

Режимы фармакотерапии пациенток с гормонозависимым (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER 2–) метастатическим раком молочной железы в рутинной клинической практике (результаты неинтервенционного ретроспективного исследования)

А. В. Султанбаев¹, Р. И. Фатыхов², О. А. Гладков³, М. В. Дворкин⁴, Е. П. Соловьева⁵, С. В. Чепоров⁶, А. С. Лолейт⁷, Е. И. Рузавина⁸

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

³ООО «Эвимед», г. Челябинск

⁴БУЗ «Клинический онкологический диспансер» Омской области, г. Омск

⁵БУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск

⁶БУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль

⁷ООО «Дата Матрикс», Санкт-Петербург

⁸ООО «Новартис Фарма», Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Анализ последовательности терапии HR+ HER2– мРМЖ в рутинной практике имеет важное значение для оценки и оптимизации подходов к лечению РМЖ. Автоматический анализ электронных медицинских карт (ЭМК) с помощью технологий искусственного интеллекта дает возможность собрать и проанализировать большой массив данных пациентов.

Цель. Изучение схем и режимов лекарственной терапии пациенток с HR+ HER2– мРМЖ в рутинной клинической практике в РФ.

Методы. При помощи методов машинного обучения произведено извлечение ретроспективных данных пациенток, получавших терапию мРМЖ в рутинной клинической практике в восьми ЛПУ Российской Федерации. Данные получены из ЭМК пациенток, которые получали лекарственную терапию с 1 февраля 2018 до 31 мая 2021 года. Основные цели исследования: определение доли пациенток, получивших различные виды фармакотерапии (химиотерапия [ХТ], гормонотерапия [ГТ], таргетная терапия [ТТ]); числа линий фармакотерапии, доли пациенток с резистентностью и чувствительностью к ГТ. Дополнительные цели: определение демографических характеристик, стадии по TNM, индекса пролиферативной активности Ki-67, мутации в гене PIK3CA, наличие висцерального криза.

Результаты. В анализ включены данные 932 пациенток с диагнозом HR+ HER2– мРМЖ. Средний возраст пациенток составил 58,9 ± 11,3 года. У 172 (18,4%) пациенток был диагностирован первично метастатический РМЖ. Наиболее частой (32,6%) локализацией первых метастазов были кости. Висцеральный криз зарегистрирован у 29 (3,1%) пациенток. 21% пациенток были чувствительными к ГТ, 11,1% были первично резистентны, 31,9% пациенток имели вторичную резистентность. Одну линию терапии получили 353 (37,9%) пациентки, две линии – 269 (28,9%) пациенток, три линии – 139 (14,9%) пациенток, 4 линии – 81 (8,7%) пациентка. Лечение на 1-й линии включало монорежимы ГТ (антиэстрогены – 22,8%, ингибиторы ароматазы [ИА] – 20,9%), монорежимы ХТ (таксаны – 11,7%, аналоги пиримидина – 4,4%). Среди комбинированных схем самыми распространенными являлись комбинированная ХТ циклофосфамид + антрациклины (14,3%) и ГТ + ТТ: ингибиторы ароматазы + таргетная терапия (5,2%). На последующих линиях ГТ в монорежиме оставалась наиболее часто назначаемой, с каждой линией увеличивался удельный вес ХТ. Из комбинированных схем чаще всего назначались ингибиторы CDK4/6 с фулвестрантом (8,6%) и ИА (5,1%).

Заключение. Исследование стало первым опытом применения технологий ИИ в целях ретроспективного анализа данных пациентов с РМЖ в рутинной практике. Исследование продемонстрировало, что в России в рутинной клинической практике – все еще большая частота применения монорежимов ГТ и химиотерапии в первых линиях. Ингибиторы CDK4/6 использовались в 9,0, 14,8 и 10,8% в первых трех линиях соответственно. Ограничения методологии могут быть связаны с ретроспективным дизайном исследования и возможными ошибками при извлечении данных из ЭМК с помощью ИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гормонозависимый (HR+) HER2-отрицательный метастатический рак молочной железы, технологии искусственного интеллекта, рутинная клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проводилось при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма»

Pharmacotherapy regimens for patients with hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor 2 negative (HER2–) metastatic breast cancer in routine clinical practice (results of non-interventional retrospective study)

A. V. Sultanbayev¹, R. I. Fatykhov², O. A. Gladkov³, M. V. Dvorkin⁴, E. P. Solovieva⁵, S. V. Cheporov⁶, A. S. Loleit⁷, E. I. Ruzavina⁸

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Bashkortostan, Russia

²Scientific Research Institute of Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

³Evimed Co., Chelyabinsk, Russia

⁴Clinical Oncological Dispensary of the Omsk Region, Omsk, Russia

⁵Arkhangelsk Clinical Oncology Centre, Arkhangelsk, Russia

⁶Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia

⁷Data Matrix Co., Saint Petersburg, Russia

⁸Novartis Pharma Co., Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Analysis of the sequence of HR+ HER2– mBC therapy in routine practice is important for the assessment and optimization of approaches to the treatment of breast cancer. Automatic analysis of electronic medical records (EMR) using artificial intelligence technology makes it possible to collect and analyze a large array of patient data.

Purpose. Study of drug therapy regimens and schemes in female patients with HR+ HER2– mBC in routine clinical practice in the Russian Federation.

Methods. The retrospective data of patients who received mBC therapy in routine clinical practice in eight healthcare facilities of the Russian Federation was extracted using machine learning methods. The data were obtained from the EMRs of patients who received drug therapy from February 1, 2018 to May 31, 2021. Main study objectives: to determine the proportion of patients who received various types of pharmacotherapies (chemotherapy [CT], hormone therapy [HT], targeted therapy [TT]); the number of pharmacotherapy lines, the proportion of patients with resistance and sensitivity to HT. Additional objectives included the determination of demographic characteristics, TNM stages, Ki-67 proliferative activity index, mutations in the PIK3CA gene, and the presence of a visceral crisis.

Results. The analysis included data from 932 patients diagnosed with HR+ HER2– mBC. The average patient age was 58.9 ± 11.3 years. Primary metastatic breast cancer was diagnosed in 172 (18.4%) patients. The bones were the most common localization of the first metastases (32.6%). Visceral crisis was reported in 29 (3.1%) patients. 21% of patients were sensitive to HT, 11.1% were primarily resistant, and 31.9% of patients had secondary resistance. The 353 (37.9%) patients received one therapy line, 269 (28.9%) patients received two lines, 139 (14.9%) patients received three lines, and 81 (8.7%) patients received four therapy lines. The first-line treatment included mono-regimens of HT (antiestrogens – 22.8%, aromatase inhibitors [AI] – 20.9%), chemotherapy mono-regimens (taxanes – 11.7%, pyrimidine analogs – 4.4%). Among the combined regimens, the most common were combined chemotherapy with cyclophosphamide + anthracyclines (14.3%) and HT + TT: aromatase inhibitors + targeted therapy (5.2%). In subsequent lines, the HT monotherapy remained the most frequently prescribed, and the specific gravity of CT increased with each line. The CDK4/6 inhibitors with Fulvestrant (8.6%) and aromatase inhibitors (5.1%) were most often prescribed as part of the combined regimens.

Conclusions. The study was the first experience of using AI technology for the retrospective analysis of data of patients with breast cancer in routine practice. The study shows that in routine clinical practice in Russia there are still high frequency of hormone therapy in mono-regime and chemotherapy in the early lines. iCDK4/6 were used in 9.0%, 14.8%, and 10.8% in the first three therapy lines, respectively. The methodology limitations may be associated with the retrospective study design and possible errors when extracting data from the EMR using artificial intelligence.

KEYWORDS: hormone-dependent (HR+) HER2-negative metastatic breast cancer, artificial intelligence technology, routine clinical practice.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted under the sponsorship of Novartis Pharma LLC.

Введение

Внедрение в клиническую практику технологий с использованием искусственного интеллекта (ИИ) в последние годы стало мировой тенденцией. Системы анализа медицинской информации при помощи ИИ применяются для автоматического извлечения данных из медицинской документации, поддержки принятия решений при диагностике заболеваний, выполнении лечебных мероприятий, в целях контроля действий медицинского персонала и предупреждения о наступлении потенциально опасных изменений в состоянии здоровья пациентов. Основные подходы, используемые для анализа данных с применением ИИ, это метод машинного обучения (machine learning, ML) и обработки естественного языка (natural language processing, NLP) [1].

По данным реестра Национальной медицинской библиотеки США, к сентябрю 2019 года на сайте ClinicalTrials.gov было зарегистрировано 156 клинических исследований с применением технологий ИИ, основная часть из которых была проведена в США и Китае [1]. Среди терапевтических областей первое место занимали исследования по онкологии (41; 26,3%), а наиболее распространенным изучаемым типом рака (шесть исследований) был рак молочной железы (РМЖ) [1]. Таким образом, представленное в данной статье ретроспективное исследование стало одним из немногих в мире и первым в Российской Федерации проектом, в котором в рутинной клинической практике (РКП) применялись технологии ИИ для анализа электронных медицинских карт (ЭМК) пациенток с РМЖ.

В структуре онкологических заболеваний женского населения Российской Федерации, как и в большинстве развитых стран мира, РМЖ занимает первое место. По данным ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2021 год, РМЖ составляет 18,3% всех случаев рака: было зарегистрировано 62 729 новых случаев, среди которых РМЖ III–IV стадии – 27,1% [2]. Среди всех морфологических подтипов РМЖ люминальный гормонозависимый (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER 2–) подтип РМЖ является самым распространенным, на его долю приходится более 70% всех случаев заболевания [3].

Отсутствие федерального регистра и (или) единой базы данных пациенток с мРМЖ (например, такой как база данных Flatiron Health в США), а также отсутствие стандартов заполнения ЭМК затрудняют анализ особенностей ведения данной популяции пациенток. Настоящее неинтервенционное исследование было проведено с целью изучения схем и режимов лекарственной терапии пациенток с HR+ HER 2– мРМЖ в Российской Федерации. Дополнительной задачей исследования являлось изучение демографических, анамнестических и клинических характеристик популяции пациентов.

Материалы и методы

В рамках данного неинтервенционного исследования был выполнен сбор ретроспективных данных пациенток, получавших терапию мРМЖ в рутинной клинической

Препараты, назначение которых приравнялось к индексному событию (при условии подтвержденного метастатического процесса)

Фармакотерапевтическая группа	Код АТХ	МНН*
Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	L02AE01	Бусерелин
	L02AE02	Лейпрорелин
	L02AE03	Гозерелин
	L02AE04	Трипторелин
Антиэстрогены	L02BA01	Тамоксифен
	L02BA02	Торемифен
	L02BA03	Фулвестрант
Прогестагены	L02AB01	Мегестрол
	L02AB02	Медроксипрогестерон
	L02AB03	Гестонорон
Ингибиторы ароматазы	L02BG01	Аминоглютетимид
	L02BG02	Форместан
	L02BG03	Анастрозол
	L02BG04	Летрозол
	L02BG05	Ворозол
	L02BG06	Эксеместан
Ингибиторы протеинкиназы	L01XE10	Эверолимус
	L01XE33	Палбоциклиб
	L01XE42	Рибоциклиб
	L01XE50	Абемациклиб
	L01EM03	Алпелисиб
Антрациклины	L01DB01	Доксорубицин
	L01DB03	Эпирубицин
	L01DB06	Идарубицин
Аналоги азотистого иприта	L01AA01	Циклофосфамид
Таксаны	L01CD01	Паклитаксел
	L01CD02	Доцетаксел
Соединения платины	L01XA01	Цисплатин
	L01XA02	Карбоплатин
Моноклональные антитела	L01XC07	Бевацизумаб
	L01XC32	Атезолизумаб
Прочие иммунодепрессанты	L04AX03	Метотрексат
Аналоги пиримидина	L01BC02	Фторурацил
	L01BC05	Гемцитабин
	L01BC06	Капецитабин
Алкалоиды барвинка	L01CA04	Винорелбин
Подофиллотоксина производные	L01CB01	Этопозид
Прочие противоопухолевые антибиотики	L01DC04	Иксабепилон
Прочие противоопухолевые препараты	L01XX41	Эрибулин

Примечание: * – любое торговое название.

практике. Источниками данных являлись интегрированные ЭМК пациентов восьми крупных лечебно-профилактических учреждений различных регионов Российской Федерации (ГБУЗ «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль; ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа; ГБУЗ «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск; ГАУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; ООО «Эвимед», г. Челябинск; ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань; БУЗ «Клинический онкологический диспансер», г. Омск; ООО «К-СКАЙ», г. Петрозаводск). Так как данные пациенток были предоставлены в обезличенном виде, исследование не требовало рассмотрения и одобрения этическим комитетом предоставившей их медицинской организации. Исследование было проведено с соблюдением правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза и применимых нормативно-правовых требований законодательства Российской Федерации [11].

В базу были включены данные 1000 пациенток, соответствующих критериям включения и имевших наиболее раннюю (начиная с февраля 2018 года) дату индексного события в рамках индексного периода. Критерии включения: женщины в возрасте старше 18 лет с HR+ HER2– мРМЖ, наличие в анализируемом периоде зарегистрированного индексного события с продолжительностью периода ретроспективного наблюдения (период между индексным событием и датой окончания анализируемого периода) не менее месяца. Индексным событием являлось назначение или продолжение ранее назначенной лекарственной терапии мРМЖ (табл. 1) в пределах предустановленного индексного периода, с февраля 2018 до 31 мая 2021 года. Для всех идентифицированных пациенток были выгружены обезличенные результаты комплексного клинико-анамнестического и лабораторно-инструментального обследований.

Извлечение информации из медицинской документации пациентов (выписные эпикризы, текстовый формат Microsoft Word) осуществлялось автоматически с помощью методов машинного обучения и NLP-технологий с преобразованием данных из текстового формата в табличный – интегрированную базу данных. Алгоритмы были оценены с помощью стандартных метрик ML – precision, recall и F1-measure. Обучение модели происходит итерационно по эпохам обучения, на каждой эпохе алгоритм учитывает результаты обучения и ошибку на предыдущей эпохе и меняет веса модели в направлении уменьшения ошибки. Валидация модели происходит во время обучения, на каждой эпохе обучения происходит проверка качества модели на отложенной выборке. Для кодирования терминов были использованы специализированные словари. В базе данных была выполнена автоматизированная идентификация пациенток, соответствующих критериям включения, у которых в течение заданного периода сбора данных произошло индексное событие.

Основными исследуемыми параметрами являлись доли пациенток, получивших различные виды фармакотерапии (химиотерапию [ХТ], гормонотерапию [ГТ], таргетную терапию [ТТ]) и препараты/комбинации для лечения HR+ HER2– мРМЖ. Кроме того, анализировали доли пациен-

ток, получивших различное число линий фармакотерапии, доли пациенток с резистентностью (первичной, вторичной) и чувствительностью к ГТ. В качестве второстепенных параметров анализировали демографические характеристики, статус менопаузы, сопутствующие заболевания, клиническую стадию рака по системе TNM-8 (2017), доли пациенток с мРМЖ *de novo* и с рецидивом ранее диагностированного заболевания, локализацию метастазов (висцеральные [легкие, печень и др.], в кости, ЦНС и др.), индекс пролиферативной активности (по классификации St. Gallen Consensus [2009]: низкий – Ki-67 менее 15%, средний – 16–30%, высокий – более 30%), наличие мутаций в гене *PIK3CA*, наличие висцерального криза, частоту зарегистрированных летальных исходов (смерть по любой причине).

Таблица 2
Демографические и другие характеристики популяции

Параметр	Статистика	Общая популяция (все пациенты), n = 932
Возраст (лет)	65 лет и менее, n (%)	643 (69,0%)
	Старше 65 лет, n (%)	260 (27,9%)
	Нет данных, n (%)	29 (3,1%)
	Среднее ± СО	58,9 ± 11,3
	Медиана (мин.– макс.)	59 (26–89)
Репродуктивный период	Постменопауза, n (%)	326 (35,0%)
	Пременопауза, n (%)	2 (0,2%)
	Нет данных, n (%)	604 (64,8%)
Сопутствующие заболевания	Хронический холецистит (K81.1)	232 (24,9%)
	Бронхит, не уточненный как острый или хронический (J40)	128 (13,7%)
	Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках (K76.0)	110 (11,8%)
Сопутствующие состояния ¹	Анемия неуточненная (D64.9)	144 (15,5%)
	Плеврит (R09.1)	109 (11,7%)
	Другие уточненные нарушения белых кровяных клеток (D72.8)	101 (10,8%)
Течение основного заболевания	De novo	172 (18,5%)
	Рецидив	760 (81,5%)
Локализация метастазов ²	Кости	304 (32,6%)
	Висцеральные	195 (20,9%)
	Мозг	18 (1,9%)
	Другие	210 (22,5%)
	Множественные	205 (22,0%)
Стадия по TNM-8 (2017) ³	Нет данных	343 (36,8%)
	T2N0M0	168 (18,0%)
	T3N0M0	90 (9,7%)
	T4bN1M1	77 (8,3%)
	T4bN0M0	49 (5,3%)
	T1N0M0	45 (4,8%)
	T2N1M1	40 (4,3%)
	T4N0M0	30 (3,2%)
	T4N1M1	26 (2,8%)
	T3N1M1	21 (2,2%)
	T4cN1M1	13 (1,4%)
	Индекс пролиферативной активности (Ki-67)	Высокий (выше 30%)
Средний (16–30%)		93 (10,0%)
Низкий (ниже 15%)		235 (25,2%)
Нет данных		414 (44,4%)
Мутации в генах PIK3CA	Да	10 (1,1%)
	Нет	12 (1,3%)
	Нет данных	910 (97,6%)
Висцеральный криз	Да	29 (3,1%)
	Нет	903 (96,9%)
Летальный исход	Да	2 (0,2%)
	Нет	930 (99,8%)
Резистентность к ГТ	Первичная	85 (9,1%)
	Вторичная	213 (22,8%)
	Чувствительные	298 (32,0%)
	Нет данных	336 (36,0%)

Примечание: ¹ – в анализ включены сопутствующие состояния, вероятно, связанные с основным заболеванием/терапией; ² – локализация первых метастазов; ³ – стадия по TNM-8 (2017) на момент ближайшего к индексному событию упоминания в анамнезе.

Анализ данных проведен в общей популяции пациенток и в подгруппах при помощи описательной статистики. Для расчета использовали библиотеки языка R. Процесс автоматического сбора данных карт (парсинг) выполнялся с помощью rule-based и deep learning (нейронные сети) – методов на Python. Результат парсинга загружался в базу данных в структуру CDM, обработка данных производилась на SQL в базе Postgres. Далее результаты передавались в R. Для анализа пациентки были разделены на подгруппы: возраст до 65 и старше 65 лет, по течению заболевания (*de novo* или рецидив ранее диагностированного РМЖ), по локализации метастазов в индексную дату (или при ближайшей оценке после индексной даты, но не позднее 3 месяцев после ее наступления): висцеральные (печень, легкое, плевра, яичники, поджелудочная железа, брюшина, сальник, надпочечники), в кости (кости, позвоночник), ЦНС, другие (кожа, отдаленные лимфоузлы, неуточненные лимфоузлы, молочная железа, средостение, мягкие ткани), множественные (висцеральные + кости, висцеральные + ЦНС, висцеральные + другие и т.д.); по резистентности к ГТ по данным оценки после появления метастазов (чувствительные, первичная резистентность, вторичная резистентность). Оценка резистентности к ГТ выполнялась в соответствии с критериями ESMO [4]. Первично резистентными считались пациентки с рецидивом заболевания в течение 2 лет с момента начала адьювантной ГТ или прогрессированием заболевания в течение первых 6 месяцев после начала первой линии ГТ в рамках лечения мРМЖ. Вторичная резистентность определялась как рецидив заболевания в течение 12 месяцев с момента завершения адьювантной ГТ или прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев после начала ГТ для лечения мРМЖ.

Результаты

Общая характеристика исследуемой популяции

В рамках исследования были получены и внесены в базу данные 1000 пациенток, в итоговый анализ включены данные 932 пациенток (у 68 пациенток наличие отдаленных метастазов не было подтверждено экспертом-онкологом). Результаты анализа демографических и других общих характеристик популяции приведены в *таблице 2*. Средний возраст пациенток в общей анализируемой популяции ($n = 932$) составил $58,9 \pm 11,3$ года (от 24 до 89 лет, медиана 59 лет). На момент подтверждения метастатической формы РМЖ 643 (69,0%) пациентки были в возрасте до 65 лет включительно (средний возраст $53,7 \pm 8,7$ года), 260 (27,9%) пациенток – в возрасте старше 65 лет (средний возраст $71,7 \pm 5,0$ года), у 29 (3,1%) пациенток данные о возрасте отсутствовали. 326 (35,0%) пациенток находились в постменопаузе (прямое подтверждение или возраст старше 65 лет), 2 (0,2%) – в пременопаузе (согласно прямому указанию без учета возраста). У большинства (64,8%) пациенток не было данных о статусе менопаузы, что могло быть связано с особенностями ведения документации, но в некоторых случаях и со спецификой работы ИИ.

Более чем у 10% пациенток были зарегистрированы следующие сопутствующие заболевания: хронический холецистит (24,9%), бронхит острый / хронический (13,7%), жировая дегенерация печени (11,8%) и эритематозное

состояние (10,9%). Кроме того, были зарегистрированы сопутствующие состояния, вероятно, связанные с основным заболеванием и (или) терапией: анемия (15,4%), плеврит (11,7%), другие уточненные нарушения белых кровяных клеток (10,8%).

Все пациентки, включенные в исследование, имели диагноз HR+ HER2– мРМЖ. У 172 (18,4%) пациенток заболевание было диагностировано впервые (*de novo*), 760 (81,5%) пациенток имели рецидив ранее диагностированного заболевания. Распределение по возрасту (до 65 и старше 65 лет) среди пациенток с рецидивом и заболеванием *de novo* было сходным. Наиболее частой локализацией первых метастазов были кости – 304 (32,6%) пациентки, остальные локализации распределялись приблизительно с равной частотой: висцеральные – 195 (20,9%) пациенток, метастазы других локализаций – 210 (22,5%) пациенток, множественные метастазы – 205 (22,0%) пациенток. Первые метастазы в ЦНС зарегистрированы у 18 (1,9%) пациенток. Последующие множественные метастазы были выявлены почти у половины (45,4%) пациенток и регистрировались со сходной частотой в подгруппах по возрасту и типу заболевания.

Данные о стадии заболевания по классификации TNM-8 (2017) на момент ближайшего к индексному событию упоминания в анамнезе были доступны для 589 (63,2%) пациенток, из них 45 (7,6%) пациенток имели Ia (T1N0M0) стадию заболевания, 168 (28,5%) пациенток – IIa (T2N0M0), 90 (15,3%) пациенток – IIb (T3N0M0), 79 (13,4%) пациенток – IIIb (T4N0M0, T4bN0M0) и 177 (30,1%) пациенток имели IV стадию заболевания (T2N1M1, T3N1M1, T4aN1M1, T4bN1M1, T4N1M1). Висцеральный криз был выявлен у 29 (3,1%) пациенток (19 из 29 пациенток в возрасте до 65 лет), большинство таких пациенток исходно имели ранее выявленный мРМЖ и множественные метастазы.

Почти у половины (44,4%) пациенток отсутствовали данные об индексе пролиферативной активности Ki-67. Из 518 пациенток с доступными данными 20,4, 10,0 и 44,4% пациенток имели высокий, средний и низкий индекс Ki-67 соответственно. Не наблюдалось существенных отличий в распределении оценок Ki-67 в зависимости от возраста, типа заболевания и локализации метастазов. Исследование на наличие мутаций в гене *PIK3CA* было проведено только у 22 (2,4%) пациенток, у 10 из 22 обследованных пациенток были выявлены мутации в гене *PIK3CA*. Большинство *PIK3CA*-положительных пациенток имели ранее диагностированное заболевание со множественными метастазами и вторичную резистентность к ГТ. Из 596 пациенток с доступными данными по резистентности 32,9% пациенток были чувствительными к ГТ, 17,3% пациенток были первично резистентны, 49,8% пациенток имели вторичную резистентность. У остальных 336 (36,1%) пациенток данные по резистентности отсутствовали. 53,0% пациенток моложе 65 лет имели вторичную резистентность к ГТ, среди пациенток старше 65 лет доля вторичной резистентности составила 40,15%. Данные о летальном исходе зарегистрированы в медицинской документации у 2 (0,2%) пациенток, что могло быть обусловлено коротким минимальным периодом наблюдения после индексного события.

Фармакотерапия основного заболевания

Лечение метастатической болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества и увеличение продолжительности жизни. В клинических рекомендациях, официально принятых Минздравом России (2020) в качестве возможных вариантов терапии ранних линий РМЖ приводятся как гормональные монорежимы (антиэстрогены тамоксифен, торемифен, фулвестрант, ингибиторы ароматазы [ИА] третьего поколения анастрозол, летрозол, эксеместан), так и их комбинации с ингибиторами протеинкиназ 4 и 6 (CDK4/6) (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) [6]. За период наблюдения (с момента самой ранней доступной информации о пациенте с РМЖ в ЭМК до 30 июня 2021 года) 353 (37,9%) пациентки получили только одну линию фармакотерапии, 269 (28,9%) пациенток – две линии, 139 (14,9%) пациенток – 3 линии, 81 (8,7%) пациентка – 4 линии. Пять и более линий терапии получили менее 5% пациенток. 60,5, 32,6 и 18,2% пациенток полностью завершили первую, вторую и третью линии терапии соответственно. Медианы продолжительности терапии от первой до пятой линий находились в пределах 4,2–6,0 месяца; продолжительность последующих линий снижалась (табл. 3). Причинами досрочного завершения линии терапии, кроме прогрессирования заболевания, могли быть неприемлемая токсичность, изменение режима терапии по другим причинам, потеря пациента из наблюдения или отсутствие данных в медицинской документации. В связи с этим результаты анализа продолжительности линий терапии невозможно использовать как основу для оценки выживаемости без прогрессирования и делать предположения об эффективности лечения.

В соответствии с гормонположительным статусом основного заболевания, от 53,1 до 64,7% пациенток получали ГТ в качестве монорежима либо в комбинации с ХТ или ТТ. В качестве монорежима ГТ применялась у 47,0, 46,7 и 42,4% пациенток в первых трех линиях соответственно; в последующих линиях 40,7% пациенток

Таблица 3
Продолжительность каждой линии терапии

Линия	Количество пациенток, n (%)	Медиана (min–max), мес.	Средняя продолжительность лечения ± СО, мес	95% ДИ
1	828 (88,84%)	5,8 (0,0–110,8)	10,22 ± 12,30	9,38–11,05
2	525 (56,33%)	6,0 (0,0–119,7)	10,95 ± 14,40	9,73–12,17
3	277 (29,72%)	5,5 (0,0–83,8)	8,50 ± 9,50	7,39–9,61
4	156 (16,74%)	4,2 (0,1–35,7)	6,72 ± 6,50	5,70–7,74
5	79 (8,48%)	4,9 (0,4–70,7)	7,19 ± 9,10	5,18–9,19
6	44 (4,72%)	3,8 (0,1–83,4)	8,14 ± 16,90	3,16–13,12
7	24 (2,58%)	4,2 (0,2–19,8)	5,21 ± 4,60	3,36–7,06
8	13 (1,39%)	2,9 (0,9–8,1)	3,62 ± 2,50	2,25–4,98
9	8 (0,86%)	2,5 (1,6–19,2)	5,77 ± 6,40	1,31–10,23
10	5 (0,54%)	3,0 (0,5–10,9)	4,68 ± 4,00	1,14–8,22
11	1 (0,11%)	3,0 (3,0–3,0)	3,02 ± NA	NA
Продолжительность каждой линии терапии для завершенных линий				
1	564 (60,52%)	5,2 (0,0–110,8)	9,87 ± 13,10	8,78–10,90
2	304 (32,62%)	5,2 (0,2–119,7)	11,57 ± 17,20	9,65–13,50
3	170 (18,24%)	6,1 (0,3–38,8)	9,11 ± 8,50	7,83–10,40

Примечание: СО – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4
Виды терапии РМЖ по линиям и комбинациям

Линия	Тип терапии [#]		Тип терапии по комбинации ^{##}	
1	n = 932		n = 932	
	ГТ	520 (55,8%)	ГТ (монорежим)	438 (47,0%)
	ХТ	412 (44,2%)	ХТ	408 (43,8%)
			ГТ + ПТ	80 (8,6%)
2	n = 572		n = 572	
	ГТ	348 (60,8%)	ГТ (монорежим)	267 (46,7%)
	ХТ	224 (39,2%)	ХТ	218 (38,1%)
			ГТ + ПТ	78 (13,6%)
		ПТ	6 (1,1%)	
3	n = 307		n = 307	
	ГТ	163 (53,1%)	ГТ (монорежим)	130 (42,4%)
	ХТ	144 (46,9%)	ХТ	139 (45,3%)
			ГТ + ПТ	31 (10,1%)
4	n = 167		n = 167	
	ГТ	117 (70,1%)	ГТ (монорежим)	68 (40,7%)
	ХТ	108 (64,7%)	ХТ	117 (70,1%)
	ПТ	59 (35,3%)	ГТ + ПТ	55 (32,9%)
		ПТ	2 (1,2%)	
		ПТ + ХТ	4 (2,4%)	

Примечание: [#] – в монорежиме и любых комбинациях; ^{##} – указаны данные для групп с частотой более 1%.

продолжили получать данный вид лечения (табл. 4). Терапия первой линии наиболее часто включала монорежимы антиэстрогенов (22,8%) и ИА (20,9%). Второй после ГТ по частоте назначения была ХТ: в монорежиме на первых трех линиях ХТ получали 43,8, 38,1 и 45,3% пациенток соответственно, а 70,1% пациенток продолжали ХТ на четвертой и последующих линиях.

ХТ была представлена монорежимами таксанов (11,7%) и аналогов пиримидина (капецитабин) (4,4%). Среди комбинированных схем самыми распространенными являлись комбинированная ХТ и ГТ + ПТ: доксорубин + циклофосфамид (14,3%), ИА + ингибиторы CDK4/6 (5,2%). Реже назначались комбинации антиэстрогены + ингибиторы CDK4/6 (3,5%) и соединения платины + таксаны (2,9%). На второй и последующих линиях ГТ в монорежиме оставалась наиболее часто назначаемой, но с каждой линией увеличивался удельный вес ХТ, преимущественно за счет таксанов и аналогов пиримидина. На второй и третьей линиях большинство пациенток продолжали получать монотерапию антиэстрогенами (24,1 и 24,8% соответственно), ИА (18,1 и 13,4% соответственно) и таксанами (17,7 и 16,0% соответственно). Частота применения монотерапии аналогами пиримидина увеличивалась от 8,3% на второй линии до 20,4% пациенток на четвертой и последующих линиях. Из комбинированных схем на второй линии наиболее часто применялись ингибиторы CDK4/5 с фулвестрантом (8,6%) и ИА (5,1%). Менее 3% пациенток получали соединения платины + таксаны (1,9%), аналоги гонадотропин-рилизинг гормона + ИА (1,1%) и другие виды терапии.

На четвертой и последующих линиях чаще, чем на предыдущих, назначались ХТ в монорежимах (таксаны,

аналоги пиримидина), а также комбинации ГТ с таргетными препаратами (ингибиторы CDK4/6 в комбинации с ИА/фулвестрантом). Практически не применялись антрациклин-содержащие схемы.

На первой и второй линиях большинство пациенток получали анастрозол (17,9 и 16,6% соответственно); медианы продолжительности терапии составили 11,1 и 17,9 месяца соответственно. Второй по частоте применения на первой линии была комбинация доксорубин + циклофосфамид (13,8%), на второй линии – паклитаксел (13,9%). Третьим по распространенности режимом была монотерапия фулвестрантом (9,5 и 13,1 на первой и второй линиях соответственно). Тамоксифен получали 8,8 и 7,0% пациенток на первой и второй линиях соответственно.

На третьей, четвертой и выше линиях большинство пациенток получали фулвестрант (18,4 и 23,6% соответственно). От 5 до 10% пациенток на второй и последующих линиях получали фулвестрант в комбинации с рибоциклибом или палбоциклибом. Вторым по частоте назначений препаратом на третьей линии был анастрозол (10,5%), на четвертой и последующих линиях – паклитаксел и эрибулин (по 16,6%). На четвертой линии возрастала частота применения ХТ, преимущественно капецитабина и доцетаксела (15,9 и 12,1% соответственно).

При оценке фармакотерапии в подгруппе пациенток старше 65 лет было показано, что пожилые пациентки почти в 2 раза реже получали ХТ в монорежиме на первой линии по сравнению с более молодыми пациентками (50,1% против 27,7%). На второй линии больше пожилых пациенток получали ХТ (31,3%), различия с пациентками моложе 65 лет на третьей и последующих линиях отсутствовали. Кроме того, в возрастной подгруппе старше 65 лет крайне редко назначались препараты платины, антрациклин-содержащие комбинации, циклофосфамид. Пациентки с заболеванием *de novo* в 3 раза чаще, чем пациентки с рецидивом заболевания, получали комбинацию антрациклины + циклофосфамид на первой и третьей линиях терапии. У пациенток с первичной и вторичной резистентностью к ГТ чаще, чем у чувствительных пациенток, проводилась монотерапия таксанами или аналогами пиримидина.

Обсуждение

В основе методологии настоящего исследования лежало формирование анонимизированной интегрированной базы данных пациенток с метастатическим РМЖ с помощью технологий ИИ. Этот подход является важным источником данных для изучения результатов оказания медицинской помощи в условиях РМП вне интервенции. Преимуществами данного проекта являются: большая выборка пациенток с различными клинико-anamnestическими особенностями, возможность использования полученных данных для планирования дальнейших оценок эффективности терапии в РМП, а также генерализуемость данных для Российской Федерации. Данный проект представляет собой пилотное для Российской Федерации исследование, поэтому при его выполнении происходила отработка методологии и оценка ограничений. Среди ограничений следует отметить ретроспективный несравнительный характер исследования, вероятность информационной систематической ошибки (information bias)

при автоматизированном формировании интегрированной базы данных. Кроме того, нельзя исключить вероятность ошибок в записях медицинских карт, неполноты данных, отсутствия фактического приема назначенной терапии и (или) ее изменений в динамике (прерывания, отмены и т. д.).

Результаты проведенного исследования позволяют отследить сформировавшиеся в последние годы тренды в лечении пациенток с мРМЖ, хотя обнаруживаются отличия от российских и зарубежных наблюдательных программ. Так, например, в опубликованных результатах конференции RUSSCO «Пак молочной железы» [12] при сравнении периодов 2014–2017 и 2018–2021 годов указывается на тенденцию к снижению частоты назначения моно-ГТ на ранних линиях: с 85,9 до 40,5% на первой линии и с 72,8 до 25,7% на второй линии. По мнению авторов, этот тренд может быть связан с регистрацией и внедрением в практику ингибиторов CDK4/6 [12]. По данным немецкого наблюдательного регистра OPAL (NCT03417115) [13], доля пациентов, получавших моно-ГТ на первой линии в 2018–2020 годах, была существенно ниже, чем в российских наблюдательных программах: 19% в 2018-м, 18% в 2019-м, и всего 11% в I квартале 2020 года [13]. Анализ фармакотерапии в нашем исследовании демонстрирует высокую частоту применения ГТ в монорежиме на ранних линиях (47,0, 46,7 и 42,4% на первой, второй и третьей линиях соответственно). Также следует отметить большие доли пациентов, получавших ХТ на первых двух линиях (43,8 и 38,1% пациентов соответственно) [12]. По данным OPAL, доли пациентов, получавших ХТ на первых трех линиях, были существенно ниже: 20, 16 и 13% в 2018, 2019 и 2020 году соответственно [13].

Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям [7, 9–11], комбинация ингибиторов CDK4/6 с ИА или фулвестрантом является предпочтительной опцией первой и второй линий лечения, учитывая значимый выигрыш в безрецидивной выживаемости и приемлемый профиль токсичности. По результатам проведенного исследования можно отметить достаточно низкую частоту применения ингибиторов CDK4/6 (9,0, 14,8 и 10,8% на первых трех линиях соответственно) в рутинной клинической практике в России. Для сравнения, по данным регистра OPAL, в Германии с 2018 по 2020 год частота применения ингибиторов CDK4/6 на первой линии терапии составляла от 62% до 76% [13]. Факторами, влияющими на выбор терапии в пользу ХТ против ингибиторов CDK4/6, были более молодой возраст, потребность в достижении быстрой ремиссии и наличие висцеральных метастазов. Пожилым и ослабленным пациентам чаще назначали ГТ вместо ингибиторов CDK4/6 [13]. Остается неоднозначным вопрос о причинах слабого внедрения ингибиторов CDK4/6 в рутинную клиническую практику в России.

Результаты проведенного исследования показали, что на этапе диагностики недостаточно широко внедрено тестирование на биомаркеры, в частности индекса пролиферативной активности Ki-67 и мутации в генах *PIK3CA*. Последнее является ключевым для прогнозирования течения заболевания и решения вопроса о назначении аллелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациентов с резистентностью к ГТ. Частота встречаемости мутаций гена *PIK3CA*, по мировым данным, составляет 40,5% у па-

циентов, в России – от 30,0 до 37,0% [13]. По результатам нашего исследования только 2,4% пациентов был выполнен тест на мутации гена *PIK3CA*. Аллелисиб является рекомендуемой терапевтической опцией при прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами CDK4/6 у пациентов с мутацией *PIK3CA*. Механизм действия аллелисиба заключается в селективном ингибировании киназы PI3K – одного из ключевых белков сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR. Эверолимус – препарат, который действует на другой ключевой белок этого сигнального пути (mTOR) [12]. В проведенном исследовании 1,44 и 6,37% пациентов получали комбинацию эверолимус + эксеместан на третьей и четвертой и выше линиях соответственно, но не зарегистрировано случаев назначения аллелисиба.

Демографические и другие характеристики пациентов в настоящем исследовании существенно не отличаются от таковых в других наблюдательных исследованиях, проведенных в Российской Федерации и за рубежом. По данным литературы, пациенты с мРМЖ, как правило, имеют медиану возраста в пределах 55–60 лет [12, 14–16], что согласуется с полученными результатами (медиана 59 лет). Основные представители популяции – предлеченные пациенты с рецидивом заболевания (по данным литературы, от 60 до 87%), на долю первично-метастатического процесса приходится меньшая часть [12, 14, 16]. Реже встречаются альтернативные варианты, например в исследовании S. Mougalian [17] по изучению эффективности эрибулина у пациентов с мРМЖ с прогрессированием после терапии ингибиторами CDK4/6 63,5% пациентов в популяции были с впервые выявленным метастатическим статусом [17]. Основными локализациями метастатического процесса являются кости, печень и множественные метастазы, встречающиеся более чем у половины пациентов. Метастазы в ЦНС выявляются реже всего (3,4–11,0% случаев) [12, 14–18]. По литературным данным, большая часть популяции с мРМЖ – это, как правило, женщины в постменопаузе (более 70%) [14, 16]. Соотнести эти данные с результатами проведенного исследования сложно, поскольку для 64,8% пациентов эта информация не получена.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что основными видами фармакотерапии в рутинной клинической практике на первых трех линиях остаются ГТ и ХТ с приблизительно равным распределением. Дизайн настоящего исследования не позволяет проанализировать причины, по которым выбор терапии для конкретного пациента был сделан в пользу ХТ.

Ограниченность методологии данного исследования заключается в его ретроспективном несравнительном характере, возможной недостаточной полноте данных для отдельных параметров в ЭМК пациентов, а также относительно небольшом сроке ретроспективного наблюдения. Для получения более полных и унифицированных данных и их соответствующего анализа можно предусмотреть в ЭМК дополнительные поля, например причины досрочного завершения линии терапии, ответ на терапию, продолжительность периода до прогрессирования заболевания. Как упоминалось выше, при досрочном завершении терапии по иным причинам, кроме про-

грессирования заболевания, невозможно использовать результаты анализа продолжительности линий для оценки выживаемости до прогрессирования и, следовательно, делать предположения об эффективности лечения.

При интерпретации и генерализации / обобщении результатов данного ретроспективного исследования необходимо учитывать возможность систематической ошибки.

Заключение

Проведенное исследование является первым опытом применения технологий ИИ в целях ретроспективного анализа данных пациентов с РМЖ в рутинной практике. Исследование продемонстрировало, что в России в рутинной клинической практике – все еще большая частота применения монорежимов ГТ и химиотерапии в первых линиях. Ингибиторы CDK4/6 использовались в 9,0, 14,8% и 10,8% в первых трех линиях соответственно. Полученные данные могут быть использованы для планирования дальнейших оценок эффективности терапии пациенток с HR+ HER2– мРМЖ в рутинной клинической практике.

Список литературы / References

1. Karekar S.R., Vazifdar A.K. Current status of clinical research using artificial intelligence techniques: A registry-based audit. *Perspect Clin Res.* 2021 Jan-Mar; 12 (1): 48–52. DOI: 10.4103/picr.PICR_25_20.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. ил. 239 с.
Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: MNI OI im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMTs Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2022. il. 239 p.
3. Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J. et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 5, 66 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
4. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. Решение № 79.

Сведения об авторах

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., зав. отделом противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: rkodrb@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995
Фатыхов Руслан Ильгизарович, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии². E-mail: f_ruslan_j@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7322-8853
Гладков Олег Александрович, д.м.н., онколог, директор³. E-mail: gladkovoaa@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1367-2079
Дворкин Михаил Владимирович, зав. хирургическим отделением⁴. E-mail: mvdvorkin@gmail.com
Соловьева Екатерина Петровна, к.м.н., врач-онколог⁵. E-mail: solovyeva_ek@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1224-8105
Чепоров Сергей Валентинович, к.м.н., зав. отделением⁶. E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-2776-4994
Лолейт Алексей Сергеевич, зам. ген. директора по стратегии и развитию⁷. E-mail: a_loleit@pm.me. ORCID: 0000-0001-8328-9839
Рузавина Елена Игоревна, менеджер по локальным исследованиям⁸. E-mail: elena.ruzavina@novartis.com. ORCID: 0000-0001-6265-0509

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

³ООО «Эвимед», г. Челябинск

⁴БУЗ «Клинический онкологический диспансер» Омской области, г. Омск

⁵БУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск

⁶БУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль

⁷ООО «Дата Матрикс», Санкт-Петербург

⁸ООО «Новартис Фармс», Москва

Автор для переписки: Чепоров Сергей Валентинович.
E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru

Для цитирования: Султанбаев А.В., Фатыхов Р.И., Гладков О.А., Дворкин М.В., Соловьева Е.П., Чепоров С.В., Лолейт А.С., Рузавина Е.И. Режимы фармакотерапии пациенток с гормонозависимым (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2–) метастатическим раком молочной железы в рутинной клинической практике (результаты неинтервенционного ретроспективного исследования). *Медицинский алфавит.* 2022; (31): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-7-14>.

- Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union. Approved by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 Decision No. 79.
5. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J 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.
 6. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).
Tyulyandin S.A., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Malignant tumors: practical guidelines RUSSCO #3s2, 2021 (Volume 11)*.
 7. Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак молочной железы: практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).
Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Mammary cancer.* 2021. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/236> Дата последнего доступа 01.10.2022.
 8. Стенина М.Б., Фролова М.А., Жукова Л.Г. Ведение пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы: данные рандомизированных исследований и клинической практики. *Современная онкология.* 2022; 24 (1): 24–29.
 9. Stenina M.B., Frolova M.A., Zhukova L.G. Management of patients with hormone-dependent HER2-negative metastatic breast cancer: data from randomized trials and clinical practice. *Modern Oncology.* 2022; 24 (1): 24–29.
 10. Welt A, Thill M, Sticker E et al. What affects the choice of first-line treatment for hormone-receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer? Data from the German research platform OPAL. *Anal Oncol.* 31 (4): 2020.
 11. Соколова Т.Н. с соавт. Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями PIK3CA у российских больных: наблюдательное исследование. *Современная онкология.* 2022; 24 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435.
Sokolova T.N. et al. Clinical and morphological features of breast tumors with PIK3CA mutations in Russian patients: an observational study. *Modern Oncology.* 2022; 24 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435.
 12. Rajadurai P. et al. PIK3CA Registry: A Noninterventional, Descriptive, Retrospective Cohort Study of PIK3CA Mutations in Patients with Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2–) Advanced Breast Cancer (ABC). Presented at SABC2021. P5–13–25.
 13. Baselga J. et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 520–529. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653.
 14. Поддубная И.В., Колядина И.В., Калашников Н.Д. и др. Популяционный «портрет» рака молочной железы в России: анализ данных российского регистра. *Современная онкология.* 2015; 1: 25–29.
Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V., Kalashnikov N.D. et al. Population 'portrait' of breast cancer in Russia: analysis of Russian registry data. *modern oncology.* 2015; 1: 25–29.
 15. Darlix A., Louvel G., Fraisse J., Jacot W., Brain E., Debled M. et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br. J. Cancer* 121, 991–1000 (2019). <https://doi.org/10.1093/ncneonc/naaa285>

Статья поступила: 07.11.22

Получена после рецензирования: 10.11.22

Принята в печать: 14.11.22

About authors

Sultanbaev Aleksandr V., PhD Med, head of Dept of Anticancer Drug Therapy¹. E-mail: rkodrb@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995
Fatykhov Ruslan I., assistant at Dept of General Surgery². E-mail: f_ruslan_j@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7322-8853
Gladkov Oleg A., DM Sci (habil) oncologist, director³. E-mail: gladkovoaa@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1367-2079
Dvorkin Mikhail V., head of Surgical Dept⁴. E-mail: mvdvorkin@gmail.com

Solovieva Ekaterina P., PhD Med, oncologist⁵. E-mail: solovyeva_ek@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1224-8105

Cheporov Sergey V., PhD Med, head of Dept⁶. E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-2776-4994

Loleit Alexey S., deputy CEO of strategy and development⁷. E-mail: a_loleit@pm.me. ORCID: 0000-0001-8328-9839

Ruzavina Elena I., real world evidence manager⁸. E-mail: elena.ruzavina@novartis.com. ORCID: 0000-0001-6265-0509

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Bashkortostan, Russia

²Scientific Research Institute of Emergency Medicine n.a. N.V. Sklifosovskiy, Moscow, Russia

³Evimed Co., Chelyabinsk, Russia

⁴Clinical Oncological Dispensary of the Omsk Region, Omsk, Russia

⁵Arkhangelsk Clinical Oncology Centre, Arkhangelsk, Russia

⁶Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia

⁷Data Matrix Co., Saint Petersburg, Russia

⁸Novartis Pharma Co., Moscow, Russia

Corresponding author: Cheporov Sergey V. E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru

For citation: Sultanbayev A.V., Fatykhov R.I., Gladkov O.A., Dvorkin M.V., Solovieva E.P., Cheporov S.V., Loleit A.S., Ruzavina E.I. Pharmacotherapy regimens for patients with hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor 2 negative (HER2–) metastatic breast cancer in routine clinical practice (results of non-interventional retrospective study). *Medical alphabet.* 2022; (31): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-7-14>.

