



¹ Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

Возможности комбинированной эндокринотерапии при HER2-low гормонозависимом метастатическом раке молочной железы: клинический случай

Р.А. Зуков, д.м.н.^{1,2}, Н.А. Степанов², Э.В. Семенов, к.м.н.^{1,2},
В.А. Комиссарова^{1,2}, И.П. Сафонцев, к.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Иван Петрович Сафонцев, sip@onkolog24.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Степанов Н.А., Семенов Э.В. и др. Возможности комбинированной эндокринотерапии при HER2-low гормонозависимом метастатическом раке молочной железы: клинический случай. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (8): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-8-6-11

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из ключевых проблем современной онкологии; гормон-положительный, HER2-отрицательный тип рака составляет большинство случаев. Отдельный клинический интерес вызывает категория HER2-low (ИГХ 1+ или 2+ без FISH-амплификации), открывающая новые возможности таргетной терапии. В данном клиническом случае при лечении 66-летней пациентки с люминальным А-подтипом метастатического рака молочной железы (мРМЖ) (ER/PR 8/8, Ki-67 10%, HER2 2+) продемонстрирована эффективность интегрированного подхода, сочетавшего последовательный локальный контроль и системную терапию. С февраля 2021 г. пациентка получает рибоциклиб 600 мг/сут (21/28) + анастрозол 1 мг/сут и деносуаб 120 мг п/к каждые четыре недели. На этом фоне достигнута устойчивая клинко-рентгенологическая стабилизация, сохраняющаяся > 4 лет при высоком качестве жизни. Лечение характеризовалось благоприятным профилем безопасности: отмечена лишь транзиторная нейтропения 1-й степени без коррекции доз. Случай подтверждает, что комбинация CDK4/6-ингибитора с эндокринотерапией, дополненная своевременными локальными вмешательствами, способна обеспечить многолетний контроль HR+/HER2-low мРМЖ и положительно влияет на онкоэпидемиологические показатели. Ключевыми факторами успеха стали люминальный А-фенотип, длительная эндокринная чувствительность опухоли и раннее включение таргетной терапии в лечебную стратегию.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2-low, CDK4/6-ингибиторы, рибоциклиб, анастрозол, деносуаб

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом злокачественных новообразований среди женского населения. Согласно данным Международного агентства по изучению рака, в 2022 г. было зафиксировано около 2,3 миллиона новых случаев заболевания, что соответствует примерно 23,8% от общего числа онкозаболеваний, выявленных в тот период [1] (рис. 1).

Эпидемиологические показатели по раку молочной железы в России аналогичны общемировым тенденциям. Так, в 2024 г. этот вид онкологического заболевания являлся наиболее распространенным среди женщин, составляя порядка 22,5% от всех впервые диагностированных случаев злокачественных опухолей.

В 2023 г. на территории Сибирского федерального округа (СФО) было выявлено 8897 случаев рака молочной железы, что составляет 11,7% от общего количества аналогичных диагнозов, установленных в России за указанный период (всего 76 006 случаев). Среди федеральных округов наиболее высокие показатели отмечены в Центральном округе – 22 992 случая (30,3%) и Приволжском федеральном округе – 14 839 случаев (19,5%) [2].

В Красноярском крае в 2024 г. злокачественные новообразования молочной железы лидируют среди всех видов онкологических заболеваний, составляя 11,9% от общего числа выявленных случаев рака – 1914 случаев из 16 079 первично зарегистрированных диагнозов (рис. 2).



С 2020 по 2024 г. в Красноярском крае было зарегистрировано всего 8118 новых случаев рака молочной железы. За этот период отмечается значительное повышение количества впервые диагностированных случаев на 44,1%, увеличившись с 1328 случаев в 2020 г. до 1914 случаев в 2024 г. Результаты представлены на рис. 3. В Сибирском федеральном округе (СФО) за аналогичный период было зарегистрировано 41 049 случаев РМЖ, прирост числа впервые выявленных случаев составил 16,4%. В Российской Федерации показатель вырос до 18,2% – с 64 308 в 2020 г. до 76 006 в 2024 г. За пятилетний период было зарегистрировано 345 348 новых случаев РМЖ.

В течение периода с 2020 по 2024 г. в Красноярском крае отмечалось увеличение доли диагностики РМЖ на ранних стадиях (I–II) на 2,7%, достигнув уровня 78,1% в 2024 г. против 76,0% в 2020 г. Одновременно произошло снижение частоты обнаружения заболевания на поздних (III–IV) стадиях на 8,8%. Аналогичная позитивная тенденция наблюдалась и в Сибирском федеральном округе, где выявление РМЖ на ранних стадиях выросло на 8,0% (до 77,2% в 2024 г.) и уменьшилось число запущенных (поскольку РМЖ видима локализация) случаев на 18,9%. На общероссийском уровне прирост составил 6,1%, при этом число выявленных пациентов с поздними стадиями сократилось на 16,4% (рис. 4).

На протяжении исследуемого периода отмечаются высокий процент случаев злокачественных новообразований (ЗНО) молочной железы, выявленных активно, и положительная динамика данного показателя. Красноярский край намного опережает Сибирский федеральный округ и Российскую Федерацию по данному параметру (рис. 5). Это может быть связано с региональными особенностями в части диагностики РМЖ: с открытием на базе онкологического диспансера референс-центра по пересмотру маммографических снимков с категорией BI-RADS 3 и 4 при первом прочтении снимка врачом-рентгенологом первичного звена, а также с внедрением в 2024 г. в клиническую практику программы искусственного интеллекта, которая используется в качестве системы поддержки принятия врачебных решений.

На сегодняшний день основные достижения в лечении РМЖ связаны с противоопухолевой лекарственной терапией, в частности с применением ингибиторов CDK4/6.

Например, метастатический гормон-положительный HER2-отрицательный РМЖ остается наиболее распространенным подтипом РМЖ, но в последние годы в его лечении произошел качественный прорыв благодаря введению ингибиторов CDK4/6 [2–4]. Циклин-зависимые киназы 4/6 (CDK4/6) стали ключевой мишенью в терапии опухолей с высокой экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона: в рандомизированных исследованиях ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) в комбинации с эндокринной терапией существенно увеличивали выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с монотерапией гормонами [5, 6].

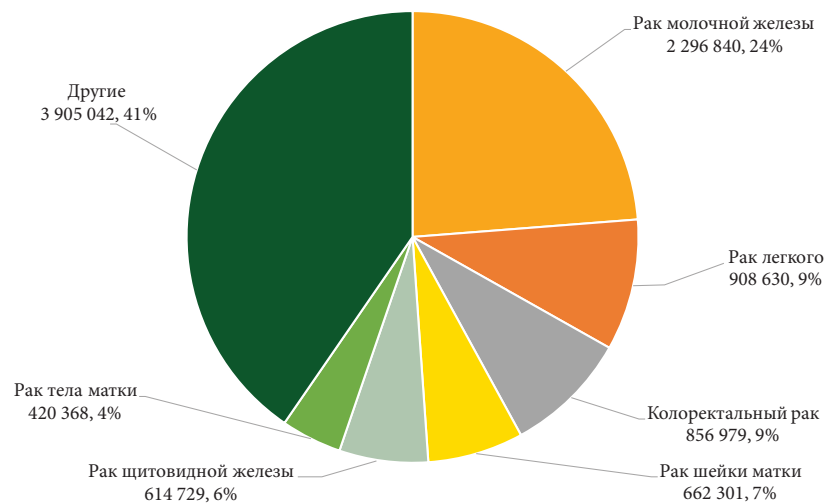


Рис. 1. Впервые выявленные случаи злокачественных новообразований среди женщин в мире в 2022 г.



Рис. 2. Общая структура онкологической заболеваемости в Красноярском крае в 2024 г., %

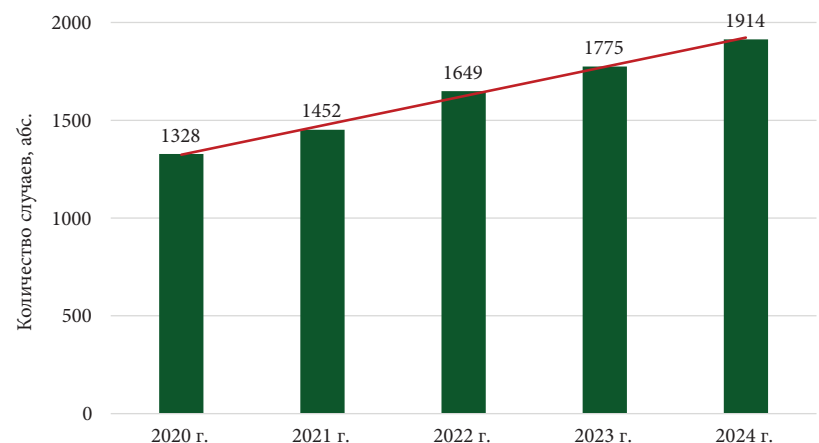
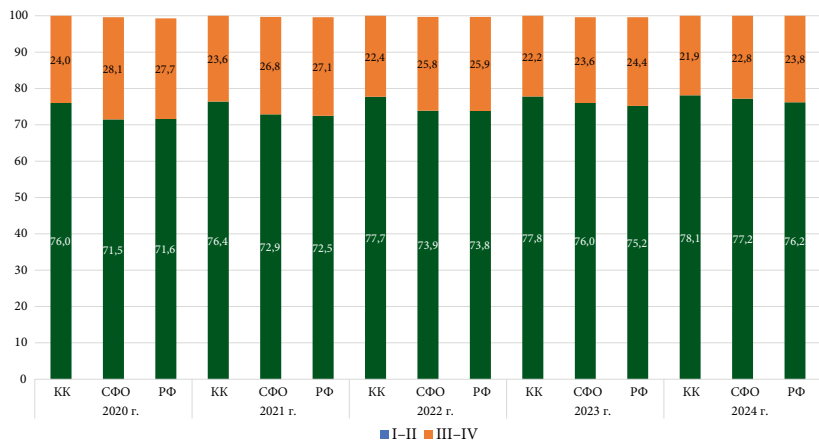
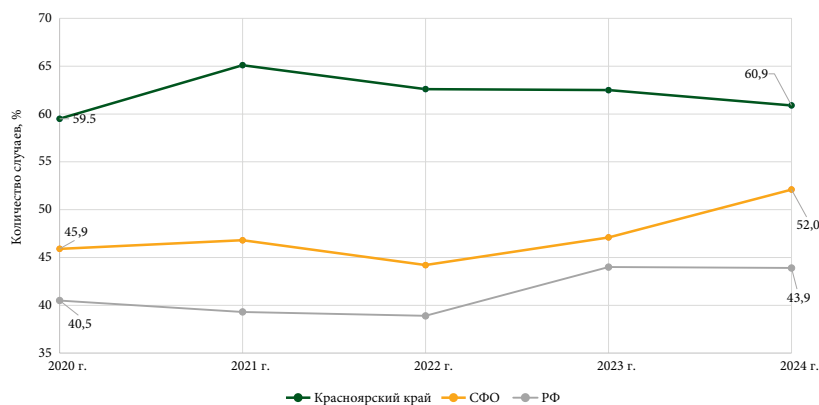


Рис. 3. Динамика впервые выявленных случаев рака молочной железы в Красноярском крае в 2020–2024 гг.



Примечание. КК – Красноярский край; СФО – Сибирский федеральный округ; РФ – Российская Федерация.

Рис. 4. Динамика выявления рака молочной железы по распространенности опухолевого процесса за период 2020–2024 гг., %



Примечание. СФО – Сибирский федеральный округ; РФ – Российская Федерация.

Рис. 5. Динамика доли активного выявления рака молочной железы за период 2020–2024 гг., %

Современная стратегия лечения гормон-положительного/HER2-метастатического рака молочной железы (мРМЖ) сместилась от последовательной моноэндокринотерапии к раннему двойному блокированию: уже в первой линии оправдано добавление ингибитора CDK4/6 к эндокринному препарату, что в крупных рандомизированных исследованиях привело практически к двукратному увеличению медианы ВВП. При этом статистически значимый прирост общей выживаемости (ОВ) был продемонстрирован в исследованиях с рибоциклибом (в частности, MONALEESA-2), тогда как в исследовании PALOMA-2 улучшение касалось исключительно показателей ВВП без достоверного влияния на ОВ [7, 8].

Конкретный эндокринный партнер (ингибитор ароматазы или фулвестрант) выбирается с учетом предыдущей антиэстрогенной экспозиции, а у пременопаузальных пациенток обязательна овариальная супрессия для выравнивания гормонального фона. Такой «биологически усиленный» подход позволяет на годы отсрочить цитостатическую химиотерапию при приемлемой токсичности. Фактически лишь клинически выраженный

висцеральный криз остается показанием к первичному применению химиопрепаратов [9–11].

Понятие «HER2-low» используется для описания опухолей, демонстрирующих иммуногистохимическую экспрессию HER2 на уровне 1+ или 2+ при отсутствии амплификации HER2 по FISH. Клинический интерес к этой категории резко возрос после публикации исследования DESTINY-Breast 04, где антитело – лекарственный конъюгат трастузумаб дерукстекал (T-DXd) показал значимое улучшение безрецидивной и общей выживаемости именно у пациенток с HER2-low мРМЖ [12]. Поскольку T-DXd пока недоступен в широкой российской практике, терапевтическая тактика для HER2-low остается аналогичной алгоритму гормон-положительного/HER2-негативного мРМЖ и базируется на сочетании эндокринотерапии с ингибитором CDK4/6. В многоцентровом ретроспективном исследовании M. Guliyev и соавт. (2024), включившем пациенток с гормон-позитивным HER2-негативным мРМЖ, 67% из которых получали рибоциклиб в составе комбинированной терапии, не выявлено статистически значимых различий по ВВП и ОВ между группами HER2-low и HER2-отрицательных пациенток (0 баллов по ИГХ). Медиана ВВП составила 25,2 месяца в подгруппе HER2-low и 22,6 месяца – в подгруппе без экспрессии HER2 ($p = 0,972$); медиана ОВ – 37,5 месяца в HER2-отрицательной группе и не была достигнута в группе HER2-low ($p = 0,707$). Эти данные подтверждают, что наличие HER2-low статуса не снижает эффективность терапии рибоциклибом в сочетании с эндокринотерапией [13]. Таким образом, при отсутствии доступа к T-DXd комбинация CDK4/6-ингибитора и эндокринотерапии остается наиболее рациональной стратегией для контроля заболевания у больных HER2-low мРМЖ.

При прогрессировании онкопроцесса после стандартных линий эндокринотерапии возможность пролонгировать контроль над гормон-положительным/HER2-low процессом часто возвращается за счет включения ингибитора CDK4/6. Ниже приводится клинический пример, подтверждающий эффективность такого подхода во второй линии системного лечения.

Клинический случай

Пациентка К., 66 лет, в 2013 г. обратилась к терапевту общей лечебной сети по месту жительства с жалобами на наличие объемного образования правой молочной железы. После осмотра направлена в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского с подозрением на злокачественное новообразование молочной железы. Онкологом диспансера верифицирован диагноз: рак правой молочной железы IIIВ стадии (T4N0M0), по данным гистологического исследования – инфильтрирующая карцинома. Методом иммуногистохимии верифицирован люминальный А-подтип: ER 8/8, PR 8/8, Ki-67 10%, HER2 2+ FISH – негативный. В анамнезе: артериальная гипертензия III стадии высокого риска (4), хроническая сердечная недостаточность I стадии, II ФК по NYHA, ожирение I стадии (индекс массы тела 32,0).



В качестве первичного этапа системного лечения пациентке была проведена неoadъювантная химиотерапия (ХТ): три цикла схемы АС (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² в 1-й день, интервал 21 сутки). На фоне терапии отмечалось уменьшение клинического размера опухоли на 35%, что позволило перейти к радикальному хирургическому вмешательству.

В ноябре 2013 г. выполнена радикальная мастэктомия по Маддену с аксиллярной лимфаденэктомией (уровни I–II). По результатам гистологического исследования удаленной опухоли подтвержден инфильтрирующий протоковый рак; метастатического поражения в 12 исследованных лимфатических узлах не выявлено (урТ3N0). С учетом исходного поражения кожи (Т4b) и высокого риска локорегионарного рецидива пациентка получила адъювантную дистанционную лучевую терапию на область грудной стенки и надключичного региона: суммарная очаговая доза 50 Гр (2 Гр × 25 фракций) с одновременным электронным бустом на зону рубца.

После завершения лучевого этапа для достижения полной кумулятивной дозы антрациклина проведены еще три адъювантных цикла АС в стандартном дозовом режиме (доксорубин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² в 1-й день, интервал 21 сутки). Токсичность ограничивалась обратимой нейтропенией 2-й степени, кардиотоксических явлений не зафиксировано (фракция выброса левого желудочка до и после ХТ > 55%). Таким образом, пациентка завершила полный курс комбинированного лечения, включающий неoadъювантный, хирургический, лучевой и адъювантный системный компоненты, соответствовавший актуальным протоколам периода 2013 г. В декабре 2013 г. пациентка отметила появление тянущих болей в грудно-поясничном отделе позвоночника, достигавших 4 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника выявлен одиночный очаг диаметром 14 мм в теле Th10, характеризующийся гипоинтенсивным сигналом на T1-ВИ, гиперинтенсивным на STIR и умеренным контрастным усилением – картина, типичная для остеолитического метастаза. Неврологических нарушений и признаков вертебральной нестабильности не зафиксировано. Таким образом, обнаруженный очаг был расценен как первое проявление генерализации заболевания – изолированное костное метастатическое поражение.

На заседании мультидисциплинарного консилиума принято решение об ограниченной дистанционной лучевой терапии (30 Гр, 3 Гр × 10 фракций) на уровень Th9–Th11 с целью купирования болевого синдрома и профилактики патологического перелома. Одновременно инициирована системная гормональная терапия — тамоксифен 20 мг ежедневно в качестве первой линии эндокринного воздействия при опухоли с максимальной экспрессией ER/PR (8/8; 8/8), низким пролиферативным индексом (Ki-67 10 %) и отсутствием висцерального криза.

Лучевая терапия перенесена удовлетворительно: к четвертой неделе интенсивность боли снизилась до 1 балла,

потребность в анальгетиках исчезла. Контрольная МРТ через шесть месяцев продемонстрировала частичную склерозирующую реконфигурацию очага без признаков прогрессии; новых метастатических очагов не выявлено. Показатели костного метаболизма (щелочная фосфатаза, кальций) оставались в пределах референсных значений, поэтому остеомодифицирующая терапия не потребовалась. Таким образом, сочетание локального облучения с продолжающейся антиэстрогенной терапией обеспечило клиническую и радиологическую стабилизацию заболевания после первого метастатического проявления.

До сентября 2018 г. контрольные МРТ и компьютерная томография (КТ) признаков прогрессирования не выявляли. При появлении болей в правой половине грудной клетки пациентке выполнена скintiграфия скелета (05.09.2018), выявившая изолированный очаг гиперфиксации (≈ 4–5 см) в заднем сегменте XII ребра справа; в ранее облученном Th10 патологической метаболической активности не отмечено. КТ грудной клетки подтвердила остеолитическое поражение ребра и выявила умеренный метастатический плевральный выпот справа.

С 28 сентября по 16 октября 2018 г. проведена локальная дистанционная лучевая терапия на область XII ребра (30 Гр, 3 Гр × 10 фракций). Тамоксифен отменен; с учетом безрецидивного периода свыше пяти лет после тамоксифена, отражающего сохраненную эндокринную чувствительность опухоли, начата терапия анастрозолом по 1 мг внутрь ежедневно; одновременно для профилактики костно-скелетных осложнений костных метастазов назначена золедроновая кислота 4 мг внутривенно один раз в 12 недель (проведено 9 инфузий). Контрольная КТ от 07.12.2018 показала отсутствие жидкости в плевральной полости и стабильные размеры метастаза XII ребра; плевральные узелки без значимого роста. Клинические отмечены снижение болевого синдрома и удовлетворительная переносимость терапии, что расценено как стабилизация заболевания на фоне анастрозола.

В феврале 2021 г. зафиксировано очередное прогрессирование: по данным КТ выявлено увеличение лимфатических узлов в правой и левой надключичных областях – регионарный метастатический рецидив – при сохранении интактных паренхиматозных органов. Отсутствие висцерального криза позволило сохранить эндокринную направленность лечения и усилить его ингибитором CDK 4/6. С марта 2021 г. начата комбинированная терапия: рибоциклиб 600 мг/сут (в 1–21-й дни каждого 28-дневного курса) в сочетании с анастрозолом 1 мг/сут непрерывно; в качестве остеомодифицирующего средства выбран деносуаб 120 мг п/к каждые четыре недели.

Уже к маю 2021 г. отмечена клинико-рентгенологическая стабилизация: размеры надключичных узлов не увеличивались, плевральный выпот регрессировал, болевого синдрома полностью контролировался, показатели костного метаболизма нормализовались. В течение последующих четырех лет (по июль 2025 г.) сохранялась устойчивая стабилизация процесса без признаков прогрессирования.



С момента назначения комбинированной схемы – рибоциклиз 600 мг (в 1–21-й дни 28-дневного курса), анастрозол 1 мг ежедневно и деносуаб 120 мг подкожно каждые четыре недели – лечение переносилось благоприятно: фиксировалась лишь кратковременная нейтропения 1-й степени, не требовавшая редукции доз или задержек циклов; удлинения интервала QTc и иных клинически значимых токсичностей не отмечено. К марту 2026 г.: пациентка сохраняет статус ECOG 1, обусловленный сопутствующей патологией и полностью обслуживает себя в быту. Контрольная визуализация подтверждает отсутствие новых очагов и стабильные размеры ранее увеличенных надключичных лимфоузлов. Таким образом, достигнут многолетний контроль заболевания при приемлемом профиле токсичности и сохраненном качестве жизни.

Обсуждение

В представленном наблюдении удалось добиться более чем четырехлетней клинико-рентгенологической стабилизации метастатического процесса на фоне сочетания рибоциклиба и анастрозола – результат, существенно превосходящий медиану безрецидивного периода для эндокринотерапии в монорежиме. Сводный анализ объединенных наблюдательных когорт показал, что в реальной практике медиана ВВП при использовании рибоциклиба с ингибитором ароматазы достигает 27,1 мес. [4]. Таким образом, наш случай демонстрирует эффект, почти вдвое превышающий усредненные показатели. Успех терапии во многом объясняется клиническими и молекулярными особенностями опухоли.

Почти пятилетняя стабилизация на фоне тамоксифена до костно-плеврального прогрессирования указывала на сохраненную эндокринную чувствительность опухоли. Это подчеркивает анализ М. Lambertini и соавт.: именно при таком «позднем» рецидиве добавление CDK4/6-ингибитора к гормонотерапии обеспечивает наибольший прирост выживаемости [14]. Дополнительную основу для длительного ответа давал люминальный А-фенотип (ER/PR 8/8, Ki-67 10 %), традиционно связанный с наиболее продолжительным контролем при таргетно-эндокринных схемах [8]. При этом статус HER2-low не уменьшил клиническую пользу: в многоцентровом исследовании О. Caliskan и соавт. медиана ВВП при терапии CDK4/6-ингибитором была сопоставима у подгрупп HER2-low и HER2-негативных пациенток (19,3 и 18,1 мес.; $p = 0,77$) – результат, подтвержденный и в нашем наблюдении [15].

Наши клинические данные согласуются с актуальными рекомендациями NCCN 2025 и консенсусом ABC-6, в которых комбинация эндокринотерапии с CDK4/6-ингибитором обозначена как предпочтительный вариант системной линии при гормон-положительном/HER2-отрицательном (включая HER2-low) мПМЖ при отсутствии висцерального криза [10]. Дополнительным преимуществом стала благоприятная переносимость: за все время применения рибоциклиба зарегистрирована лишь транзиторная нейтропения 1-й степени, которая не требовала коррекции дозы. Это согласуется

с данными реестра RIBANNA, где серьезная гематологическая токсичность при дозе 600 мг встречалась реже чем в 5% случаев [14]. Выбор деносуаба в качестве остеомодифицирующего агента связан с его более выраженным снижением риска скелетно-связанных осложнений и удобным подкожным способом введения, что позволяет избежать внутривенных инфузий и инфузионных реакций. Метаанализ 2022 г. подтвердил превосходство деносуаба над золедроновой кислотой в профилактике костно-скелетных событий и сопоставимый профиль безопасности [16].

Перспективы дальнейшего лечения определяются молекулярными особенностями опухоли. При возможном прогрессировании пациентка станет кандидаткой на трастузумаб дерукстекал, который в исследовании DESTINY-Breast 04 продемонстрировал достоверное увеличение медианы ВВП (10,1 против 5,4 мес.) и ОВ (23,9 против 17,5 мес.) у больных HER2-low мПМЖ после неэффективности стандартных схем [12]. Продолжительный контроль заболевания при терапии комбинацией рибоциклиба + анастрозола не только улучшил текущий прогноз, но и создал терапевтический задел, позволяющий рассчитывать на применение современных препаратов, таких как антитело – лекарственные конъюгаты, как только они станут доступными.

В совокупности низкий Ki-67, длительная стабилизация на фоне эндокринной терапии и HER2-low статус сформировали клинический профиль, в котором комбинация рибоциклиба с анастрозолом демонстрирует максимальный потенциал. Полученный результат подчеркивает, что при правильном подборе пациенток таргетно-эндокринная стратегия способна перевести метастатический гормон-положительный/HER2-low рак молочной железы в хроническое контролируемое состояние при минимальной токсичности и сохраненном качестве жизни.

Заключение

Клинический пример демонстрирует, что у пациентки с люминальным А-подтипом гормон-положительным/HER2-low мПМЖ может быть достигнут длительный – в течение 5 лет – контроль заболевания на фоне сочетания рибоциклиба с анастрозолом при поддержке деносуабом. Продолжительность ВВП существенно превосходит результаты моноэндокринотерапии и сопоставима с показателями, зарегистрированными в крупных рандомизированных исследованиях CDK4/6-ингибиторов. Отсутствие выраженной токсичности подтверждает хорошую переносимость схемы и ее пригодность для многолетнего применения.

Таким образом, показано, что комбинированная эндокринотерапия формирует «терапевтический запас», позволяя рассматривать современные антитело – лекарственные конъюгаты как перспективную последующую линию. Персонализированное применение таргетно-эндокринных комбинаций остается оптимальной стратегией ведения пациенток с гормон-положительным/HER2-low мПМЖ при отсутствии висцерального криза. ☺



Литература

1. GLOBALCAN 2022: Estimates cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2022. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2024.
3. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Болотина Л.В. и др. Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 16 (3): 37–45.
4. Harbeck N., Brufsky A., Rose C.G., et al. Real-world effectiveness of CDK4/6 inhibitors in first-line treatment of HR+/HER2– advanced/metastatic breast cancer: updated systematic review. *Front. Oncol.* 2025; 15: 1530391.
5. Prat A., Solovieff N., André F., et al. Intrinsic subtype and overall survival of patients with advanced HR+/HER2– breast cancer treated with ribociclib and ET: correlative analysis of MONALEESA-2, -3, -7. *Clin. Cancer Res.* 2024; 30 (4): 793–802.
6. Pu D., Xu D., Wu Y., et al. Efficacy of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in HR+/HER2– breast cancer: an umbrella review. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2024; 150 (1): 16.
7. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer (MONALEESA-2). *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (10): 942–950.
8. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer (PALOMA-2). *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (20): 1925–1936.
9. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Ver. 1.2025. Plymouth Meeting, PA: NCCN, 2025.
10. Cardoso F., Harbeck N., Mertz S., et al. ESO–ESMO ABC 6 International consensus guidelines for advanced breast cancer. *Breast.* 2024; 69: 123–167.
11. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Практические рекомендации «Рак молочной железы». Версия 09.2024. Москва: ПОК-КО, 2024.
12. Modi S., Jacot W., Yamashita T., et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer (DESTINY-Breast04). *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (1): 9–20.
13. Guliyev M., Şen G.A., Gültürk İ., et al. The effects of low HER2 expression on survival in patients with metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors: a multicenter retrospective study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2024; 205(3): 633–640.
14. Lambertini M., Blondeaux E., Perrone F., et al. Prognostic impact of endocrine sensitivity classification in advanced breast cancer. *EClinicalMedicine.* 2023; 59: 101931.
15. Caliskan O., Sahin Ö., Aydinler A., et al. Clinical outcomes of HER2-low vs HER2-zero HR+/HER2-negative metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors. *Cancers.* 2023; 15: 4212.
16. Jiang L., Cui X., He C., et al. Denosumab versus zoledronic acid in solid tumours with bone metastasis: systematic review and meta-analysis. *J. Orthopaedic Surg. Res.* 2022; 17: 400.

Potential of Combination Endocrine Therapy for HER2-low Hormone-Dependent Metastatic Breast Cancer: a Clinical Case

R.A. Zukov, PhD^{1,2}, N.A. Stepanov², E.V. Semenov, PhD^{1,2}, V.A. Komissarova^{1,2}, I.P. Safontsev, PhD^{1,2}

¹ V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary

Contact person: Ivan P. Safontsev, sip@onkolog24.ru

Breast cancer remains one of the key problems of modern oncology; hormone-positive, HER2-negative type of cancer accounts for the majority of cases. Of particular clinical interest is the HER2-low category (IHC 1+ or 2+ without FISH amplification), which opens up new possibilities for targeted therapy. In the described case of a 66-year-old patient with luminal A subtype of metastatic breast cancer (ER/PR 8/8, Ki-67 10%, HER2 2+), the effectiveness of an integrated approach combining consistent local control and systemic therapy was demonstrated. Since February 2021, the patient has been receiving ribociclib 600 mg/day (21/28) + anastrozole 1 mg daily and denosumab 120 mg subcutaneously every 4 weeks. Against this background, stable clinical and radiological stabilization has been achieved, lasting > 4 years with a high quality of life. The treatment was characterized by a favorable safety profile: only transient grade 1 neutropenia was noted without dose adjustment. The case confirms that the combination of CDK4/6 inhibitor with endocrine therapy, supplemented by timely local interventions, is capable of providing long-term control of HR+/HER2-low breast cancer and has a positive effect on oncoepidemiological parameters. The key success factors were the luminal A-phenotype, long-term endocrine sensitivity of the tumor, and early inclusion of targeted therapy in the treatment strategy.

Keywords: breast cancer, HER2-low, CDK4/6 inhibitors, ribociclib, anastrozole, denosumab