

Терапия ингибиторами циклинзависимых киназ CDK4/6 при разных спектрах соматических мутаций гена PIK3CA у больных раком молочной железы

А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин^{1,2}, О.Н. Липатов², А.А. Измайлов^{1,2}, Р.Т. Аюпов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Пушкарев¹, А.В. Султанбаев^{1✉}, e-mail: rkodrb@yandex.ru

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Введение. Рак молочной железы является лидером по онкозаболеваемости в Российской Федерации. Опухоль считается крайне гетерогенной, и особое место занимают люминальные подтипы опухоли молочных желез, т. к. считаются относительно благоприятными по течению и контролю болезни.

Лекарственная терапия гормонопозитивного рака претерпела значительную эволюцию, и в арсенале врача-онколога появились новые противоопухолевые агенты, которые показали улучшение результатов лечения по сравнению с классической терапией. Важным при этом стал поиск предиктивных маркеров эффективности новой терапии. Таким маркером оказалась мутация в гене PIK3CA – одна из самых частых генетических нарушений в клетках РМЖ. Согласно литературным источникам, наличие этой мутации оказывает негативное влияние на эндокринотерапию опухолей молочной железы.

Целью данного исследования стал анализ частоты встречаемости мутации в гене PIK3CA среди пациенток с гормонопозитивными опухолями и эффективность терапии с применением CDK4/6-ингибиторов у данной группы больных.

Материалы и методы. Для исследования мутации в гене PIK3CA брали биоптаты опухоли 31 пациентки и клинические данные по ответу на терапию CDK4/6-ингибиторами и классической гормонотерапией.

Результаты и обсуждение. Исследования показали высокую встречаемость мутации PIK3CA среди гормонопозитивных опухолей (45%). Мутация привела к снижению как медианы времени до прогрессирования после радикальной операции (с $48,4 \pm 7,8$ до $30,1 \pm 6,0$ мес.) у пациенток, получающих адъювантную гормонотерапию, так и выживаемости без прогрессирования у пациентов, получающих терапию CDK4/6-ингибиторами (4,2 мес. против 9 мес.). Это подтвердило теорию о негативном влиянии PIK3CA-мутации на исходы гормонотерапии.

Выводы. PIK3CA является важным предиктивным маркером в эндокринотерапии гормонопозитивных опухолей. Его наличие не только определяет сравнительно худшие результаты лечения, но и может служить показанием для назначения особого ряда препаратов – ингибиторов данной мутации.

Ключевые слова: гормонотерапия, метастатический рак, молочная железа, PIK3CA, люминальный подтип, ингибиторы CDK4/6, аллелисб

Для цитирования: Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Липатов О.Н., Измайлов А.А., Аюпов Р.Т., Меньшиков К.В., Пушкарев А.В., Султанбаев А.В. Терапия ингибиторами циклинзависимых киназ CDK4/6 при разных спектрах соматических мутаций гена PIK3CA у больных раком молочной железы. *Медицинский совет.* 2020;(20):40–46. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-40-46.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 for breast cancer patients with different somatic mutations of the PIK3CA gene

Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Shamil I. Musin^{1,2}, Oleg N. Lipatov², Adel A. Izmailov^{1,2}, Rustam T. Ayupov¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Alexey V. Pushkarev¹, Aleksandr V. Sultanbaev^{1✉}, e-mail: rkodrb@yandex.ru

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia

Abstract

Introduction. Breast cancer is the leader in cancer incidence in the Russian Federation. The tumor is considered extremely heterogeneous and the luminal subtypes of breast tumors occupy a special place, since they are considered relatively favorable in therapy and control of the disease.

Drug therapy for hormone-positive cancer has undergone significant evolution and new anticancer agents have appeared in the arsenal of the oncologist and have shown promising results compared to classical therapy. The search for predictive markers of the effectiveness of new therapy has become of great importance. This marker turned out to be a mutation in the PIK3CA gene – one of the most frequent genetic disorders in breast cancer cells. According to the literature, the presence of this mutation negatively affects on endocrine therapy for breast tumors.

The aim of this study was to analyze the frequency of mutations in the PIK3CA gene among patients with hormone-positive tumors, and the effectiveness of therapy with CDK4/6 inhibitors in this group of patients.

Materials and methods. The material for the study of the mutation in the PIK3CA gene was tumor biopsies of 31 patients and clinical data on the response to therapy with CDK4/6 inhibitors and classical hormone therapy.

Results and discussion. The results of the work showed a high incidence of the PIK3CA mutation among hormone-positive tumors (45%). The mutation resulted in a decrease in both the median time to progression after radical surgery (from 48.4 ± 7.8 months to 30.1 ± 6.0 months) in patients receiving adjuvant hormone therapy and progression-free survival in patients receiving therapy with CDK4/6 inhibitors (4.2 months versus 9 months). This confirmed the theory that the PIK3CA mutation negatively affects the outcome of hormone therapy.

Conclusions. PIK3CA is an important predictive marker in endocrine therapy for hormone-positive tumors. Its presence not only determines the relatively worse results of treatment, but can also serve as an indication for the appointment of a special series of drugs – inhibitors of this mutation.

Keywords: endocrine therapy, metastatic cancer, breast, PIK3CA, luminal subtype, CDK4/6 inhibitors, alpelisib

For citation: Nasretidinov A.F., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I., Lipatov O.N., Izmailov A.A., Ayupov R.T., Menshikov K.V., Pushkarev A.V., Sultanbaev A.V. Inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 for breast cancer patients with different somatic mutations of the PIK3CA gene. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(20):40–46. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-40-46.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Среди злокачественных опухолей у женщин наиболее высока заболеваемость раком молочной железы (РМЖ). Ежегодно в мире регистрируется около 1 250 000 случаев РМЖ. В Российской Федерации в 2018 г. РМЖ диагностирован у 70 682 женщин, стандартизированный показатель заболеваемости на 100 тыс. женского населения составил 51,63. Рост данного показателя связан с увеличением числа гормонозависимых опухолей. В основе этой тенденции находится значительное увеличение в популяции эндокринно-обменных нарушений, присущих болезням современной цивилизации, таких как гиперэстрогения, ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь. Среднегодовой темп прироста заболеваемости РМЖ составляет 2,54% [1]. Однако из числа заболевших РМЖ на долю умерших за год приходится 5,8%, что является одним из наименьших показателей по сравнению с опухолями других локализаций [1]. Эти данные показывают, что лечение пациенток со злокачественной патологией молочных желез является наиболее успешным, и немалую роль здесь играют ее гормонозависимые подтипы.

Считается, что среди всех биологических видов опухолей люминальные подтипы РМЖ имеют относительно лучшие прогнозы по лечению и выживаемости. Так, у пациенток с положительным гормональным статусом опухоли реже наблюдаются висцеральные метастазы – почти в половине случаев выявляется только костное метастазирование, к тому же у этой группы пациенток чаще регистрируются длительные ремиссии (более 5 лет после радикального лечения). Известно, что частота осложнений и переносимость гормонотерапии таковы, что определяют более благоприятный характер течения болезни [2–5].

Сами подходы к гормонотерапии постоянно меняются с целью определения возможностей для уменьшения гормонорезистентности и улучшения исходов лечения. В настоящее время в арсенале онкологов, кроме ставших классическими тамоксифена и ингибиторов ароматазы (ИА), появились такие препараты, как фулвестрант, ингибиторы CDK 4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб), ингибитор mTOR (эверолимус). Каждый из пере-

численных препаратов не только улучшает результаты гормонотерапии, но и занимает нишу в следующей линии терапии после прогрессирования на предыдущей.

Фулвестрант в монорежиме оказался эффективнее ингибиторов ароматазы в первой линии терапии (медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 16,6 мес. (95%ДИ 13,83–20,99) против 13,8 мес. (95%ДИ 11,99–16,59) в группе анастрозола [6]. Он продемонстрировал эффективность в сравнении с анастрозолом после прогрессирования заболевания у пациенток, пролеченных тамоксифеном (медиана ВБП составила 5,4 мес. на фулвестранте и 3,4 мес. на анастрозоле (ОР 0,92; 95%ДИ 0,74–1,14; P = 0,43)) [7] и эксеместаном (медиана ВБП составила 3,7 мес. в обеих группах (ОР = 0,963; 95%ДИ 0,819–1,133; P = 0,6531)) [8].

Однако рано или поздно пациентки сталкиваются с проблемой развития резистентности к гормонотерапии за счет активации альтернативных путей передачи сигнала, стимулирующих пролиферацию раковых клеток. Исследования показали, что добавление ингибитора mTOR эверолимуса к гормонотерапии позволило преодолеть резистентность к последней: комбинация эверолимуса с эксеместаном увеличивает медиану ВБП в сравнении с эксеместаном: 6,9 мес. против 2,8 мес. соответственно (ОР = 0,43; 95%ДИ 0,35–0,54; P < 0,001). То же самое эверолимус продемонстрировал в комбинации с тамоксифеном после прогрессии на ИА: медиана ВБП составила 8,6 мес. против 4,5 мес. в группе «палбоциклиб/тамоксифен» (P = 0,002) [9].

Ингибирование CDK4/6 расширило возможности гормонотерапии, позволив остановить передачу сигнала от комплекса CDK4/6 с циклином D к белку ретинобластомы (pRb) и последующую активацию транскрипционного фактора E2F, запускающего деление клетки [10]. Так, добавление к гормонотерапии ингибиторов CDK4/6 улучшило показатели ВБП по сравнению с применением гормонотерапии в монорежиме у пациенток с люминальным подтипом метастатического РМЖ [11–16]. В исследовании PALOMA-3 применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом статистически значимо улучшило показатели ВБП по сравнению с применением только фулвестранта у пациенток после прогрессии на фоне гормонотерапии [11].

Применение палбоциклиба с летрозолом в первой линии терапии метастатического распространенного РМЖ показало преимущество в ВБП по сравнению с монотерапией летрозолом [12]. Абемациклиб совместно с гормонотерапией летрозолом или анастрозолом у ранее непрелеченных пациенток с гормоночувствительным РМЖ также показал значительное пролонгирование медианы ВБП [14]. Во второй линии абемациклиб совместно с фулвестрантом также продемонстрировал улучшение ВБП по сравнению со стандартной терапией фулвестрантом [15].

Терапия рибоциклибом в комбинации с летрозолом в сравнении с летрозолом в монорежиме в первой линии терапии люминального типа РМЖ показала значительное преимущество: медиана ВБП составила 25,3 мес. (95% ДИ 23,0–30,3) и 16 мес. (95% ДИ 13,4–18,2) соответственно (отношение рисков 0,568; 95% ДИ 0,457–0,704; лонгранговый критерий $P = 9,63 \times 10^{-8}$), а частота объективных ответов (ЧОО) – 42,5 и 28,7% в пользу комбинации [13]. В исследовании MONALEESA-3 продемонстрировано, что при терапии с применением рибоциклиба и фулвестранта медиана ВБП составляет 33,6 мес. по сравнению с 19,2 мес. при назначении фулвестранта в монорежиме (ОР = 0,546; 95% ДИ: 0,415–0,718) [17].

Используя принципиально новый механизм воздействия на регуляцию деления раковых клеток, ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб) в комбинации со стандартной антиэстрогенной терапией продемонстрировали улучшение ВБП в исследованиях III фазы. На основании этого получены рекомендации к использованию их в первой и последующих линиях терапии у женщин с гормоночувствительным HER2-негативным распространенным РМЖ независимо от менопаузального статуса, возраста, эндокринной чувствительности и локализации метастазов [16].

Применение рибоциклиба и абемациклиба впервые за последние 20 лет позволило увеличить продолжительность жизни пациенток с гормонозависимым HER2-отрицательным мРМЖ. Исследования MONALEESA-3 и MONALEESA-7 показали, что применение рибоциклиба позволяет добиться значимого увеличения общей продолжительности жизни по сравнению с гормонотерапией в монорежиме [17–19].

Полученные в исследованиях результаты стали основанием для включения ингибиторов CDK4/6 с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом в национальные клинические рекомендации в качестве предпочтительной опции 1-й и 2-й линий лечения [20].

Одной из проблем лечения гормонозависимого РМЖ является мутация в гене PIK3CA. Мутации гена PIK3CA – одно из самых частых генетических нарушений, происходящих в клетках РМЖ [21]. Ее встречаемость колеблется от 16,4 до 45,0% [21]. Мутация в гене PIK3CA приводит к потере внешней регуляции PIK3-сигнального пути, при этом последний становится независимо активным, вовлекая в процесс сигнальный путь АКТ, способный запустить механизм канцерогенеза [22]. Считается, что aberrантные активации PIK3-сигнального пути коррелируют с экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона и значимо влияют на резистентность к гормональной терапии [23].

В обзоре Т.Ю. Семиглазовой [24] обсуждается влияние мутации PIK3CA на исходы эндокринной терапии и безрецидивную выживаемость пациенток с мРМЖ. У больных с мутацией гена PIK3CA отмечается снижение выживаемости без прогрессирования на любом виде терапии, включая ингибиторы CDK4/6, mTOR и гормонотерапию [25]. Наличие мутации гена PIK3CA ассоциируется с сокращением общей продолжительности жизни. По данным исследования SAFIRO2, мОВ составила 19,6 мес. vs 23,5 мес. при наличии или отсутствии мутации в гене PIK3CA соответственно [23]. Добавление ингибитора PI3K алпелисиба к терапии значительно меняло картину, обеспечивая преимущества для пациенток с мутацией гена PIK3CA [26].

Основной целью исследования явилось определение частоты встречаемости мутаций в гене PIK3CA у пациенток с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим РМЖ и определение эффективности терапии этих пациенток с применением ингибиторов CDK4/6.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ лечения группы положительных по рецепторам эстрогена и/или прогестерона HER2-отрицательных пациенток с метастатическим РМЖ, наблюдавшихся в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Республики Башкортостан (РКОД РБ) в 2020 г. В исследование были включены больные РМЖ, протестированные на мутацию в гене PIK3CA. Исследование на наличие мутации проведено по линии программы «Совершенствования молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Определялись следующие мутации: C420R (экзон 7), E542K (экзон 9), E545A (экзон 9), E545G (экзон 9), E545K (экзон 9), Q546E (экзон 9), Q546R (экзон 9), H1047L (экзон 20), H1047R (экзон 20), H1047Y (экзон 20) и E545D (экзон 9).

В качестве материала для исследования использовалась опухолевая ткань.

Всего протестирована 31 больная с РМЖ (табл.). Мутация в гене PIK3CA была выявлена у 14 пациенток, из них E542K – у 4, E545K – у 5, H1047R – у 4, H1047L – у 1 (рис. 1).

Средний возраст манифестации заболевания у пациенток в группе с мутацией гена PIK3CA составил $51,0 \pm 2,2$ года, во второй группе с отсутствием мутаций – $50,7 \pm 1,7$ года. Люминальный А-подтип опухоли среди пациенток с мутациями встретился в 8 случаях, люминальный В – в 6. Во второй группе 4 пациентки имели люминальный А-подтип опухоли, 13 – люминальный В.

Среди пациенток с мутацией гена PIK3CA в опухоли первичное поражение лимфоузлов или наличие отдаленных метастазов наблюдались в 8 случаях, в группе без мутации PIK3CA – в 9.

14 исследуемых пациенток имели в анамнезе адьювантную стандартную гормонотерапию с применением тамоксифена или ИА после радикальной операции. Неoadьювантное или адьювантное химиотерапевтическое, а также лучевое лечение проводилось по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями.

- **Таблица.** Исходные характеристики пациенток
- **Table.** Baseline characteristic of patients

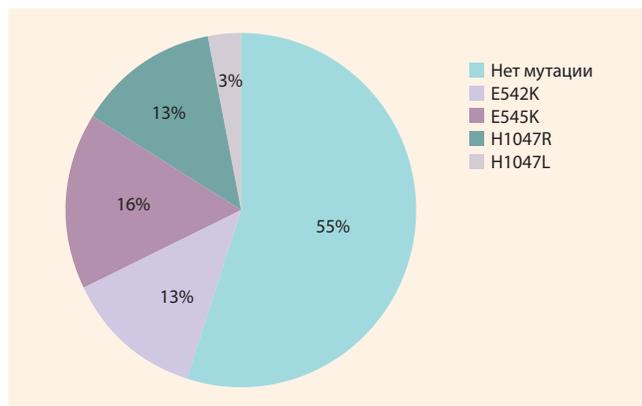
Характеристика	С мутацией гена PIK3CA N = 14	Без мутации гена PIK3CA N = 17
Возраст, годы ± станд. отклон.	51,0 ± 2,2	50,7 ± 1,7
Подтип		
• Люминальный А	8 (57%)	4 (24%)
• Люминальный В	6 (43%)	13 (76%)
Локализация метастазов		
• Молочная железа	1	3
• Костные	8	7
• Висцеральные метастазы любой локализации	3	4
• Печень	2	3
• Легкие	3	1
Количество очагов метастазирования		
• 0	0	0
• 1	4	6
• 2	1	7
• ≥3	9	4
Предшествующая адъювантная ГТ (тамоксифен или ИА)	9	5
Безрецидивная продолжительность адъювантной ГТ (медиана, мес.)	24	52
Безрецидивная продолжительность адъювантной ГТ (среднее ± станд. отклон., мес.)	30,1 ± 6,0	48,4 ± 7,8
Предшествующая терапия мРМЖ		
• Моногормональная терапия	8	13
• Химиотерапия	5	4
Линия терапии мРМЖ ингибитором CDK4/6		
• 1 линия	3 (21,5%)	7 (41%)
• 2 линия	9 (64,5%)	3 (18%)
• 3 линия	1 (7%)	5 (29%)
• ≥4 линия	1 (7%)	2 (12%)

Медиана безрецидивного периода на фоне адъювантной терапии в группе с мутацией PIK3CA составила 24 мес., в группе без мутации – 52 мес. (рис. 2).

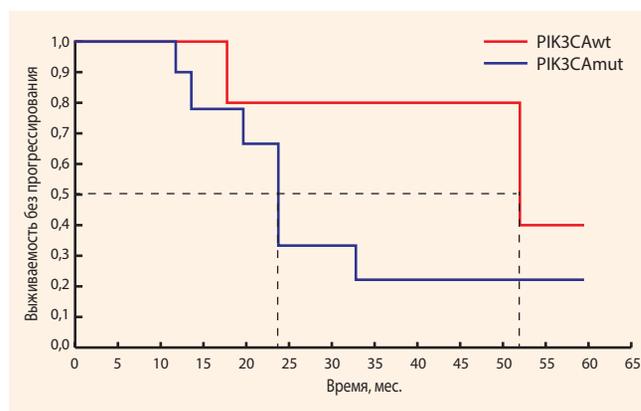
Среднее время до прогрессии заболевания в рассматриваемых группах составило 30,1 ± 6,0 и 48,4 ± 7,8 мес. соответственно.

Всем пациенткам было назначено лечение с применением ингибиторов CDK 4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом, во всех случаях –

- **Рисунок 1.** Встречаемость мутации гена PIK3CA
- **Figure 1.** PIK3CA mutation rate



- **Рисунок 2.** Время от радикальной операции до прогрессирования на фоне проведения адъювантной терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы
- **Figure 2.** Time from radical surgery to progression during adjuvant therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors



после прогрессии на фоне предыдущей гормоно- или химиотерапии. Продолжительность лечения ингибиторами CDK4/6 до прогрессирования заболевания в группе с мутацией гена PIK3CA варьировала от 3 до 6 мес. и в среднем составила 4,2 ± 0,6 мес., при этом в 5 случаях наблюдалась мутация E545K, в 4 случаях – мутация E542K и в 2 случаях – мутация H1047R.

В группе больных с отсутствием мутаций в гене PIK3CA 16 пациенток продолжают лечение ингибиторами CDK4/6 более 8 мес., из них 14 прошли 9-месячный контроль динамики, исключивший прогрессию. Две пациентки с мутацией H1047R и одна пациентка с мутацией H1047L, которые прошли 9-месячный контроль, продолжают лечение ингибиторами CDK4/6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 14 из 31 пациентки, вошедшей в исследование, обнаружена мутация гена PIK3CA в опухолевой ткани, что в целом совпадает с данными о частоте выявления, предоставленными другими исследователями [21].

Сравнение групп пациенток с выявленными мутациями в гене PIK3CA и без них не выявило значимого различия ни в возрасте манифестации заболевания, ни в частоте первичного регионального и отдаленного метастазирования. Эффективность адъювантной гормонотерапии после радикального лечения, оцениваемая по продолжительности безрецидивного периода, была выше у пациенток в группе без мутации PIK3CA.

Однако для определения эффективности гормонотерапии в зависимости от спектра мутаций требуется больший объем выборки в рассматриваемом регионе. Время средней продолжительности лечения ингибиторами CDK 4/6 у пациенток с мутацией PIK3CA составило 4,2 + 0,6 мес., в контрольной группе сравнения при отсутствии мутаций пациентки продолжают лечение более 9 мес. Наблюдаемые различия эффективности ингибиторов CDK4/6 в зависимости от наличия мутации PIK3CA, вероятно, не связаны с линией терапии, в которой пациентки получали ингибитор

CDK4/6. Несмотря на то что в группе пациенток с мутацией PIK3CA было меньше получавших ингибитор CDK4/6 в первой линии (21,5% vs 41%), в группе без мутации было больше пациенток, получавших ингибитор CDK4/6 в третьей и последующих линиях терапии (14% vs 41%).

Полученные нами данные соответствуют ранее опубликованным результатам подгрупповых анализов пациенток с мутацией гена PIK3CA, принимавших участие в исследованиях ингибиторов CDK4/6. Так, в исследовании MONALEESA-3 медиана ВБП составила 16,4 vs 22,3 мес. в подгруппах пациенток с мутацией PIK3CA и без нее, получавших рибоциклиб с фулвестрантом (в подгруппах плацебо/фулвестрант медиана ВБП составила 11,1 и 16,7 мес. соответственно) [27].

Представленные данные указывают на то, что мутация в гене PIK3CA является фактором плохого прогноза течения метастатического РМЖ и сниженного ответа даже на самые эффективные на сегодняшний день виды терапии. Высокая распространенность мутации PIK3CA и вовлеченность PI3K в регуляцию пролиферации раковых клеток обуславливают необходимость применения таргетных препаратов, блокирующих именно этот путь передачи сигнала. Для пациенток из нашего исследования с прогрессированием на фоне гормонотерапии в комбинации с ингибиторами CDK4/6 эффективной терапевтической опцией может быть алпелисиб – селективный ингибитор PI3K. Исследование SOLAR-1 показало, что добавление алпелисиба к фулвестранту позволяет удвоить медиану ВБП у пациенток с мутацией PIK3CA (11,0 мес. vs 5,7 мес.) [26]. Это относится прежде всего к пациенткам с прогрессированием на фоне адъювантной гормонотерапии или на фоне применения ингибиторов ароматазы для лечения метастатической стадии. Однако среди участников SOLAR-1 были и пациентки, получавшие ранее ингибиторы CDK4/6 (n = 20): мВБП у них составила 5,5 vs 1,8 мес. в группах «алпелисиб/фулвестрант» и «плацебо/фулвестрант» соот-

ветственно [28]. Результаты SOLAR-1 стали основанием для проведения исследования II фазы BYLieve, показавшего, что в когорте пациенток с мутацией гена PIK3CA, получавших алпелисиб с фулвестрантом после прогрессирования на фоне ингибитора CDK4/6 с ИА, медиана ВБП составила 7,3 мес., что подтверждает эффективность алпелисиба у данных больных [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

PIK3CA-мутация, участвующая в механизмах канцерогенеза, является важным предиктором ответа на терапию и позволяет прогнозировать течение мРМЖ. Определение статуса мутации PIK3CA сразу при выявлении метастазов РМЖ позволяет спланировать последовательность терапии, выбрав для пациенток с мутацией наиболее эффективные опции, включающие ингибитор PI3K алпелисиб в комбинации с фулвестрантом, а также ингибиторы CDK4/6 в комбинации с гормонотерапией.

Результаты молекулярно-генетического тестирования показали, что наиболее часто мутации встречаются в 9-м и в 20-м экзонах гена PIK3CA (64 и 36% соответственно). Терапия ингибиторами CDK4/6 продемонстрировала эффективность, хотя в группе пациенток без мутации PIK3CA медиана ВБП практически в два раза превышала этот показатель у больных с мутацией PIK3CA. Механизм действия ингибиторов CDK4/6 не связан с блокадой PI3K, которая активируется в клетках с мутацией PIK3CA и является причиной агрессивного течения мРМЖ. Появление в арсенале противоопухолевых средств специфического блокатора PI3K открывает новые возможности для контроля гормонозависимого HER2-отрицательного мРМЖ у пациенток с мутацией гена PIK3CA в опухоли.



Поступила / Received 01.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2020

Принята в печать / Accepted 02.10.2020

Список литературы

1. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Залевская О.В., Авдеева Л.Н. Социально значимые заболевания населения России в 2018 году. М.; 2019. 73 с. Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/521/original/11_%D0%A1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE-%D0%B7%D0%BD%D0%B0%D1%87%D0%B8%D0%BC%D1%8B%D0%B5_%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D0%BD%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8_%D0%B2_2018_%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D1%83.doc?1564572091.
2. Soerjomataram I., Louwman M.W., Ribot J.G., Roukema J.A., Coebergh J.W. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3):309–330. doi: 10.1007/s10549-007-9556-1.
3. Wangchinda P., Ithimakin S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World J Surg Onc.* 2016;14:223. doi: 10.1186/s12957-016-0988-0.
4. Ye J., Wang W., Xin L., Owen S., Xu L., Duan X. et al. The Clinicopathological Factors Associated with Disease Progression in Luminal A Breast Cancer and Characteristics of Metastasis: A Retrospective Study from A Single Center in China. *Anticancer Res.* 2017;37(8):4549–4556. doi: 10.21873/anticancer.11852.
5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21332.
6. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorki M., Panasci L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10063):2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
7. Osborne C.K., Pippin J., Jones S.E., Parker L.M., Ellis M., Come S. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3386–3395. doi: 10.1200/JCO.2002.10.058.
8. Chia S., Gradishar W., Mauriac L., Bines J., Amant F., Federico M. et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
9. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A., Rugo H.S., Sahmoud T. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
10. Schettini F., De Santo I., Rea C.G., De Placido P., Formisano L., Giuliano M. et al. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. *Front Oncol.* 2018;8:608. doi: 10.3389/fonc.2018.00608.
11. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
12. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
13. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of

- first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541–1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155.
14. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J. et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
 15. Sledge G.W., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2–Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
 16. Rossi V., Berchiolla P., Giannarelli D., Nisticò C., Ferretti G., Gasparro S. et al. Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. *Cancers (Basel).* 2019;11(11):1661. doi: 10.3390/cancers11111661.
 17. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke K. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307–316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
 18. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P., De Laurentiis M., Im S. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514–524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
 19. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy – MONARCH 2: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;6(1):116–124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
 20. Андреева Ю.Ю., Жукова Л.Г., Завалишина Л.Э., Закиряходжаев А.Д., Королева И.А., Назаренко А.В. и др. Рак молочной железы: клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/236>.
 21. Mangone F.R., Bobrovnitsha I.G., Salaorni S., Manuli E., Nagai M. PIK3CA exon 20 mutations are associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(11):1285–1290. doi.org/10.6061/clinics/2012(11)11.
 22. O'Brien C., Wallin J.J., Sampath D., GuhaThakurta D., Savage H., Punnoose E.A. et al. Predictive biomarkers of sensitivity to the phosphatidylinositol 3' kinase inhibitor GDC-0941 in breast cancer preclinical models. *Clin Cancer Res.* 2010;16(14):3670–3683. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2828.
 23. Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., Tran Dien A., Garberis I., Droin N. et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377–386. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.006.
 24. Семиглазова Т.Ю., Сорокина И.В. Прогностическое и предиктивное значения мутации гена PIK3CA у больных раком молочной железы. *Фарматека.* 2019;26(7):10–20. doi: 10.18565/pharmateca.2019.7.10-20.
 25. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Клименко В.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Ключев В.А. и др. Применение аллелисига для лечения HR+/HER2–метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией PIK3CA: результаты исследования SOLAR-1. *Фарматека.* 2020;(7):15–23. doi: 10.18565/pharmateca.2020.7.15-23
 26. Andre F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
 27. Neven P., Petrakova K., Val Bianchi G., De la Cruz-Merino L., Jerusalem G., Sonke G. et al. Biomarker analysis by baseline circulating tumor DNA alterations in the MONALEESA-3 study. *Cancer Res.* 2019;79(45):PD2–05. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-PD2-05.
 28. Juric D., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: Subgroup analyses from the Phase III SOLAR-1 trial results. *Cancer Res.* 2019;79(45):GS3-08. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-GS3-08.
 29. Rugo H., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz Borrego M., Neven P. et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK1) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol.* 2020;38(15S):1006. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1006.

References

1. Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogryzko E.V., Zalevskaya O.V., Avdeeva L.N. *Socially significant diseases of the population of Russia in 2018.* Moscow; 2019. 73 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/521/original/11_%D0%A1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE-%D0%B7%D0%BD%D0%B0%D1%87%D0%B8%D0%BC%D1%8B%D0%B5-%D0%B7%D0%BD%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%BD%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8_%D0%B2_2018_%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D1%83.doc?1564572091.
2. Soerjomataram I., Louwman M.W., Ribot J.G., Roukema J.A., Coebergh J.W. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3):309–330. doi: 10.1007/s10549-007-9556-1.
3. Wangchinda P., Ithimakin S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2016;14:223. doi: 10.1186/s12957-016-0988-0.
4. Ye J., Wang W., Xin L., Owen S., Xu L., Duan X. et al. The Clinicopathological Factors Associated with Disease Progression in Luminal A Breast Cancer and Characteristics of Metastasis: A Retrospective Study from A Single Center in China. *Anticancer Res.* 2017;37(8):4549–4556. doi: 10.21873/anticancer.11852.
5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21332.
6. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorki M., Panasci L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10063):2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
7. Osborne C.K., Pippin J., Jones S.E., Parker L.M., Ellis M., Come S. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3386–3395. doi: 10.1200/JCO.2002.10.058.
8. Chia S., Gradishar W., Mauriac L., Bines J., Amant F., Federiccoet M. et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
9. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A., Rugo H.S., Sahmoud T. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
10. Schettini F., De Santo I., Rea C.G., De Placido P., Formisano L., Giuliano M. et al. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. *Front Oncol.* 2018;8:608. doi: 10.3389/fonc.2018.00608.
11. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
12. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
13. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541–1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155.
14. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J. et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
15. Sledge G.W., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2–Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
16. Rossi V., Berchiolla P., Giannarelli D., Nisticò C., Ferretti G., Gasparro S. et al. Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. *Cancers (Basel).* 2019;11(11):1661. doi: 10.3390/cancers11111661.
17. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke K. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307–316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
18. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P., De Laurentiis M., Im S. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514–524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
19. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy – MONARCH 2: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;6(1):116–124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
20. Андреева Ю.Ю., Zhukova L.G., Zavalishina L.E., Zakiryakhodzhaev A.D., Koroleva I.A., Nazarenko A.V. et al. *Breast cancer: clinical guidelines.* 2020. (In Russ.) Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/236>.
21. Mangone F.R., Bobrovnitsha I.G., Salaorni S., Manuli E., Nagai M. PIK3CA exon 20 mutations are associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(11):1285–1290. doi.org/10.6061/clinics/2012(11)11.
22. O'Brien C., Wallin J.J., Sampath D., GuhaThakurta D., Savage H., Punnoose E.A. et al. Predictive biomarkers of sensitivity to the phosphatidylinositol 3' kinase inhibitor GDC-0941 in breast cancer preclinical models. *Clin Cancer Res.* 2010;16(14):3670–3683. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2828.
23. Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., Tran Dien A., Garberis I., Droin N. et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377–386. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.006.

24. Semiglazova T.Yu., Sorokina I.V. Prognostic and predictive values of the PIK3CA gene mutation in patients with breast cancer. *Farmateka*. 2019;26(7):10–20. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2019.7.10-20.
25. Semiglazova T.Yu., Semiglazov V.V., Klimentko V.V., Brish N.A., Alekseeva Yu.V., Klyuge V.A. Alpelisib for the treatment of HR+HER2-metastatic breast cancer in patients with the PIK3CA mutation: results of the SOLAR-1 study. *Farmateka*. 2020;27(7):15–23. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2020.7.15-23.
26. Andre F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
27. Neven P., Petrakova K., Val Bianchi G., De la Cruz-Merino L., Jerusalem G., Sonke G. et al. Biomarker analysis by baseline circulating tumor DNA alterations in the MONALEESA-3 study. *Cancer Res*. 2019;79(45):PD2–05. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-PD2-05.
28. Juric D., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: Subgroup analyses from the Phase III SOLAR-1 trial results. *Cancer Res*. 2019;79(45):G53–08. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-G53-08.
29. Rugo H., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz Borrego M., Neven P. et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol*. 2020;38(15S):1006. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1006.

Информация об авторах:

Насретдинов Айнур Фанутович, врач-онколог амбулаторного отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0001-8340-7962; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0001-5926-0446; e-mail: nd.sultan@rambler.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0003-1185-977X; e-mail: musin_shamil@mail.ru

Липатов Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0002-8867-504X; e-mail: lipatovoleg@bk.ru

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., профессор кафедры урологии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-8461-9243; e-mail: ufa.rkod@doctorr.ru

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID 0000-0002-6769-7194; e-mail: ru2003@bk.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-3734-2779; e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Пушкарев Алексей Васильевич, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-0931-997X; e-mail: lesha-pushkaryov@mail.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-0996-5995; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Information about the authors:

Ainur F. Nasretdinov, oncologist at the Outpatient department of anticancer drug therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-8340-7962; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Nadezhda I. Sultanbaeva, oncologist at the Department of anticancer drug therapy No. 1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-5926-0446; e-mail: nd.sultan@rambler.ru

Shamil I. Musin, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgery Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Associate Professor of the Chair of Oncology and Pathology of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; ORCID: 0000-0003-1185-977X; e-mail: musin_shamil@mail.ru

Oleg N. Lipatov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Course of Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; ORCID: 0000-0002-8867-504X; e-mail: lipatovoleg@bk.ru

Adel A. Izmailov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Chair of Urology of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; chief medical officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-8461-9243; e-mail: ufa.rkod@doctorr.ru

Rustam T. Ayupov, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-6769-7194; e-mail: ru2003@bk.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair of Oncology with oncology and pathology courses of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; oncologist at the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-3734-2779; e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Alexey V. Pushkarev, oncologist at the Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-0931-997X; e-mail: lesha-pushkaryov@mail.ru

Aleksandr V. Sultanbaev, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of anticancer drug therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-0996-5995; e-mail: rkodrb@yandex.ru