛАЭ — онкопластическая резекция молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией.

Note. ALND — oncoplastic breast resection with axillary lymph node dissection.

Таблица 6. Сопутствующая терапия пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, включенных в исследование ValerEE**Table 6.** Concomitant therapy of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer included in the ValerEE study

Сопутствующая терапия Concomitant therapy	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Препараты для лечения заболеваний костей, n (%) Bone-targeted agents, n (%)				
Все препараты All drugs	14 (9,6)	2 (7,4)	16 (9,2)	>0,999^
Золедроновая кислота Zoledronic acid	12 (8,2)	1 (3,7)	13 (7,5)	0,695^
Деносумаб Denosumab	2 (1,4)	1 (3,7)	3 (1,7)	0,401^

Продолжение табл. 6
Continuation of the table 6

Сопутствующая терапия Concomitant therapy	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, n (%) Agents acting on the renin-angiotensin system, n (%)				
Все препараты All drugs	10 (6,8)	0	10 (5,8)	0,365^
Телмисартан Telmisartan	3 (2,1)	0	3 (1,7)	>0,999^
Лозартан Losartan	2 (1,4)	0	2 (1,2)	>0,999^
Периндоприл Perindopril	2 (1,4)	0	2 (1,2)	>0,999^
Амлодипин + индапамид + периндоприл Amlodipine + indapamide + perindopril	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Валсартан Valsartan	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Эналаприл Enalapril	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Анальгетики, n (%) Analgesics, n (%)				
Все препараты All drugs	4 (2,7)	3 (11,1)	7 (4,0)	0,077^
Тапентадол Tapentadol	1 (0,7)	3 (11,1)	4 (2,3)	0,012^
Трамадол Tramadol	3 (2,1)	0	3 (1,7)	>0,999^
Препараты для лечения сахарного диабета, n (%) Antidiabetic agents, n (%)				
Все препараты All drugs	6 (4,1)	1 (3,7)	7 (4,0)	>0,999^
Метформин Metformin	3 (2,1)	0	3 (1,7)	>0,999^
Гликлазид Gliclazide	2 (1,4)	0	2 (1,2)	>0,999^
Алоглиптин Alogliptin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Вилдаглиптин и метформин Vildagliptin and metformin	0	1 (3,7)	1 (0,6)	0,156^
Дапаглифлозин Dapagliflozin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Линаглиптин Linagliptin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Бета-адреноблокаторы, n (%) Beta-blockers, n (%)				
Бисопролол Bisoprolol	4 (2,7)	0	4 (2,3)	>0,999^

Окончание табл. 6
End of the table 6

Сопутствующая терапия Concomitant therapy	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Гиполипидемические средства, n (%) Lipid-lowering agents, n (%)				
Все препараты All drugs	4 (2,7)	0	4 (2,3)	>0,999^
Аторвастатин Atorvastatin	2 (1,4)	0	2 (1,2)	0,999^
Питавастатин Pitavastatin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Розувастатин Rosuvastatin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Антианемические препараты, n (%) Antianemic agents, n (%)				
Все препараты All drugs	3 (2,1)	0	3 (1,7)	>0,999^
Железа (III) гидроксид полимальтозат Iron (III) – hydroxide polymaltose	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Железа сульфат Iron sulfate	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Эритропоэтин Erythropoietin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Антитромботические средства, n (%) Antithrombotic agents, n (%)				
Апиксабан Apixaban	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Блокаторы кальциевых каналов, n (%) Calcium channel blockers, n (%)				
Амлодипин Amlodipine	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Диуретики, n (%) Diuretics, n (%)				
Индапамид Indapamide	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Препараты для лечения заболеваний сердца, n (%) Cardiovascular agents, n (%)				
Дигоксин Digoxin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Препараты, применяемые в урологии, n (%) Urological agents, n (%)				
Все препараты All drugs	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Противовоспалительные и противоревматические препараты, n (%) Anti-inflammatory and antirheumatic agents, n (%)				
Кеторолак Ketorolac	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Противоподагрические препараты, n (%) Antigout agents, n (%)				
Аллопуринол Allopurinol	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^

Таблица 7. Исследуемая терапия пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, включенных в исследование ValerEE

Table 7. Analyzed therapy in patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer included in the ValerEE study

Группа лечения и препараты Treatment group and drugs	Число пациен- тов, n (%) Number of patients, n (%)
Рибоциклиб + эндокринная терапия: Ribociclib + endocrine therapy:	146 (100)
анастрозол anastrozole	96 (65,8)
летрозол letrozole	3 (2,1)
фулвестрант fulvestrant	47 (32,2)
Комбинированная химиотерапия: Combination chemotherapy:	27 (100)
винорелбин + гемцитабин vinorelbine + gemcitabine	1 (3,7)
гемцитабин + карбоплатин gemcitabine + carboplatin	1 (3,7)
доксорубицин + циклофосфамид doxorubicin + cyclophosphamide	7 (25,9)
доцетаксел + бевацизумаб docetaxel + bevacizumab	2 (7,4)
доцетаксел + карбоплатин docetaxel + carboplatin	4 (14,8)
доцетаксел + циклофосфамид docetaxel + cyclophosphamide	1 (3,7)
паклитаксел + бевацизумаб paclitaxel + bevacizumab	2 (7,4)
паклитаксел + карбоплатин paclitaxel + carboplatin	9 (33,3)

базы Flatiron Health (США), за 2018 г. ХТ в первой линии получали 14,9 % пациентов, а ингибиторы CDK4/6 + ЭТ – 48,7 % пациентов с HR+ HER2– метастатическим РМЖ [12]. Ретроспективный анализ клинической практики в нескольких странах Европы (Франция, Германия, Италия и Испания) за 2019–2020 гг. также показал, что всего 13 % пациентов назначают ХТ и 57 % – ингибиторы CDK4/6 в первой линии [13]. Однако стоит отметить значительные отличия этих результатов от данных другого российского исследования, анализировавшего клиническую практику 8 ЛПУ из различных регионов Российской Федерации и показавшего значительно более высокую частоту применения ХТ в первой линии (44,2 %) по сравнению с ингибиторами CDK4/6 + ЭТ (8,6 %) [6]. Причины этого могут заключаться в клинко-демографических различиях между выборками пациентов, включенных в исследования, методиками сбора и анализа данных, а также региональных особенностях клинической практики, в том числе доступности препаратов. Требуются дальнейшие исследования российской рутинной клинической практики с включением большого числа ЛПУ из различных регионов, чтобы оценить общую

ситуацию по России и выявить региональные особенности.

Анализ данных исследования ValerEE при включении 50 % от запланированного набора пациентов показал, что группы пациентов, принимающих в первой линии терапии рибоциклиб + ЭТ и ХТ в реальной клинической практике, сопоставимы по основным демографическим, антропометрическим и клиническим характеристикам и не имеют статистически значимых различий (см. табл. 1–5), что позволит в последующем провести достоверное сравнение эффективности исследуемых вариантов лечения. Стоит отметить, что популяция пациентов, набранных в ValerEE, имеет как сходства, так и отличия от популяции, которая была проанализирована в RIGHT Choice [8]. Так, оба исследования включали пациентов с агрессивным течением HR+ HER2– рМЖ с преобладанием висцеральных метастазов в печень и/или легкие (76,1 и 74 % в RIGHT Choice и ValerEE соответственно), часто с 3 и более метастатическими очагами (55,9 и 39,9 %) и высокой экспрессией эстрогеновых рецепторов (86 % пациенток с экспрессией эстрогеновых рецепторов ≥ 50 % в RIGHT Choice и средняя экспрессия у 91,9 % в ValerEE). Оба исследования делали акцент на пациентах с симптомным прогрессированием, требующих быстрого контроля болезни. Но, несмотря на сходство в биологии опухоли, популяции пациентов 2 исследований различаются по ключевым прогностическим факторам: возрасту (медиана возраста – 44 года в RIGHT Choice против 60 лет в ValerEE), статусу менопаузы (100 % пациентов в пре-/перименопаузе против 76,9 % пациентов в постменопаузе), критериям агрессивности (47,7 % пациентов с висцеральным кризом в RIGHT Choice, в то время как в ValerEE такие пациенты были исключены). Эти различия подчеркивают важность региональных исследований (таких как ValerEE), которые позволяют учитывать особенности клинической практики и терапевтического ландшафта.

Исследование ValerEE продемонстрировало, что в качестве эндокринного партнера рибоциклиба чаще всего назначаются ИА (67,9 %), в первую очередь – анастрозол (65,8 %) (см. табл. 6). Эти данные согласуются с результатами других российских исследований [6, 11]. Что касается режимов ХТ, чаще всего пациентам, включенным в исследование ValerEE, назначались комбинации паклитаксела с карбоплатином (33,3 %), доксорубицина с циклофосфамидом (25,9 %) и доцетаксела с карбоплатином (14,8 %). Эти режимы ХТ отражают рутинную клиническую практику в Российской Федерации [3, 6].

Ограничения данного исследования. Методы описательной статистики, предположения и подходы к проведению анализа в данном наблюдательном исследовании были основаны на наиболее часто применяющихся статистических методах. В целом интерпретация

результатов, в том числе степени достоверности, включала определение степени и возможности отклонения. Также с учетом неинтервенционного характера исследования некоторые данные отсутствовали и не заменялись. Основным критерием было завершение наблюдения в рамках программы. В связи с этим анализ проводился по фактически полученным данным.

Выводы

Промежуточный анализ данных исследования ValerEE был выполнен при включении 188 пациентов (50 % от запланированного числа). Проведенный

сравнительный анализ продемонстрировал баланс между группами пациентов, получающих разные виды терапии (рибоциклиб + ЭТ и комбинированную ХТ), что дает основание считать полученные данные репрезентативными и пригодными для дальнейшего сравнения эффективности и безопасности различных подходов к лечению. Преимущественное назначение в первой линии терапии рибоциклиба совместно с ЭТ соответствует современным российским и международным клиническим рекомендациям. Набор участников в исследование ValerEE продолжается.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gennari A., André F., Barrios C.H. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475–95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
- Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4. Breast Cancer. Clinical Guidelines. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4. (In Russ.).
- Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2–1):157–200. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N. et al. Breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholy* = Malignant Tumors 2023;13(3s2–1):157–200. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
- George M.A., Qureshi S., Omene C. et al. Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Front Oncol* 2021;11:693104. DOI: 10.3389/fonc.2021.693104
- Lam S.Y., Liu W.S., Lee C.-S. A review of CDK4/6 inhibitors. *US Pharm* 2020;45(5)(Specialty & Oncology Suppl):3–8. Available at: <https://www.uspharmacist.com/article/a-review-of-cdk4-6-inhibitors>.
- Султанбаев А.В., Фатихов Р.И., Гладков О.А. и др. Режимы фармакотерапии пациенток с гормонозависимым (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2–) метастатическим раком молочной железы в рутинной клинической практике (результаты неинтервенционного ретроспективного исследования). Медицинский алфавит 2022;(31):7–14. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-31-7-14
Sultanbaev A.V., Fatikhov R.I., Gladkov O.A. et al. Drug therapy regimens for patients with hormone-dependent (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–negative metastatic breast cancer in routine clinical practice (results of a non-interventional retrospective study). *Meditsinskiy alfavit* = Medical Alphabet 2022;(31):7–14. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2022-31-7-14
- Welt A., Thill M., Stickeler E. et al. What affects the choice of first-line treatment for hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer? Data from the German research platform OPAL. *Ann Oncol* 2020;31:S373, S374. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.426
- Lu Y.S., Mahidin E.I.B.M., Azim H. et al. Final results of RIGHT Choice: Ribociclib plus endocrine therapy *versus* combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(23):2812–21. DOI: 10.1200/JCO.24.00144
- Cardoso F., Costa A., Senkus E. et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;28(1):16–33. DOI: 10.1093/annonc/mdw544
- A Prospective NIS to Evaluate the Clinical Outcomes of Risarg® (Ribociclib) Combined With Endocrine Therapy or Chemotherapy in Patients With HR+ HER2– aBC in Routine Clinical Practice in the Russia (ValerEE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06148506>.
- Жукова Л.Г., Гречухина К.С., Хатькова Е.И. и др. Кросс-секционное исследование подходов к терапии люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы в реальной практике в г. Москва. Злокачественные опухоли 2024;14(4):37–49. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-028
Zhukova L.G., Grechukhina K.S., Khatkova E.I. et al. Cross-sectional study of approaches to the treatment of luminal HER2-negative metastatic breast cancer in real practice in Moscow. *Zlokachestvennyye opukholy* = Malignant Tumors 2024;14(4):37–49. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-028
- Brufsky A., Chen C., Mardekian J. et al. Characteristics of MBC patients receiving first-line treatments in the US real-world setting in the era of CDK4/6 inhibitors. *Cancer Res* 2020;80(4 Suppl):P1-19-26. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-P1-19-26
- Lewis K., Kurovsky S., Last M. et al. First-line treatment patterns in HR+/HER2– locally advanced or metastatic breast cancer in Europe. *Ann Oncol* 2020;31(4):S371, S372. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.423

Вклад авторов

Л.Г. Жукова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи;

Е.В. Артамонова, Л.Ю. Владимирова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;

Т.В. Виноградова, Л.М. Воронкова, Р.С. Жихорев, Н.В. Леушина, О.В. Миронов, Э.В. Семенов: сбор данных для анализа;

В.А. Резников: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование и оформление статьи.

Authors' contributions

L.G. Zhukova: study design, data analysis, article writing;

E.V. Artamonova, L.Yu. Vladimirova: study design, data analysis, scientific editing of the article;

T.V. Vinogradova, L.M. Voronkova, R.S. Zhikhorev, N.V. Leushina, O.V. Mironov, E.V. Semenov: data collection;

V.A. Reznikov: study concept and design development, data collection, data analysis, article editing and designing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Жукова / L.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Е.В. Артамонова / E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

Л.Ю. Владимирова / L.Yu. Vladimirova: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>

Р.С. Жихорев / R.S. Zhikhorev: <https://orcid.org/0000-0003-2281-7380>

В.А. Резников / V.A. Reznikov: <https://orcid.org/0009-0009-6413-3244>

Э.В. Семенов / E.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4849-1940>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ООО «Новартис Фарма».

Funding. The study was supported by Novartis Pharma LLC.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by an independent multidisciplinary clinical research ethics committee. All patients signed informed consent to participate in the study.