



Роль повторного применения ингибиторов CDK4/6 у пациентов с HR+/HER2– метастатическим раком молочной железы: ретроспективное когортное исследование

Р.В. Орлова, д.м.н.^{1,2}, М.И. Глузман, к.м.н.^{1,2}, И.В. Авраменко¹,
А.А. Вахитова¹, Э.Э. Топузов, д.м.н.^{1,3}

Адрес для переписки: Марк Игоревич Глузман, lok2008@list.ru

Для цитирования: Орлова Р.В., Глузман М.И., Авраменко И.В. и др. Роль повторного применения ингибиторов CDK4/6 у пациентов с HR+/HER2– метастатическим раком молочной железы: ретроспективное когортное исследование. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (8): 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-8-18-23

Ингибиторы циклинзависимых киназ 4-го и 6-го типов (иCDK4/6) в комбинации с эндокринной терапией являются стандартом лечения гормон-позитивного HER2-отрицательного (HR+/HER2–) метастатического рака молочной железы (мРМЖ). Однако после прогрессирования на первой линии с иCDK4/6 оптимальная тактика терапии остается неопределенной. Повторное использование (речеллендж) иCDK4/6 может быть эффективной опцией, но факторы, предсказывающие наибольшую пользу, изучены недостаточно.

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включены 88 пациенток с HR+/HER2– мРМЖ, получивших повторное лечение иCDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб) в любой линии терапии в период 2019–2024 гг. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователя. Вторичные точки: частота объективного ответа (ЧОО), частота контроля заболевания (ЧКЗ) и многофакторный анализ связи ВБП с клинико-патологическими параметрами.

Результаты. Медиана возраста пациенток составила 67 лет (диапазон 37–87 лет). В качестве первой линии иCDK4/6 палбоциклиб получали 35 (39,8%) пациенток, рибоциклиб – 13 (14,8%), абемациклиб – 40 (45,4%). У 52 (59,1%) пациенток речеллендж выполнен вследствие прогрессирования заболевания, у 36 (40,9%) – из-за непереносимой токсичности предшествующего иCDK4/6. Непосредственно в следующей линии речеллендж проведен у 60 (68,2%) пациенток, с пропуском линии – у 28 (31,8%). Медиана ВБП составила 10 месяцев (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 7–17), ЧОО – 4,4%, ЧКЗ – 75%. В однофакторном анализе значимое влияние на ВБП оказали: наличие объективного ответа на предшествующую линию с иCDK4/6 (11 vs 5 мес.; $p = 0,0035$), отсутствие эндокринной резистентности (10 vs 5 мес.; $p = 0,0025$), проведение речелленджа непосредственно в следующей линии (16 vs 5 мес.; $p < 0,0001$), отсутствие метастазов в печени (17 vs 5 мес.; $p < 0,0001$), смена иCDK4/6 из-за токсичности (16 vs 5 мес.; $p = 0,0003$), отсутствие химиотерапии в анамнезе (17 vs 8 мес.; $p = 0,043$). В многофакторном анализе независимыми предикторами более длительной ВБП оказались: отсутствие эндокринной резистентности ($p = 0,0028$; отношение рисков (ОР) 2,54), отсутствие метастазов в печени ($p = 0,009$; ОР 2,21) и возраст старше 60 лет ($p = 0,045$; ОР 1,83).
Заключение. Повторное применение иCDK4/6 является клинически значимой стратегией у отобранных пациентов с HR+/HER2– мРМЖ. Наибольшую пользу от речелленджа получают больные старше 60 лет, без признаков эндокринной резистентности и без метастатического поражения печени. Выделенная группа может рассматриваться как кандидаты для повторного назначения иCDK4/6 после прогрессирования на предшествующей линии.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, речеллендж, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, предиктивные факторы



Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости женщин во всем мире [1, 2]. Около 70% случаев РМЖ характеризуются экспрессией рецепторов эстрогена и/или прогестерона (HR+) и отсутствием гиперэкспрессии HER2 (HER2-), что определяет возможность использования эндокринотерапии как основного компонента лечения [3].

Ингибиторы циклинзависимых киназ 4-го и 6-го типов (иCDK4/6) – палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб – в комбинации с эндокринной терапией (ЭТ) произвели революцию в лечении HR+/HER2- метастатического РМЖ (мРМЖ). Результаты крупных рандомизированных исследований III фазы (PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3 и др.) продемонстрировали значительное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и, в ряде случаев, общей выживаемости (ОВ) по сравнению с монотерапией ЭТ [4–6]. На сегодняшний день комбинация иCDK4/6 + ЭТ является стандартом первой линии терапии для большинства пациентов с HR+/HER2- мРМЖ [7].

Несмотря на высокую эффективность, у большинства пациентов со временем развивается приобретенная резистентность, и заболевание прогрессирует. Механизмы резистентности многообразны и включают активацию альтернативных сигнальных путей (PI3K/AKT/mTOR), мутации в гене ESR1, аномалии клеточного цикла (амплификация CCNE1, потеря RB1) [8, 9]. Выбор оптимальной терапии после прогрессирования на иCDK4/6 представляет собой неудовлетворенную клиническую потребность [10]. Одной из возможных стратегий является повторное использование иCDK4/6 (речеллендж) – либо того же препарата, либо с переходом на другой ингибитор – часто в комбинации с новым эндокринным партнером. Логическим обоснованием служит предположение о неполной перекрестной резистентности между разными иCDK4/6, а также возможности преодоления резистентности при смене ЭТ [11]. Несколько проспективных исследований II фазы (MAINTAIN, PACE, PALMIRA, postMONARCH) и ретроспективные серии оценили эффективность такой стратегии, однако результаты противоречивы, соответственно, четкие критерии отбора пациентов для речелленджа до сих пор не определены [12–16].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности повторного применения ингибиторов CDK4/6 у пациентов с HR+/HER2- мРМЖ в условиях реальной клинической практики и выявление клинико-патологических факторов, ассоциированных с улучшением исходов лечения.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург). В анализ включены данные пациенток с гистологически верифицированным HR+/HER2- мРМЖ, получивших как минимум два курса терапии с применением ингибиторов CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб) в период с января 2019 г. по декабрь 2024 г.

Критерии включения:

1. Женщины с морфологически подтвержденным РМЖ.
2. Статус рецепторов: положительная экспрессия рецеп-

торов эстрогена (ER+) и/или прогестерона (PgR+) ($\geq 1\%$ окрашенных клеток) и отрицательный статус HER2 (0, 1+ или 2+ при отсутствии амплификации гена HER2 методом FISH/CISH).

3. Наличие метастатического (IV стадия) рака или местнораспространенного неоперабельного заболевания.
4. Наличие в анамнезе как минимум одной линии терапии, содержащей иCDK4/6, с последующим прогрессированием или отменой препарата из-за токсичности.
5. Повторное назначение любого иCDK4/6 в комбинации с ЭТ (ингибиторы ароматазы, тамоксифен, фулвестрант) в любой линии лечения.
6. Наличие данных для оценки ответа и выживаемости.

Критерии исключения: наличие висцерального криза, требующего проведения химиотерапии; наличие других активных злокачественных новообразований в анамнезе; отсутствие данных наблюдения после начала речелленджа.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП) при повторном использовании иCDK4/6. ВБП определялась как время от даты начала повторной терапии иCDK4/6 до даты документально подтвержденного прогрессирования заболевания (по критериям RECIST 1.1 или на основании клинико-рентгенологических данных) или смерти от любой причины.

Вторичные конечные точки:

- частота объективного ответа (ЧОО): доля пациентов с полным (ПО) или частичным ответом (ЧО);
- частота контроля заболевания (ЧКЗ): доля пациентов с ПО, ЧО или стабилизацией заболевания (СЗ) продолжительностью не менее 24 недель;
- оценка факторов, ассоциированных с ВБП (возраст, линия терапии, наличие висцеральных метастазов, ответ на предшествующую линию, эндокринная резистентность, мутационный статус, гистологический и иммуногистохимический подтип опухоли, химиотерапия в анамнезе).

Эндокринная резистентность определялась, согласно критериям F. Cardoso и соавт. [17], как прогрессирование в течение шести месяцев после начала терапии первой линии по поводу метастатического заболевания (вторичная резистентность). Критерии для оценки адъювантной терапии не применялись.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения Jamovi. Анализ выживаемости проведен методом Каплана – Майера. Сравнение кривых выживаемости между группами выполнялось с помощью лог-рангового теста. Для оценки влияния прогностических факторов на ВБП проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. В многофакторную модель включались переменные, достигшие уровня значимости $p < 0,10$ в однофакторном анализе. Результаты представлены в виде отношения рисков (ОР) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В связи с ретроспективным характером исследования и использованием обезличенных данных информированное согласие пациентов не требовалось.



Таблица 1. Клинико-патологическая характеристика пациентов (n = 88)

Параметр	Категория	Число пациентов, n (%)
Возраст, лет	Медиана (диапазон)	67 (37–87)
	≤ 60 лет	27 (30,7)
	> 60 лет	61 (69,3)
Иммуногистохимический подтип	Люминальный А	45 (51,1)
	Люминальный В (HER2-)	43 (48,9)
Стадия при первичной постановке диагноза	I–II	34 (38,6)
	III	19 (21,6)
	IV	35 (39,8)
Гистологический тип	Инвазивная карцинома NST	62 (70,5)
	Инвазивный дольковый	10 (11,4)
	Другие	16 (18,1)
Мутационный статус	PIK3CA (исследовано)	10 (11,4) – все отрицательные
	BRCA (исследовано)	6 (6,8) – все отрицательные
Уровень Ki-67, %	Медиана (диапазон)	25 (4–85)
Наличие метастазов	Кости	60 (68,2)
	Легкие	16 (18,2)
	Печень	28 (31,8)
	Головной мозг	2 (2,3)
	Лимфатические узлы	40 (45,5)
	Местный рецидив	18 (20,5)
Предшествующая линия с иCDK4/6	Палбоциклиб	35 (39,8)
	Рибоциклиб	13 (14,8)
	Абемациклиб	40 (45,4)
Причина повторного назначения иCDK4/6	Прогрессирование	52 (59,1)
	Токсичность	36 (40,9)
Линия проведения речелленджа	Непосредственно следующая линия	60 (68,2)
	Через линию	28 (31,8)
Ответ на предшествующую линию с иCDK4/6	Объективный ответ (ПО + ЧО)	27 (30,7)
	Стабилизация	44 (50,0)
	Прогрессирование	17 (19,3)
Эндокринная резистентность (по F. Cardoso)	Отсутствие	47 (53,4)
	Вторичная резистентность	41 (46,6)
Предшествующая химиотерапия	Да	42 (47,7)
	Нет	46 (52,3)

Результаты

В исследование включены 88 пациенток, соответствующих критериям отбора. Медиана возраста на момент повторного назначения иCDK4/6 составила 67 лет (диапазон 37–87 лет). Большинство пациенток (69,3%) были

старше 60 лет. Клинико-патологическая характеристика представлена в табл. 1.

Медиана периода наблюдения составила 24 месяца. На момент анализа прогрессирование заболевания зафиксировано у 64 (72,7%) пациенток, 24 (27,3%) продолжали лечение без признаков прогрессирования. В общей когорте медиана ВБП при повторном использовании иCDK4/6 составила 10 месяцев (95% ДИ 7–17). Кривая выживаемости Каплана – Майера представлена на рисунке.

Объективный ответ (полный или частичный) на фоне речелленджа зарегистрирован у 4 (4,4%) пациенток. Контроль заболевания (ПО + ЧО + СЗ) достигнут у 66 (75%) пациенток. Стабилизация заболевания, продолжавшаяся более 6 месяцев, отмечена у 41 (46,6%) пациентки.

При сравнении кривых выживаемости в подгруппах (однофакторный анализ) выявлены следующие статистически значимые различия (лог-ранг тест):

- Ответ на предшествующую линию: у пациенток, имевших объективный ответ на предшествующее применение иCDK4/6, медиана ВБП при речеллендже составила 11 месяцев против 5 месяцев у пациенток без ответа ($p = 0,0035$).
- Эндокринная резистентность: при отсутствии признаков резистентности медиана ВБП достигла 10 месяцев, при наличии резистентности – 5 месяцев ($p = 0,0025$).
- Линия речелленджа: при проведении речелленджа непосредственно в следующей линии медиана ВБП составила 16 месяцев, при назначении через линию – 5 месяцев ($p < 0,0001$).
- Метастазы в печени: отсутствие метастазов в печени ассоциировалось с медианой ВБП 17 месяцев, наличие – 5 месяцев ($p < 0,0001$).
- Причина речелленджа: при смене препарата из-за токсичности предшествующего иCDK4/6 медиана ВБП составила 16 месяцев, при смене из-за прогрессирования – 5 месяцев ($p = 0,0003$).
- Химиотерапия в анамнезе: у пациентов, ранее не получавших химиотерапию, медиана ВБП была выше, чем у получавших ХТ, – 17 месяцев против 8 месяцев; $p = 0,043$.

Для оценки независимого влияния факторов на риск прогрессирования была построена многофакторная модель, включившая все переменные с уровнем значимости $p < 0,10$ в однофакторном анализе. Критерий отношения правдоподобия для модели: $\chi^2 = 45,4$, $df = 7$, $p < 0,0001$. Результаты представлены в табл. 2.

Таким образом, независимыми факторами, ассоциированными с более высоким риском прогрессирования при повторном использовании иCDK4/6, явились: наличие эндокринной резистентности (риск возрастает в 2,5 раза), наличие метастазов в печени (риск возрастает в 2,2 раза) и возраст ≤ 60 лет (риск возрастает в 1,8 раза).

Обсуждение

Представленное исследование является одним из наиболее крупных анализов реальной клинической практики, оценивающих эффективность повторного применения ингибиторов CDK4/6 у пациенток с HR+/HER2- мРМЖ в российской популяции. Наши результаты подтверждают, что речеллендж иCDK4/6 может быть эффективной



стратегией в определенных клинических ситуациях, обеспечивая медиану ВВП 10 месяцев и контроль заболевания у трех четвертей пациентов. Эти показатели сопоставимы с данными зарубежных исследований реальной практики и некоторых проспективных исследований.

В исследовании MAINTAIN (II фаза) переход на рибоциклиб в комбинации с ЭТ после прогрессирования на предшествующем иCDK4/6 (у 86,5% пациентов предшествующим препаратом был палбоциклиб) продемонстрировал медиану ВВП 5,29 месяца против 2,76 месяца в группе плацебо (ОР 0,57; $p = 0,006$) [12]. Наша когорта показала более высокую медиану ВВП (10 месяцев), что может объясняться гетерогенностью популяции, включением пациентов с разными причинами речелленджа (включая токсичность) и возможностью выбора наиболее чувствительных пациентов в реальной практике.

В исследовании PACE (палбоциклиб + фулвестрант после прогрессирования на палбоциклибе) не было получено преимуществ по сравнению с монотерапией фулвестрантом (медиана ВВП 4,6 vs 4,8 мес.; $p = 0,62$) [13]. Аналогично, исследование PALMIRA не выявило улучшения ВВП при продолжении терапии палбоциклибом с альтернативной ЭТ (4,9 vs 3,6 мес.; $p = 0,149$) [14]. Эти данные подчеркивают, что продолжение приема того же иCDK4/6 (особенно палбоциклиба) после прогрессирования на нем нецелесообразно. В нашей когорте только 39,8% пациентов получали палбоциклиб в первой линии, а при речеллендже 45,4% получали абемациклиб, что отражает тенденцию к смене препарата внутри класса и, возможно, частичное преодоление резистентности.

Интересно, что в однофакторном анализе нашей когорты проведение речелленджа непосредственно в следующей линии давало значительное преимущество (16 vs 5 месяцев), однако в многофакторной модели этот фактор утратил статистическую значимость ($p = 0,086$). Вероятно, это связано с тем, что решение о «пропуске» линии часто принимается у пациентов с более агрессивным течением заболевания, которые изначально имеют худший прогноз, что нивелирует самостоятельное влияние фактора линии.

Наиболее важным результатом нашей работы является выявление трех независимых предикторов эффективности речелленджа.

Отсутствие эндокринной резистентности (по критериям F. Cardoso) оказалось самым сильным прогностическим фактором (ОР 2,54). Это согласуется с биологией заболевания: пациенты с изначально чувствительными к гормонотерапии опухолями с большей вероятностью сохраняют зависимость от эстрогенового сигналинга даже после прогрессирования на предшествующей линии с иCDK4/6. Данные исследований MAINTAIN и PALOMA-3 также указывают на то, что длительность предшествующего ответа на ЭТ коррелирует с эффективностью последующей терапии [12, 18].

Отсутствие метастазов в печени (ОР 2,21) значительно улучшало исходы. Поражение печени традиционно рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор при мРМЖ, ассоциированный с более агрессивным течением и висцеральной резистентностью [19]. В нашем исследовании пациенты с метастазами в печени имели медиану ВВП всего 5 месяцев, что подтверждает ограниченную эф-

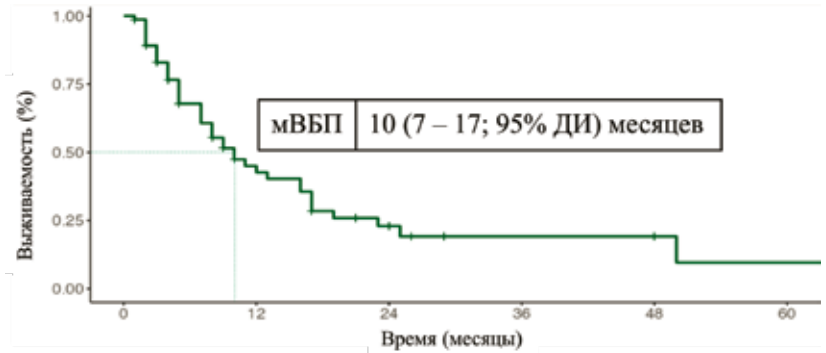


Рисунок. Медиана ВВП при повторном использовании иCDK4/6 в общей популяции

Таблица 2. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса

Фактор	Категория сравнения	Отношение рисков (ОР)	95% ДИ	p-значение
Эндокринная резистентность	Наличие vs Отсутствие	2,54	1,37–4,71	0,0028
Метастазы в печени	Наличие vs Отсутствие	2,21	1,22–4,01	0,009
Возраст	≤ 60 лет vs > 60 лет	1,83	1,01–3,31	0,045
Линия речелленджа	Через линию vs Следующая	1,65	0,93–2,93	0,086
Причина речелленджа	Прогрессирование vs Токсичность	1,58	0,91–2,74	0,102
Ответ на 1-й иCDK4/6	Нет ответа vs Объективный ответ	1,45	0,82–2,56	0,195
ХТ в анамнезе	Да vs Нет	1,38	0,79–2,41	0,257

фективность речелленджа в этой подгруппе. Аналогичные результаты были получены в ретроспективном анализе S.A. Wander и соавт., где наличие висцеральных метастазов было связано с худшей ВВП при переходе на абемациклиб после палбоциклиба [15].

Возраст старше 60 лет (ОР 1,83 для младшей возрастной группы) также был связан с лучшими результатами. Это может быть обусловлено биологическими особенностями опухолей у пожилых – менее агрессивное течение, более высокая зависимость от гормонов [20]. Пациентки моложе 60 лет, как правило, имеют более агрессивные опухоли и чаще получают химиотерапию в анамнезе, что подтверждается и нашими данными в виде меньшей эффективности иCDK4/6 после применения цитостатиков ($p = 0,043$ в однофакторном анализе).

Важно отметить, что в нашей когорте ЧОО составила всего 4,4%, что значительно ниже, чем в исследовании ELAINE-2, где при отборе пациентов с мутацией ESR1 и применении абемациклиба с лазофосифеном ЧОО достигла 55,6% [21]. Это подчеркивает, что молекулярно-ориентированный подход (например, на основе мутаций ESR1, PIK3CA) может существенно повысить эффективность речелленджа. В нашей выборке рутинное тестирование мутаций проводилось лишь у небольшой части пациентов, что является ограничением. Наше исследование имеет ряд ограничений, присущих ретроспективным анализам: возможная селекционная ошибка, гетерогенность предшествующего лечения, от-



существование централизованной оценки ответа и небольшой размер выборки для подгрупповых анализов. Тем не менее данные реальной практики являются важным дополнением к рандомизированным исследованиям, так как отражают популяцию пациентов, часто исключаемых из клинических испытаний (пожилые, с сопутствующей патологией, с множественными линиями терапии).

Сравнивая наши выводы с литературой, можно отметить, что они согласуются с концепцией «чувствительности к эндокринотерапии» как ключевому фактору успеха речелленджа. В недавнем мета-анализе I.E. Smith и соавт. (2024) также было показано, что длительность предшествующего ответа на иCDK4/6 является главным предиктором эффективности при повторном назначении [22]. Кроме того, наши данные подтверждают важность учета висцерального поражения и возраста при принятии клинических решений.

Перспективным направлением является использование новых эндокринных агентов (оральные SERD, например, элацестрант) в комбинации с иCDK4/6 после прогрессирования. Исследование EMERALD продемонстрировало преимущество элацестранта у пациентов с мутацией ESR1, получивших предшествующую терапию иCDK4/6 [23]. Эффективность комбинаций элацестранта с иCDK4/6 в настоящее время изучается (ELEVATE, NCT05563220). Также

разрабатываются ингибиторы следующего поколения, нацеленные на CDK2, CDK7, и препараты, воздействующие на путь PI3K/AKT/mTOR, что расширит терапевтические возможности после прогрессирования на иCDK4/6 [24, 25].

Заключение

Повторное применение ингибиторов CDK4/6 у пациентов с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы в реальной клинической практике демонстрирует умеренную, но клинически значимую эффективность, позволяя достичь контроля заболевания у 75% пациентов с медианой ВВП 10 месяцев. Наибольшую пользу от данной стратегии получают пациенты старше 60 лет, с отсутствием признаков эндокринной резистентности и без метастазов в печени. Выделенная группа больных может рассматриваться как кандидаты для речелленджа иCDK4/6 после прогрессирования на предшествующей линии. Необходимы проспективные исследования для подтверждения полученных данных и оптимизации выбора эндокринного партнера при повторном назначении иCDK4/6, а также для изучения молекулярных предикторов эффективности. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2023.
3. Howlander N., Altekruse S.F., Li C.I., et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J. Nat. Cancer Inst.* 2014; 106 (5): dju055.
4. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (20): 1925–1936.
5. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (18): 1738–1748.
6. Goetz M.P., Toi M., Campone M., et al. MONARCH-3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (32): 3638–3646.
7. 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): 1475–1495.
8. Lloyd M.R., Wander S.A., Hamilton E., et al. Next steps after CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2022; 107: 102404.
9. Wander S.A., Cohen O., Gong X., et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. *Cancer Cell.* 2018; 34 (3): 427–438.e6.
10. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann. Oncol.* 2020; 31 (12): 1623–1649.
11. Xi J., Oza A., Thomas S., et al. Retrospective analysis of treatment patterns and effectiveness of palbociclib and subsequent therapies in HR+/HER2- advanced breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021; 189 (3): 745–756.
12. Kalinsky K., Accordino M.K., Chiuhan C., et al. Randomized phase II trial of endocrine therapy with or without ribociclib after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 Inhibition in hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: MAINTAIN trial. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (24): 4004–4013.
13. Mayer E.L., Wander S.A., Regan M.M., et al. PACE: A randomized phase II study of fulvestrant, palbociclib, and avelumab after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor and endocrine therapy for hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2024; 42 (17 suppl.): LBA1000.
14. Lombart-Cussac A., Pérez-García J.M., Bellet M., et al. PALMIRA: a randomized phase II trial of palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) versus ET alone after progression on prior PAL plus ET in patients with hormone receptor-positive (HR+)/HER2-negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC). *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (16 suppl.): 1001.
15. Wander S.A., Han H.S., Zangardi M.L., et al. Clinical outcomes with abemaciclib after prior CDK4/6 inhibitor progression in breast cancer: a multicenter experience. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2021; 19 (2): 149–156.



16. Kalinsky K., Bianchini G., Hamilton E., et al. Abemaciclib plus fulvestrant in advanced breast cancer after progression on CDK4/6 inhibition: results from the phase III postmonarch trial. *J. Clin. Oncol.* 2025; 43 (9): 1101–1112.
17. Cardoso F., Costa A., Senkus E., et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann. Oncol.* 2017; 28 (12): 3111.
18. Turner N.C., Slamon D.J., Ro J., et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (20): 1926–1936.
19. Largillier R., Ferrero J.M., Doyen J., et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (12): 2012–2019.
20. Freedman R.A., Tolaney S.M. Efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors in older patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Breast.* 2021; 60: 101–108.
21. Goetz M.P., Bhawe M.A., Ma C., et al. ELAINE 2: A phase 2 study of lasofoxifene (LAS) plus abemaciclib (Abema) for treating patients (pts) with locally advanced or metastatic estrogen receptor-positive (ER+)/HER2- breast cancer (mBC) with an ESR1 mutation. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (16 suppl.): 1069.
22. Smith I.E., Walsh G., Jones A., et al. A systematic review and meta-analysis of CDK4/6 inhibitor rechallenge in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2024; 198: 113521.
23. Bidard F.C., Kaklamani V.G., Neven P., et al. Elacestrant (RAD1901) vs standard of care (SOC) in patients (pts) with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC) with or without ESR1 mutations: Primary results from the phase 3 EMERALD trial. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (17 suppl.): LBA1001.
24. Haffner M.C., De Marzo A.M., Meeker A.K., et al. Transcription-induced DNA double strand breaks: both oncogenic force and potential therapeutic target? *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (12): 3858–3864.
25. Yap T.A., O'Carrigan B., Penney M.S., et al. First-in-human phase I study of next-generation CDK4/6 inhibitor PF-07220060 in patients with advanced solid tumors. *Cancer Discov.* 2024; 14 (1): 56–69.

The Role of CDK4/6 Inhibitor Rechallenge in Patients with HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study

R.V. Orlova, PhD^{1,2}, M.I. Gluzman, PhD^{1,2}, I.V. Avramenko¹, A.A. Vakhitova¹, E.E. Topuzov, PhD^{1,3}

¹ City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg

² St. Petersburg State University

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Contact person: Mark I. Gluzman, lok2008@list.ru

Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors (CDK4/6i) in combination with endocrine therapy (ET) are the standard of care for hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2–) metastatic breast cancer (mBC). However, the optimal treatment strategy after progression on first-line therapy containing a CDK4/6i remains uncertain. Rechallenge with CDK4/6i may be an effective option, but factors predicting the greatest benefit are insufficiently studied.

Material and Methods. This single-center retrospective cohort study included 88 patients with HR+/HER2– mBC who received repeat treatment with a CDK4/6i (palbociclib, ribociclib, or abemaciclib) in any line of therapy between 2019 and 2024. The primary endpoint was investigator-assessed progression-free survival (PFS). Secondary endpoints included objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), and multivariate analysis of the association between PFS and clinicopathological parameters.

Results. The median age of patients was 67 years (range 37–87 years). As first-line CDK4/6i therapy, 35 (39.8%) patients received palbociclib, 13 (14.8%) received ribociclib, and 40 (45.4%) received abemaciclib. In 52 (59.1%) patients, rechallenge was performed due to disease progression, and in 36 (40.9%) due to intolerable toxicity from the prior CDK4/6i. Rechallenge was administered in the immediate subsequent line for 60 (68.2%) patients, and after skipping at least one line for 28 (31.8%). The median PFS was 10 months (95% CI 7–17), ORR was 4.4%, and DCR was 75%. In univariate analysis, significant factors influencing PFS were: achieving an objective response to the prior CDK4/6i line (11 vs 5 months; $p = 0.0035$), absence of endocrine resistance (10 vs 5 months; $p = 0.0025$), rechallenge in the immediate subsequent line (16 vs 5 months; $p < 0.0001$), absence of liver metastases (17 vs 5 months; $p < 0.0001$), switching CDK4/6i due to toxicity (16 vs 5 months; $p = 0.0003$), and no prior chemotherapy (17 vs 8 months; $p = 0.043$). In multivariate analysis, independent predictors of longer PFS were: absence of endocrine resistance ($p = 0.0028$; HR 2.54), absence of liver metastases ($p = 0.009$; HR 2.21), and age over 60 years ($p = 0.045$; HR 1.83).

Conclusion. Rechallenge with CDK4/6 inhibitors is a clinically significant strategy in selected patients with HR+/HER2– mBC. The greatest benefit from rechallenge is observed in patients over 60 years of age, those without evidence of endocrine resistance, and those without liver metastases. This identified group may be considered candidates for repeat CDK4/6i administration after progression on a prior line.

Keywords: breast cancer, metastatic, CDK4/6 inhibitors, rechallenge, palbociclib, ribociclib, abemaciclib, predictive factors