

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОРМОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ФОРМ HR+/HER2- РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Каримова Мавлуда Нематовна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### HR+/HER2- МЕТАСТАТИК СУТ БЕЗИ РАКИНИ ДАВОЛАШДА ГОРМОНОТЕРАПИЯ САМАРАДОРЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Каримова Мавлуда Нематовна

Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

### STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF HORMONE THERAPY IN THE TREATMENT OF HR+/HER2- METASTATIC BREAST CANCER

Karimova Mavluda Nematovna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

---

**Резюме.** Ушбу мақолада HR+/HER2- метастатик сут беши ракини даволашда гормонотерапияни CDK4/6 ингибиторлари билан биргаликда қўллаш самарадорлиги таҳлил қилинган. Люминал типдаги метастатик сут беши раки билан касалланган постменопауза давридаги 34 нафар беморнинг ретроспектив таҳлили комбинацияланган даволашнинг юқори клиник самарадорликка эга эканини кўрсатди.

**Калим сўзлар:** метастатик сут беши раки, постменопауза, люминал тип, регрессия, гормонотерапия, CDK4/6 ингибиторлари.

**Abstract.** This article presents an analysis of the effectiveness of hormone therapy combined with CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer. A retrospective analysis of 34 postmenopausal patients with luminal metastatic breast cancer showed a high clinical benefit rate and acceptable tolerability of the combined regimen.

**Keywords:** metastatic breast cancer, postmenopause, luminal subtype, regression, hormone therapy, CDK4/6 inhibitors.

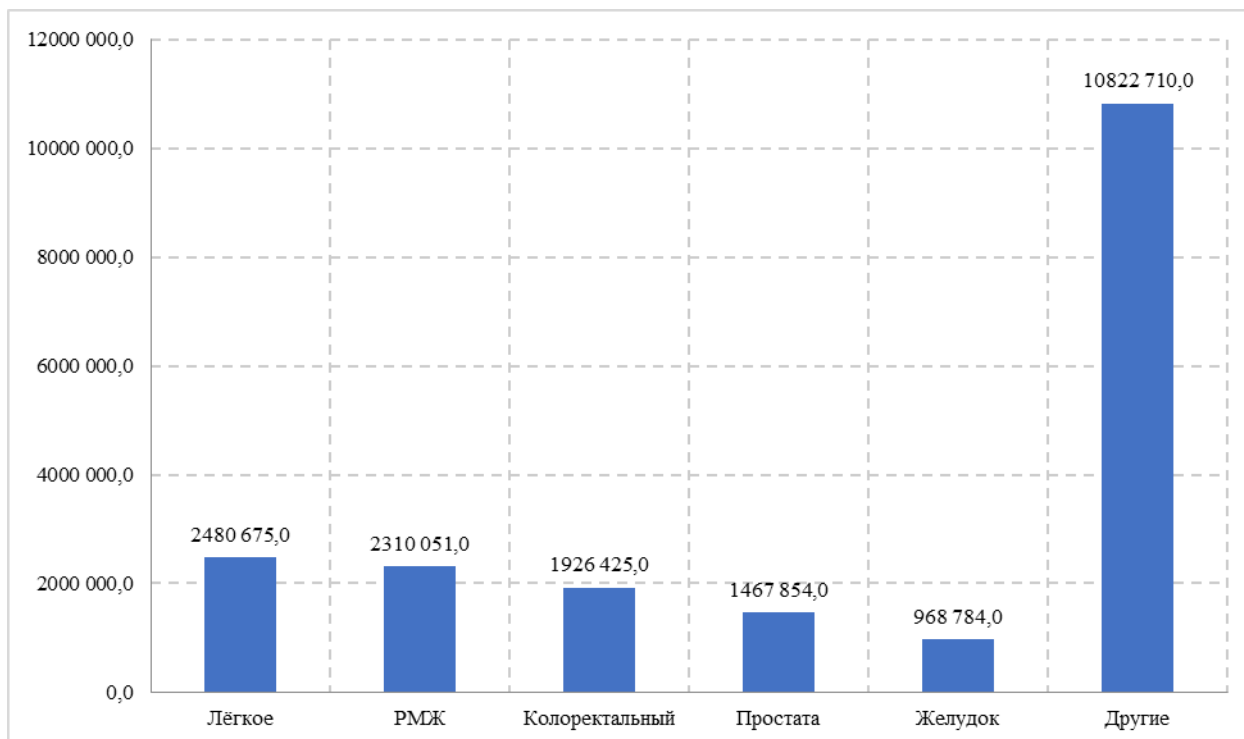
---

**Актуальность.** Рак молочной железы является одним из наиболее распространённых злокачественных новообразований в мире и занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. Наиболее частым биологическим вариантом заболевания является гормон-рецептор-положительный HER2-негативный подтип (HR+/HER2-), на долю которого приходится около 70% всех случаев рака молочной железы [1, 3, 11]. Метастатическая форма заболевания остаётся хроническим, длительно протекающим и, как правило, неизлечимым процессом, требующим последовательного системного лечения и постоянного контроля эффективности терапии.

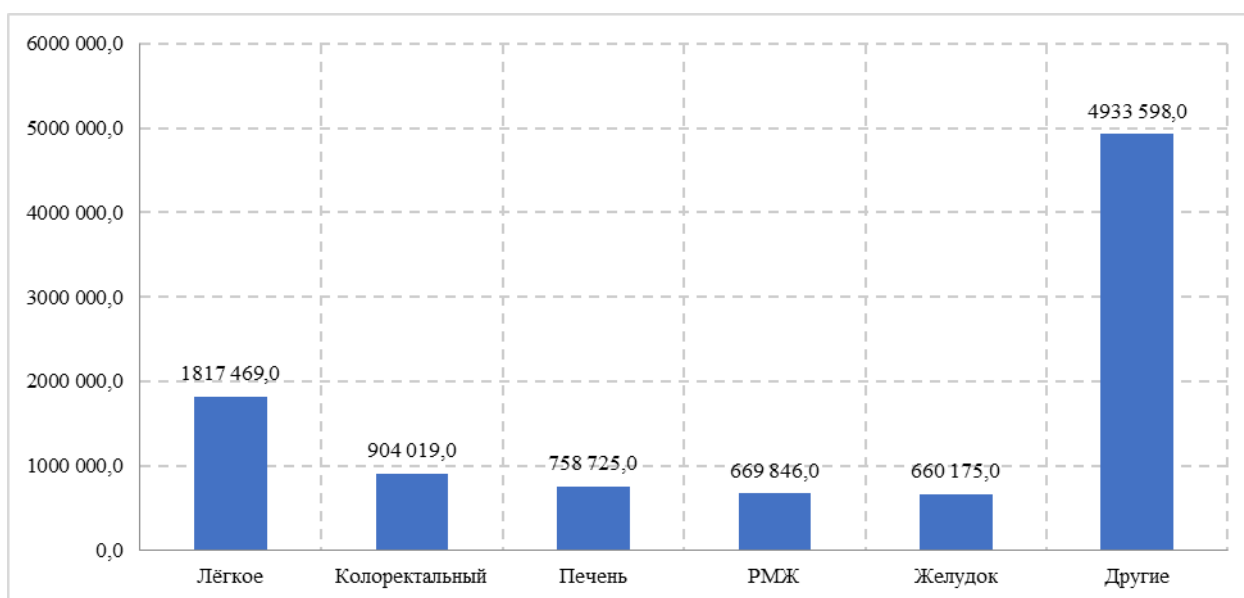
Основными целями лечения метастатического HR+/HER2- рака молочной железы являются продление выживаемости, контроль опухоле-

вого процесса, отсрочка химиотерапии и сохранение качества жизни пациенток. Гормонотерапия занимает ключевое место в лечении данной категории больных, поскольку рост опухоли в значительной степени зависит от эстроген-рецепторного сигнального пути. Современная эндокринная терапия в сочетании с ингибиторами CDK4/6 позволяет значительно увеличить длительность контроля заболевания по сравнению с монотерапией ингибиторами ароматазы [4, 5, 7].

По мировым эпидемиологическим данным, в 2022 году было зарегистрировано более 2,3 млн новых случаев рака молочной железы, что подтверждает высокую медико-социальную значимость данной патологии. В структуре онкологической заболеваемости женщин рак молочной железы занимает одно из ведущих мест.



**Рис. 1.** Распространённость злокачественных новообразований в мире по типу, 2022 г.



**Рис. 2.** Смертность от злокачественных новообразований в мире по типу, 2022 г.

В Республике Узбекистан данное заболевание также остаётся одной из актуальных проблем онкологии, что требует внедрения современных, эффективных и переносимых схем системного лечения.

**Цель исследования.** Оценить эффективность и переносимость комбинации летрозола с ингибиторами CDK4/6 (палбоциклибом или рибоциклибом) у пациенток с люминальными А и В подтипами метастатического HR+/HER2- рака молочной железы в постменопаузе.

**Материалы и методы.** В Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии применяются современные

схемы эндокринной терапии в комбинации с ингибиторами CDK4/6. Проведён ретроспективный анализ данных 34 пациенток в постменопаузе в возрасте от 46 до 72 лет (медиана - 58 лет) с морфологически и иммуногистохимически подтверждённым HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы. Медиана наблюдения составила 24 месяца. Период включения пациенток в анализ охватывал январь 2022 - декабрь 2023 года.

Все пациентки находились в постменопаузе. Пременопаузальные больные, требующие овариальной супрессии, в исследование не включались. Иммуногистохимическая характеристика опухоли включала ER-позитивность у 100% пациенток, PR-позитивность у 88% и HER2-негативный ста-

тус у 100%. Люминальный А подтип выявлен у 14 (41,2%) пациенток, люминальный В подтип - у 20 (58,8%). Индекс Ki-67 при люминальном А подтипе преимущественно был менее 20%, а при люминальном В подтипе в большинстве случаев составлял 20–40%, у части пациенток превышая 40%.

Метастатическое поражение было представлено преимущественно костными метастазами: только костные очаги выявлены у 27 (79,4%) пациенток, сочетание костных и лёгочных метастазов - у 4 (11,8%), костных и печёночных метастазов - у 3 (8,8%). Все пациентки получали летрозол 2,5 мг ежедневно в комбинации с ингибитором CDK4/6. Палбоциклиб получала 21 (61,8%) пациентка, рибоциклиб - 13 (38,2%). Режим дозирования соответствовал стандартной схеме: 3 недели приёма препарата и 1 неделя перерыва.

**Клиническое обоснование эндокринной терапии.** Люминальный подтип составляет около 70% всех случаев рака молочной железы. Рост таких опухолей стимулируется эстрогенами и прогестероном, активирующими рецепторы ER и PR на опухолевых клетках. Ключевым механизмом является эстроген-рецепторный сигнальный путь, запускающий транскрипцию генов, ответственных за клеточную пролиферацию. Гормонотерапия блокирует данный путь, снижает пролиферативную активность опухоли и способствует восстановлению баланса между делением клеток и апоптозом [3, 11].

Эндокринная терапия прошла значительный путь развития: от тамоксифена и ингибиторов ароматазы до современных комбинаций с ингибиторами CDK4/6. Исследования PALOMA, MONALEESA и MONARCH показали, что добавление ингибиторов CDK4/6 к эндокринной терапии существенно увеличивает выживаемость без прогрессирования и позволяет длительно сохранять удовлетворительное качество жизни пациенток [4–7]. На современном этапе такая комбинация

рассматривается как предпочтительный вариант первой линии терапии у большинства пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы при отсутствии висцерального криза.

Несмотря на высокую эффективность, терапия ингибиторами CDK4/6 может сопровождаться нежелательными явлениями. Наиболее часто наблюдается нейтропения, которая в большинстве случаев носит обратимый характер и контролируется временной отменой препарата или коррекцией дозы. Возможны также астения, тошнота, диарея, транзиторное повышение АЛТ/АСТ и, при применении рибоциклиба, удлинение интервала QTc. Поэтому обязательными условиями лечения являются лабораторный мониторинг, оценка электрокардиографических показателей и обучение пациенток правилам приёма препаратов.

**Результаты исследования.** Частичный ответ (PR) достигнут у 22 (64,7%) пациенток, стабилизация заболевания продолжительностью не менее 24 недель - у 8 (23,5%), прогрессирование заболевания - у 4 (11,8%). Полных ответов не зарегистрировано. Общая частота объективного ответа (ORR) составила 64,7%, а клиническая польза (CBR) - 88,2%. Медиана выживаемости без прогрессирования за период наблюдения не была достигнута; 2-летняя PFS составила 68%. Лучшие показатели PFS отмечены у пациенток с люминальным А подтипом и изолированным костным метастазированием.

Профиль токсичности соответствовал данным крупных рандомизированных исследований. Нежелательные явления преимущественно относились к 1–2 степени. Нейтропения 1–2 степени зарегистрирована у 38% пациенток, нейтропения 3–4 степени - у 18%. Фебрильной нейтропении не наблюдалось. Повышение АЛТ/АСТ 2–3 степени отмечено у 9%, удлинение QTc - у 4%, астения - у 22% пациенток. Редукция дозы потребовалась у 21% пациенток, отмены терапии по причине токсичности не было.

**Таблица 1.** Эффективность терапии летрозолом в комбинации с ингибиторами CDK4/6

Показатель	Значение
Частичный ответ (PR)	22 пациентки (64,7%)
Полный ответ (CR)	Не зарегистрирован
Стабилизация заболевания $\geq 24$ недель	8 пациенток (23,5%)
Прогрессирование заболевания	4 пациентки (11,8%)
Общая частота объективного ответа (ORR)	64,7%
Клиническая польза (CBR)	88,2%
Медиана PFS	Не достигнута
2-летняя PFS	68%
Подгруппы с лучшей PFS	Люминальный А подтип; только костные метастазы

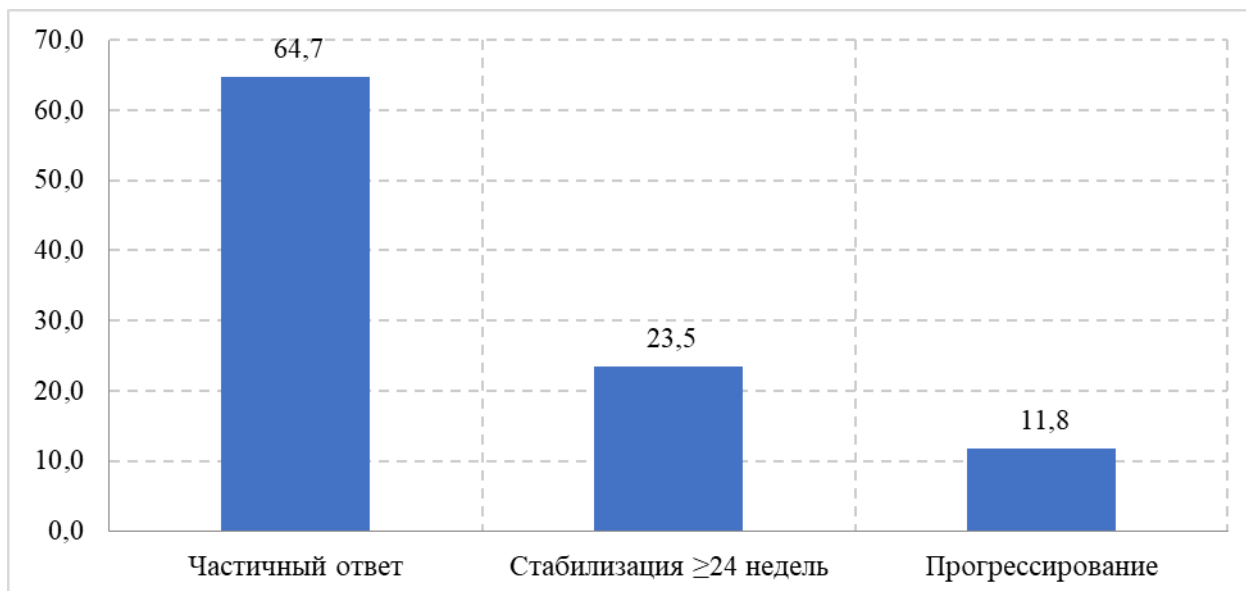


Рис. 3. Эффективность терапии летрозолом и ингибиторами CDK4/6

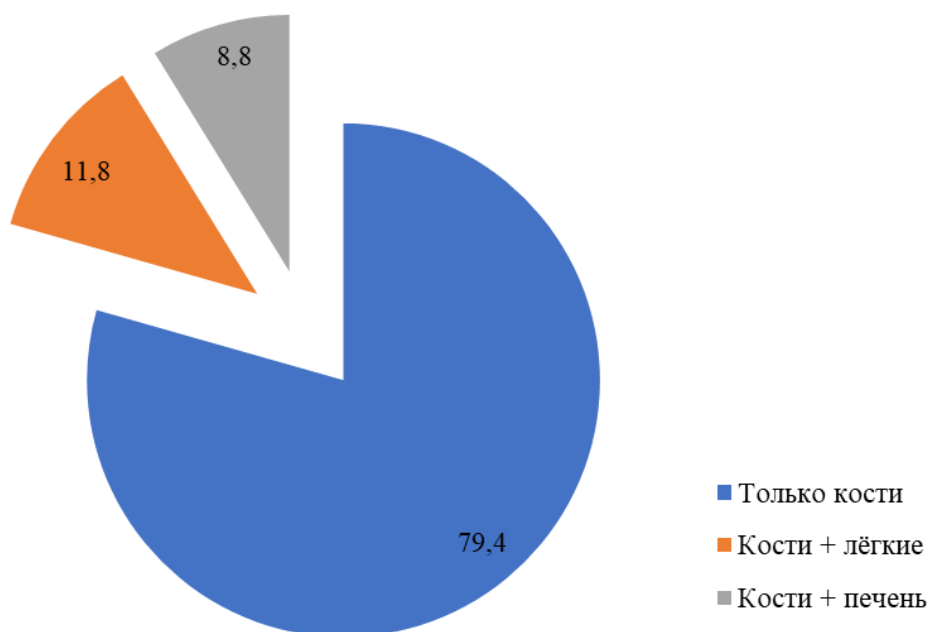


Рис. 4. Структура метастатического поражения у обследованных пациенток

**Обсуждение.** Полученные результаты подтверждают эффективность комбинации эндокринной терапии с ингибиторами CDK4/6 в реальной клинической практике. Частота клинической пользы 88,2% свидетельствует о возможности длительного контроля заболевания у пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы. Особенно благоприятные результаты получены у пациенток с люминальным А подтипом и изолированным костным метастазированием, что соответствует биологическим особенностям менее агрессивного течения опухолевого процесса.

Несмотря на преобладание люминального В подтипа и повышенного Ki-67 у части пациенток, достигнут высокий уровень контроля заболевания. Это указывает на то, что добавление ингибиторов CDK4/6 позволяет частично преодолеть не-

благоприятное влияние высокой пролиферативной активности опухоли. Отсутствие отмен терапии и низкая частота тяжёлых осложнений подтверждают приемлемую переносимость выбранной схемы лечения.

Клиническая значимость комбинированной эндокринной терапии заключается не только в увеличении продолжительности контроля заболевания, но и в возможности отсрочить назначение химиотерапии. Для пациенток с метастатическим раком молочной железы это имеет принципиальное значение, поскольку позволяет сохранить повседневную активность, снизить токсическую нагрузку и поддерживать качество жизни на протяжении длительного времени.

**Заключение.** Гормонотерапия остаётся краеугольным компонентом лечения метастатического HR+/HER2- рака молочной железы. Её при-

менение направлено на подавление эстроген-зависимых механизмов пролиферации опухолевых клеток, что обеспечивает контроль заболевания и улучшение качества жизни пациенток.

Комбинация летрозолола с ингибиторами CDK4/6 демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость в реальной клинической практике. У пациенток с метастатическим HR+/HER2- люминальным А и В раком молочной железы в постменопаузе данная схема обеспечивает высокий уровень клинической пользы, длительный контроль заболевания и подтверждает статус стандарта первой линии терапии.

Ключевой проблемой остаётся развитие эндокринной резистентности, что требует дальнейшей персонализации лечения с учётом молекулярно-генетических характеристик опухоли. Перспективным направлением является оптимизация последовательности эндокринных и таргетных препаратов, включая использование молекулярного тестирования для выбора последующих линий терапии.

#### Литература:

1. Блохин С.Н. Первичные реконструктивно-пластические операции в комплексном лечении больных раком молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 1996. - 14 с.
2. Блохин С.Н., Лактионов К.П., Дадькина И.Ю., Мелихова Е.А. Первичные пластические операции в хирургии рака молочной железы // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. - 1997. - № 3. - С. 59–63.
3. Борисов В.И. Аримидекс: новые возможности в лечении генерализованного рака молочной железы // *Современная онкология*. - 2001. - Т. 3, № 4. - С. 169–171.
4. Бурлаков А.С. Радикальность или сохранение органа в хирургическом лечении рака молочной железы: косметика и онкология // *Российский онкологический журнал*. - 2002. - № 2. - С. 8–12.
5. Ганцев Ш.Х., Галлямов А.А. Оптимизация хирургического лечения рака молочной железы T1-2N0M0: разработка критериев и показаний к органосохраняющим операциям // *Российский онкологический журнал*. - 2000. - № 2. - С. 35–39.
6. Голубев О.А. Взаимоотношения сосудистого компонента коммуникационных систем и внутриканальных регуляторов при раке молочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Санкт-Петербург, 2002. - 36 с.
7. Дашкова И.Р. Способ коррекции дефекта молочной железы после органосохраняющих операций при начальных стадиях рака и доброкачественных образованиях: дис. ... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2000. - 143 с.
8. Дружков О.Б., Дружков Б.К., Малыгин Н.В. Транспекторальный хирургический доступ к под-
- ключичным лимфатическим узлам при мастэктомиях по поводу рака молочной железы // *Казанский медицинский журнал*. - 2000. - Т. 81, № 4. - С. 281–283.
9. Ишмаматьев И.Л., Старостина В.В. Оценка отдалённых результатов эстетического увеличения молочных желёз: собственный опыт // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. - 1999. - № 2. - С. 29–31.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году: заболеваемость и смертность. - Москва, 2014. - 250 с.
11. Каримова М.Н., Тугизова Д.И., Гофурова Ф.Ф., Мадаминава С.М. Оптимизация ведения беременных с инвазивным раком шейки матки // *Development of Science*. - 2026. - Vol. 2, № 3. - P. 93–104.
12. Лактионов К.П., Блохин С.Н. Реконструктивные операции при раке молочной железы. - Москва, 2008. - 128 с.
13. Летягин В.П., Иванов В.П. Первично-реконструктивные пластические операции молочной железы // *Актуальные вопросы маммологии: материалы научно-практической конференции*. - Ижевск, 1998. - С. 160–162.
14. Личиницер М.Р., Загрекова Е.И., Жукова Л.Г., Ермилова В.Д., Лукашина М.И. Современные возможности и проблемы неoadьювантной лекарственной терапии при местно-распространённом раке молочной железы // *Российский онкологический журнал*. - 2001. - № 5. - С. 31–34.
15. Малыгин С.Е. Одномоментная реконструкция при раке молочной железы с использованием ректоабдоминального лоскута: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2000. - 23 с.
16. Малыгин С.Е. Одномоментная реконструкция при раке молочной железы с использованием ректоабдоминального лоскута: дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2000. - 152 с.
17. Неробеев А.И., Акопян И.Г., Уткин Д.В. Использование кожно-жирового лоскута с включением широчайшей мышцы спины в хирургическом лечении рака молочной железы // *Российский онкологический журнал*. - 2002. - № 2. - С. 31–32.
18. Оганесян К.Р. Сравнительная оценка реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы: дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2005. - 164 с.
19. Орлов О.А. Одномоментная пластика молочной железы кожно-жировым лоскутом с боковой поверхности грудной стенки после органосохраняющих операций по поводу рака // *Российский онкологический журнал*. - 2000. - № 6. - С. 26–28.
20. Орлов О.А. Органосохраняющие операции при различных локализациях рака молочной железы // *Хирургия*. - 2001. - № 2. - С. 4–6.

21. Павлюк-Павлюченко Л.Л., Шахов А.А. Отдалённые результаты липофиллинга с целью контурной пластики молочных желёз // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. - 2001. - № 2. - С. 21–40.
22. Пак Д.Д. От сверхрадикальных мастэктомий до органосохраняющих операций // *Материалы V ежегодной Российской конференции*. - Москва, 2001. - С. 38–40.
23. Пак Д.Д., Евтягин В.В. Субтотальная радикальная резекция молочной железы с первичной маммопластикой аутогенными тканями при раке // *Материалы V ежегодной Российской конференции*. - Москва, 2001. - С. 189.
24. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Результаты первичных реконструктивных операций при раке молочной железы: опыт 1143 операций // *Вопросы онкологии*. - 2011. - Т. 57, № 5. - С. 658–663.
25. Ризаев Ж.А., Абдуллаев Д.Ш., Хайдаров Н.К. Клинико-функциональная характеристика пациентов с глоссалгией // *Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии*. - 2022. - Т. 1, № 1. - С. 213–215. DOI: 10.71337/inlibrary.uz.problems-dentistry.15391.
26. Ризаев Ж.А., Ахророва М.Ш. Особенности поражения полости рта при инфекции SARS-CoV-2 // *Stomatologiya*. - 2021. - С. 59–63. DOI: 10.34920/2091-5845-2021-51.
27. Ризаев Ж.А., Кубаев А.С., Абдукадиров А.А. Состояние риномаксиллярного комплекса и его анатомо-функциональных изменений у взрослых больных с верхней микрогнатией // *Журнал теоретической и клинической медицины*. - 2020. - № 3. - С. 162–165.
28. Ризаев Ж.А., Ризаев Э.А., Кубаев А.С. Роль иммунной системы ротовой полости при инфицировании пациентов коронавирусом SARS-CoV-2 // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. - 2020. - № 3. - С. 67–69.
29. Тугизова Д.И., Джураев М.Д., Каримова М.Н. Факторы прогноза при раке шейки матки, ассоциированном с беременностью. - Выходные данные требуют уточнения.
30. Тугизова Д.И., Каримова М.Н. Совершенствование методов ранней диагностики и тактики ведения беременных с раком шейки матки // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. - 2023. - Т. 4, № 3. - С. 643–656.
31. Тугизова Д.И., Каримова М.Н., Рахимов Н.М. Тактика ведения беременных с инвазивным раком шейки матки: литературный обзор. - 2022. - С. 99. Выходные данные журнала требуют уточнения.
32. Fernandez J. Reconstruction mammalian // *Boletín de Trabajos de la Sociedad de Cirugía de Buenos Aires*. - 1968. - Vol. 50. - P. 86.
33. Grotting J.C., Urist M.M., Madox W.A. Conventional versus free microsurgical TRAM flap for immediate breast reconstruction // *Plastic and Reconstructive Surgery*. - 1989. - Vol. 83, № 5. - P. 828–832.
34. Peter G., Cordeiro M.D. Breast reconstruction after surgery for breast cancer // *New England Journal of Medicine*. - 2008. - Vol. 359, № 15. - P. 1590–1601.
35. Rizaev J.A., Ahrorova M.Sh., Kubaev A.S., Khazratov A.I. Morphological changes in the oral mucous membrane in patients with COVID-19 // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. - 2022. - Vol. 12, No. 5. - P. 466–470. DOI: 10.5923/j.ajmms.20221205.04.
36. Rizaev J.A., Akhrorova M.Sh., Kubaev A.S., Khazratov A.I. Clinical and immunological aspects of the relationship of the oral cavity and COVID-19 // *Thematics Journal of Education*. - 2022. - Vol. 7, No. 2.
37. Rizaev J.A., Khusanbaeva F.A., Khazratov A.I. Relationship between chronic kidney disease and oral health // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. - 2022. - Vol. 12, No. 5. - P. 455–462. DOI: 10.5923/j.ajmms.20221205.02.
38. Rizaev J.A., Maeda H., Khramova N.V. Plastic surgery for the defects in maxillofacial region after surgical resection of benign tumors // *Annals of Cancer Research and Therapy*. - 2019. - Vol. 27, No. 1. - P. 22–23.
39. Rizaev J.A., Norbutayev A., Murtazayev A. Modern methods for detecting oral cavity defects in hemoblastosis, detecting the degree of damage and prediction of the clinical current // *Journal of Biomedicine and Practice*. - 2021. - Vol. 6, Issue 5. - P. 45–51.
40. Rizaev J., Kushakov B., Rustamova D., Zeynitdinova Z. Manifestations of coronavirus infection SARS-CoV-2 in the oral cavity // *Journal of Biomedicine and Practice*. - 2022. - № 2. - P. 102–107.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОРМОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ФОРМ HR+/HER2- РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Каримова М.Н.*

**Резюме.** В статье представлен анализ эффективности гормонотерапии в комбинации с ингибиторами CDK4/6 у пациенток с метастатическим HR+/HER2- раком молочной железы. Ретроспективно изучены результаты лечения 34 пациенток постменопаузального возраста с люминальными А и В подтипами заболевания. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте объективного ответа, выраженной клинической пользе и приемлемом профиле токсичности комбинированной эндокринной терапии.

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, постменопауза, люминальный подтип, регрессия, гормонотерапия, ингибиторы CDK4/6.