Український радіологічний та онкологічний журнал. 2026. Т. 34. № 2. С. 256–268
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2026;34(2):256–268

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2026.256-268
УДК: 618.19-006.04-033.2-085.277-035/-036.17-078:577.21

CC BY
OPEN ACCESS

Повторне призначення або перехід на інші інгібітори CDK4/6 при метастатичному HR+/HER2– раку грудної залози після прогресування захворювання

Дудніченко О.С.[1,2], https://orcid.org/0000-0001-8626-8435, e-mail: os.dudnichenko@knmu.edu.ua
Хільчевський Б.С.[1], https://orcid.org/0009-0003-6420-6091, e-mail: hbs2466@gmail.com
Лихман В.М.[3], https://orcid.org/0000-0002-5339-6403, e-mail: prof.lykhman@gmail.com
Касьянова А.В.[1,2], https://orcid.org/0009-0005-7550-9631, e-mail: kasianova.md@gmail.com

[1]Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
[2]Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України», Харків, Україна
[3]Комунальне некомерційне підприємство «Обласний центр онкології», Харків, Україна

Rechallenge or switching to other CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2–metastatic breast cancer after progression

Dudnichenko O.S.[1,2], https://orcid.org/0000-0001-8626-8435, e-mail: os.dudnichenko@knmu.edu.ua
Khilchevskyi B.S.[1], https://orcid.org/0009-0003-6420-6091, e-mail: hbs2466@gmail.com
Lykhman V.M.[3], https://orcid.org/0000-0002-5339-6403, e-mail: prof.lykhman@gmail.com
Kasianova A.V.[1,2], https://orcid.org/0009-0005-7550-9631, e-mail: kasianova.md@gmail.com

[1]Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
[2]State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
[3]Communal Non-Profit Enterprise «Regional Center of Oncology», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

метастатичний рак грудної залози, інгібітори циклінзалежних кіназ, таргетна терапія, резистентність до лікування, молекулярно-генетичне профілювання.

Для кореспонденції:

Дудніченко Олександр Сергійович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра онкології, променевої терапії, онкохірургії та паліативної допомоги;
пров. Ігоря Остаповича, буд. 1, м. Харків, Україна, 61103;
e-mail: os.dudnichenko@knmu.edu.ua

© *Дудніченко О.С., Хільчевський Б.С., Лихман В.М., Касьянова А.В., 2026*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Після прогресування на комбінації ендокринної терапії з палбоциклібом у пацієнток із гормонорецептор-позитивним, негативним щодо рецептора епідермального фактора росту людини другого типу метастатичним раком грудної залози виникає практичне питання подальшого лікування: чи доцільно повторно застосовувати той самий інгібітор циклінзалежних кіназ із заміною ендокринного партнера, чи раціональніше перейти на інший препарат цього класу або обмежитися лише наступною лінією ендокринної терапії.
Мета роботи – оцінити клінічну доцільність повторного застосування палбоциклібу та стратегії зміни інгібітора циклінзалежних кіназ після прогресування на палбоциклібі при метастатичному раку грудної залози.
Матеріали та методи. Проведено наративний огляд літератури. Пошук джерел здійснювався у базах даних PubMed/MEDLINE, Scopus і ClinicalTrials.gov за останні сім років (2020–2026); додатковий пошук настанов, конгресних матеріалів і нормативних документів проводився за допомогою Google Scholar. До аналізу включали рандомізовані клінічні дослідження, метааналізи, огляди та актуальні клінічні настанови, присвячені лікуванню після прогресування на палбоциклібі.
Результати. Аналіз показав, що продовження терапії тим самим інгібітором (зокрема палбоциклібом) зі зміною базової гормональної терапії не призводить до статистично значущого покращення виживаності без прогресування, що вказує на формування стійкої крос-резистентності та робить таку тактику клінічно невиправданою. Натомість перехід на інший інгібітор циклінзалежних кіназ, насамперед на абемациклібо або рибоциклібо, асоціюється зі стабільнішим контролем захворювання та більш сприятливим співвідношенням очікуваної користі й ризику. Додатково встановлено, що терапевтичний вибір після прогресування дедалі більше визначається молекулярним профілем пухлини, оскільки зміни сигнальних шляхів рецептора естрогену, фосфатидилінозитол-3-кіназного каскаду та втрата функції супресорних регуляторів можуть впливати на чутливість

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

до подальшої ендокринної та таргетної терапії, що вимагає залучення новітніх селективних деградаторів рецепторів естрогену або таргетних інгібіторів.
Висновки. Після прогресування на палбоциклібі перевагу слід надавати не рутинному рechеленджу тим самим препаратом, а індивідуалізованій стратегії зі зміною інгібітора циклінзалежних кіназ і урахуванням молекулярних особливостей пухлини.

Для цитування:

Дудніченко О.С., Хільчевський Б.С., Лихман В.М., Касьянова А.В. Повторне призначення або перехід на інші інгібітори CDK4/6 при метастатичному HR+/HER2- раку грудної залози після прогресування захворювання. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2026. Т. 34. № 2. С. 256–268. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2026.256-268

Key words:

metastatic breast cancer, cyclin-dependent kinase inhibitors, targeted therapy, treatment resistance, molecular genetic profiling.

For correspondence:

Dudnichenko Oleksandr Serhiiovych
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Oncology, Radiation Therapy, Oncosurgery and Palliative Care;
1 Ihoria Ostapovycha Lane, Kharkiv, Ukraine, 61103;
e-mail: os.dudnichenko@knmu.edu.ua

© *Dudnichenko O.S., Khilchevskyi B.S., Lykhman V.M., Kasianova A.V., 2026*

ABSTRACT

Background. After progression on endocrine therapy combined with palbociclib in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer, a practical question arises regarding subsequent treatment: whether it is appropriate to reuse the same cyclin-dependent kinase inhibitor with a change in the endocrine partner, whether it is more rational to switch to another agent in this class, or whether to proceed only with the next line of endocrine therapy.
Purpose – to assess the clinical appropriateness of palbociclib rechallenge and the strategy of switching cyclin-dependent kinase inhibitors after progression on palbociclib in metastatic breast cancer.
Materials and Methods. A narrative literature review was performed. Sources were searched in PubMed/MEDLINE, Scopus, and ClinicalTrials.gov over the last seven years (2020–2026); supplementary searches for guidelines, congress materials, and regulatory documents were performed using Google Scholar. The analysis included randomized clinical trials, meta-analyses, reviews, and current clinical guidelines addressing treatment after progression on palbociclib.
Results. The analysis showed that continuing therapy with the same inhibitor, particularly palbociclib, while changing the underlying endocrine therapy does not lead to a statistically significant improvement in progression-free survival, indicating the development of stable cross-resistance and making this approach clinically unjustified. In contrast, switching to another cyclin-dependent kinase inhibitor, primarily abemaciclib or ribociclib, is associated with more stable disease control and a more favorable balance between expected benefit and risk. It was additionally established that treatment selection after progression is increasingly determined by the molecular tumor profile, because alterations in estrogen receptor signaling, the phosphatidylinositol 3-kinase cascade, and loss of function of suppressor regulators may affect sensitivity to subsequent endocrine and targeted therapy, requiring the use of newer selective estrogen receptor degraders or targeted inhibitors.
Conclusions. After progression on palbociclib, preference should be given not to routine rechallenge with the same drug, but to an individualized strategy involving a change of cyclin-dependent kinase inhibitor and consideration of the molecular characteristics of the tumor.

For citation:

Dudnichenko OS, Khilchevskyi BS, Lykhman VM, Kasianova AV. Rechallenge or switching to other CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- metastatic breast cancer after progression. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2026;34(2):256–268. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2026.256-268

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ **LIST OF ABBREVIATIONS**

Скорочення Abbreviation	Українська Ukrainian	Англійська English
ASCO	Американське товариство клінічної онкології	American Society of Clinical Oncology
BICR	сліпий незалежний центральний огляд	Blinded Independent Central Review
CDK4/6	циклінзалежні кінази 4 та 6	Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6
ESMO	Європейське товариство медичної онкології	European Society for Medical Oncology
ESR1	ген рецептора естрогену 1	Estrogen Receptor 1 gene
FGFR	рецептори факторів росту фібробластів	Fibroblast Growth Factor Receptors

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Скорочення Abbreviation	Українська Ukrainian	Англійська English
HER2–	негативний статус рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 negative status
HR	відносний ризик	Hazard Ratio
HR+	гормонорецептор-позитивний статус	Hormone Receptor positive status
NCCN	Національна загальна онкологічна мережа	National Comprehensive Cancer Network
PIK3CA	каталітична субодиниця альфа фосфатидилінозитол-3-кінази	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase Catalytic Subunit Alpha
PTEN	фосфатаза та тензиновий гомолог	Phosphatase and Tensin Homolog
SERD	селективні деградатори рецепторів естрогену	Selective Estrogen Receptor Degraders
ВБП / PFS	виживаність без прогресування	progression-free survival
ДІ / CI	довірчий інтервал	confidence interval
ЗВ / OS	загальна виживаність	overall survival
РКД / RCTs	рандомізовані клінічні дослідження	randomized clinical trials
ЧОВ / ORR	частота об'єктивної відповіді	objective response rate

ВСТУП

Рак грудної залози (РГЗ) залишається одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень у популяції, при цьому гормонозалежний, HER2-негативний (HR+/HER2–) підтип становить абсолютну більшість нових випадків інвазивного захворювання [1]. Впровадження в клінічну практику інгібіторів циклінзалежних кіназ 4 та 6 (CDK4/6) докорінно змінило парадигму лікування цієї патології. Їхня комбінація з ендокринною терапією нині є безальтернативним стандартом першої лінії лікування метастатичного процесу згідно з актуальними настановами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), Американського товариства клінічної онкології (ASCO) та Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) [1, 2].

Незважаючи на значне й достовірне покращення показників загальної виживаності (ЗВ), тривала ефективність інгібіторів CDK4/6 обмежується неминучим формуванням набутої резистентності, внаслідок чого значна частина пацієнтів стикається з прогресуванням захворювання протягом перших років лікування [3, 4, 5]. Дані клінічної практики демонструють, що монотерапія ендокринними препаратами (зокрема фулвестрантом) після розвитку рефрактерності до інгібіторів клітинного циклу має вкрай низьку ефективність, а медіана виживаності без прогресування (ВБП) часто становить менше ніж чотири місяці [6].

Додатковим клінічним викликом сьогодення є інтеграція рибоциклібу та абемациклібу в ад'ювантні схеми терапії раннього раку високого ризику. Довгострокові результати досліджень monarchE та NATALEE підтверджують стійке зниження ризику рецидиву, однак це водночас призводить до збільшення когорти пацієнтів, які стикаються з метастатичним прогресуванням уже маючи в анамнезі вплив інгібіторів CDK4/6 [7, 8].

В умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, попри значні виклики воєнного стану, триває імплементація сучасних онкологічних стандартів, що вимагає вкрай раціонального розподілу фінансових ресурсів та розширення доступу пацієнтів до молекулярно-генетичного профілювання пухлин [9, 10]. Опубліковані протягом останніх років результати ключових рандомізованих клінічних досліджень (РКД) другої

INTRODUCTION

Breast cancer remains one of the most common malignant neoplasms in the population, and the hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2–) subtype accounts for the absolute majority of new cases of invasive disease [1]. The introduction of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors into clinical practice has fundamentally changed the treatment paradigm for this disease. Their combination with endocrine therapy is now the undisputed standard of first-line treatment for metastatic disease according to current guidelines of the European Society for Medical Oncology (ESMO), the American Society of Clinical Oncology (ASCO), and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [1, 2].

Despite significant and reliable improvement in overall survival (OS), the long-term efficacy of CDK4/6 inhibitors is limited by the inevitable development of acquired resistance, as a result of which a substantial proportion of patients experience disease progression during the first years of treatment [3, 4, 5]. Clinical practice data show that endocrine monotherapy, particularly fulvestrant, after refractoriness to cell-cycle inhibitors has very low efficacy, with median progression-free survival (PFS) often less than four months [6].

An additional current clinical challenge is the integration of ribociclib and abemaciclib into adjuvant treatment regimens for high-risk early breast cancer. Long-term results of the monarchE and NATALEE studies confirm a sustained reduction in recurrence risk; however, this also increases the cohort of patients who experience metastatic progression after prior exposure to CDK4/6 inhibitors [7, 8].

In the domestic health-care system, despite the major challenges of martial law, the implementation of modern oncology standards continues, requiring highly rational allocation of financial resources and expanded patient access to molecular genetic tumor profiling [9, 10]. Results of key randomized clinical trials (RCTs) in the second-line setting published in recent years (PALMIRA, PACE, MAINTAIN, postMONARCH) demonstrate divergent outcomes of strategies involving continuation (rechallenge) or switching of CDK4/6 inhibitors [11, 12, 13, 14]. This creates an urgent need for their critical

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

лінії (PALMIRA, PACE, MAINTAIN, postMONARCH) демонструють різноспрямовані наслідки стратегій продовження (rechallenge) або зміни (switch) інгібіторів CDK4/6 [11, 12, 13, 14]. Це формує нагальну потребу в їхньому критичному синтезі для оптимізації алгоритмів прийняття рішень у рутинній клінічній практиці.

Мета роботи – провести комплексну оцінку терапевтичних стратегій при HR+/HER2– метастатичному раку грудної залози після прогресування на інгібіторах CDK4/6 шляхом вирішення таких завдань:

1. Оцінити клінічну доцільність рутинного продовження застосування палбоциклібу (речелендж) зі зміною ендокринного партнера після прогресування на терапії першої лінії.

2. Проаналізувати клінічну ефективність стратегії зміни інгібітора CDK4/6 (перехід на абемациклiб або рибоцикліб) для відновлення контролю над захворюванням.

3. Дослідити потенціал новітніх терапевтичних комбінацій, зокрема пероральних SERD (імлунестрант) з абемациклібом, як нового стандарту другої лінії терапії.

4. Визначити роль рутинного молекулярно-генетичного профілювання пухлини в ідентифікації таргетних мішеней (PIK3CA, ESR1, PTEN) для вибору оптимального алгоритму лікування.

synthesis to optimize decision-making algorithms in routine clinical practice.

Objective – to conduct a comprehensive assessment of therapeutic strategies for HR+/HER2- metastatic breast cancer after progression on CDK4/6 inhibitors by addressing the following objectives:

1. To evaluate the clinical appropriateness of routine continuation of palbociclib (rechallenge) with a change in the endocrine partner after progression on first-line therapy.

2. To analyze the clinical efficacy of the strategy of switching CDK4/6 inhibitors (transition to abemaciclib or ribociclib) to restore disease control.

3. To investigate the potential of novel therapeutic combinations, particularly oral SERDs (imlunestrant) with abemaciclib, as a new standard of second-line therapy.

4. To determine the role of routine molecular genetic tumor profiling in identifying targeted markers (PIK3CA, ESR1, PTEN) for selection of the optimal treatment algorithm.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено аналітичний наративний огляд актуальної наукової літератури, що синтезує дані рандомізованих клінічних досліджень (РКД), метааналізів та консенсусних клінічних настанов щодо лікування після прогресування на палбоциклібі [1, 2, 15, 20, 21, 24, 25, 26]. Пошук джерел здійснювався у базах даних PubMed/MEDLINE, Scopus і ClinicalTrials.gov; додатковий пошук настанов, конгресних матеріалів і нормативних документів проводився за допомогою Google Scholar. Хронологічні межі пошуку охоплювали період із січня 2020 р. по лютий 2026 р. Для ідентифікації публікацій використовувалися ключові слова та комбінації MeSH-термінів англійською мовою: «metastatic breast cancer», «hormone receptor-positive», «CDK4/6 inhibitors», «acquired resistance», «treatment sequencing», «rechallenge», «abemaciclib», «ribociclib», «palbociclib», «ESR1», «PIK3CA».

До аналізу включалися повнотекстові англомовні статті у рецензованих виданнях, які фокусувалися на таких тематичних кластерах: продовження палбоциклібу з іншим ендокринним партнером, зміна інгібітора циклінзалежних кіназ у межах класу, молекулярні механізми резистентності та нові ендокринно-таргетні комбінації. Пріоритет надавався даним ключових клінічних випробувань фази II та III (PALMIRA, PACE, MAINTAIN, postMONARCH, EMBER-3, CAPItello-291, EMERALD) та масштабним систематичним узагальненням (REIGNITE) [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

З огляду на гетерогенність дизайнів включених досліджень (відмінності у лініях попередньої терапії, комбінаціях ендокринних партнерів та молекулярних маркерах), об'єднаний статистичний розрахунок даних авторами огляду не проводився. Отриманий матеріал синтезовано у форматі якісного наративного аналізу. Оцінка ефективності терапевтичних стратегій ґрунтувалася на об'єктивних клінічних метриках

MATERIALS AND METHODS

An analytical narrative review of current scientific literature was performed, synthesizing data from randomized clinical trials (RCTs), meta-analyses, and consensus clinical guidelines on treatment after progression on palbociclib [1, 2, 15, 20, 21, 24, 25, 26]. Sources were searched in PubMed/MEDLINE, Scopus, and ClinicalTrials.gov; supplementary searches for guidelines, congress materials, and regulatory documents were performed using Google Scholar. The chronological search limits covered the period from January 2020 to February 2026.

To identify publications, keywords and combinations of MeSH terms in English were used: «metastatic breast cancer», «hormone receptor-positive», «CDK4/6 inhibitors», «acquired resistance», «treatment sequencing», «rechallenge», «abemaciclib», «ribociclib», «palbociclib», «ESR1», «PIK3CA».

Full-text English-language articles in peer-reviewed journals were included in the analysis if they focused on the following thematic clusters: continuation of palbociclib with another endocrine partner, switching cyclin-dependent kinase inhibitors within the class, molecular mechanisms of resistance, and new endocrine-targeted combinations. Priority was given to data from key phase II and III clinical trials (PALMIRA, PACE, MAINTAIN, postMONARCH, EMBER-3, CAPItello-291, EMERALD) and large-scale systematic syntheses (REIGNITE) [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Given the heterogeneity of the designs of the included studies, including differences in prior treatment lines, endocrine partner combinations, and molecular markers, pooled statistical calculation of data was not performed by the review authors. The retrieved material was synthesized in the form of qualitative narrative analysis. Assessment of the efficacy of therapeutic strategies was based on objective clinical metrics

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

гій базувалася на вилучених із першоджерел об'єктивних клінічних метриках: медіані виживаності без прогресування (ВБП) та загальної виживаності (ЗВ), показниках відносного ризику (HR) із 95% довірчими інтервалами (ДІ), частоті о'єктивної відповіді (ЧОВ) та профілях токсичності (частота побічних ефектів ≥ 3 ступеня за критеріями CTCAE). Показники статистичної значущості ($p < 0,05$) наводилися виключно за даними первинного статистичного аналізу оригінальних публікацій.

extracted from primary sources: median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs), objective response rate (ORR), and toxicity profiles, including the rate of grade ≥3 adverse events according to CTCAE criteria. Statistical significance indicators ($p < 0.05$) were reported exclusively according to the primary statistical analysis of the original publications.

РЕЗУЛЬТАТИ

Оцінка стратегії продовження терапії палбоциклібом після прогресування: PALMIRA і PACE

Аналіз актуальних РКД демонструє відсутність статистично значущої користі від продовження застосування ідентичного таргетного препарату після прогресування захворювання. Найпрямішу доказову базу щодо повторного застосування палбоциклібу після прогресування формують два рандомізовані дослідження II фази: PALMIRA і PACE. У дослідженні фази II PALMIRA (n = 198) оцінювали ефективність речеленджу палбоциклібом у комбінації з ендокринною терапією порівняно з монотерапією ендокринним агентом. Аналіз не виявив достовірного покращення: медіана ВБП становила 4,9 міс. в експериментальній групі проти 3,6 міс. у контрольній (HR = 0,84; 95% ДІ: 0,66–1,07; p = 0,149) [11]. ЧОВ була низькою (4,4% проти 1,6%), а медіана ЗВ склала 28,3 проти 28,8 міс. [11]. Частота побічних ефектів ≥ 3 ступеня тяжкості сягала 47,4% у групі палбоциклібу порівняно з 10,0% у контрольній групі. У дослідженні фази II PACE (n = 220) застосування комбінації палбоциклібу та фулвестранту після попереднього прогресування на інгібіторах CDK4/6 також не призвело до покращення медіани ВБП порівняно з монотерапією фулвестрантом (4,6 міс. проти 4,8 міс.; HR = 1,11) [12].

Оцінка стратегії зміни інгібітора CDK4/6 після прогресування: MAINTAIN і postMONARCH

Перехід на інший препарат із групи інгібіторів забезпечує достовірну клінічну користь. У дослідженні фази II MAINTAIN (n = 119) додавання рибоциклібу до нової ендокринної терапії після прогресування забезпечило збільшення медіани ВБП на 2,5 міс. порівняно з плацебо [13]. У РКД фази III postMONARCH (n = 368) перехід на абемациклiб у комбінації з фулвестрантом продемонстрував достовірне покращення медіани ВБП (6,0 проти 5,3 міс.) зі зниженням ризику прогресування на 27% (HR = 0,73; 95% ДІ: 0,57–0,95; p = 0,017) [14]. ЧОВ в експериментальній групі склала 17% проти 7%. Ефект від абемациклібу зберігався незалежно від мутацій у генах ESR1 або PIK3CA [14].

Узагальнені результати ключових клінічних досліджень наведено у табл. 1.

RESULTS

Evaluation of the strategy of continuing palbociclib therapy after progression: PALMIRA and PACE

Analysis of current RCTs demonstrates no statistically significant benefit from continuing the identical targeted agent after disease progression. The most direct evidence base for rechallenge with palbociclib after progression is formed by two randomized phase II studies: PALMIRA and PACE. In the phase II PALMIRA study (n = 198), the efficacy of palbociclib rechallenge in combination with endocrine therapy was evaluated compared with endocrine-agent monotherapy. The analysis did not identify a significant improvement: median PFS was 4.9 months in the experimental group versus 3.6 months in the control group (HR = 0.84; 95% CI: 0.66–1.07; p = 0.149) [11]. ORR was low (4.4% versus 1.6%), and median OS was 28.3 versus 28.8 months [11]. The rate of grade ≥3 adverse events reached 47.4% in the palbociclib group compared with 10.0% in the control group. In the phase II PACE study (n = 220), use of the combination of palbociclib and fulvestrant after prior progression on CDK4/6 inhibitors also did not improve median PFS compared with fulvestrant monotherapy (4.6 months versus 4.8 months; HR = 1.11) [12].

Evaluation of the strategy of switching CDK4/6 inhibitors after progression: MAINTAIN and postMONARCH

Switching to another agent within the inhibitor class provides a significant clinical benefit. In the phase II MAINTAIN study (n = 119), addition of ribociclib to a new endocrine therapy after progression increased median PFS by 2.5 months compared with placebo [13]. In the phase III RCT postMONARCH (n = 368), switching to abemaciclib in combination with fulvestrant demonstrated a significant improvement in median PFS (6.0 versus 5.3 months), with a 27% reduction in the risk of progression (HR = 0.73; 95% CI: 0.57–0.95; p = 0.017) [14]. ORR in the experimental group was 17% versus 7%. The effect of abemaciclib was maintained regardless of mutations in ESR1 or PIK3CA [14].

The summarized results of the key clinical studies are presented in Table 1.

Таблиця 1. Порівняння результатів клінічних досліджень стратегій лікування після прогресування на інгібіторах CDK4/6
Table 1. Comparison of clinical trial results for post-progression strategies on CDK4/6 inhibitors*

Параметр / Parameter	PALMIRA [11]	PACE [12]	MAINTAIN [13]	postMONARCH [14]
Фаза дослідження Study phase	Фаза II / Phase II	Фаза II / Phase II	Фаза II / Phase II	Фаза III / Phase III
Стратегія Strategy	Продовження Rechallenge	Продовження Rechallenge	Перехід Switching	Перехід Switching
Тестований інгібітор Tested inhibitor	Палбоцикліб Palbociclib	Палбоцикліб Palbociclib	Рибоцикліб Ribociclib	Абемацикліб Abemaciclib
Попередній інгібітор Prior inhibitor	Палбоцикліб Palbociclib	Переважно палбоцикліб (90,9%) Mostly palbociclib (90.9%)	Різні (палбоцикліб 86,5%) Various (palbociclib 86.5%)	Палбоцикліб (59%), рибоцикліб (33%) Palbociclib (59%), ribociclib (33%)
Кількість пацієнтів Number of patients	198	220	119	368
Медіана ВБП (експ. vs контр.) Median PFS (exp. vs cont.)	4,9 vs 3,6 міс.	4,6 vs 4,8 міс.	Покращення на +2,5 міс. Improvement by +2.5 mo	6,0 vs 5,3 міс.
Відносний ризик (HR) для ВБП Hazard Ratio (HR) for PFS	0,84 (p = 0,149)	1,11 (p = 0,62)	Статистично значущий Statistically significant	0,73 (p = 0,017); BICR: 0,55

Примітки:
Пряме зіставлення показників вимагає обережності під час інтерпретації, оскільки дослідження фази II (PALMIRA, PACE, MAINTAIN) мають меншу вибірку та статистичну потужність порівняно з дослідженням фази III (postMONARCH).

Notes:
Direct comparison of outcomes requires caution during interpretation, because the phase II studies (PALMIRA, PACE, MAINTAIN) have smaller sample sizes and statistical power than the phase III study (postMONARCH).

Метааналітична оцінка ефективності секвенування

Системний метааналіз REIGNITE (n = 1184) засвідчив, що зміна інгібітора на альтернативний препарат супроводжується клінічною користю (HR = 0,61; 95% ДІ: 0,48–0,77) [15]. Найбільш виражений ефект спостерігався при переведенні пацієнтів із палбоциклібу на абемацикліб (HR = 0,52; 95% ДІ: 0,37–0,75). Клінічна перевага зберігалася у підгрупах із мутаціями PIK3CA (HR = 0,71) та ESR1 (HR = 0,66). Продовження прийому того самого препарату не показало статистично значущої переваги (HR = 0,94; 95% ДІ: 0,72–1,23) [15].

Застосування новітніх таргетних комбінацій

Після того як PALMIRA і PACE не підтвердили доцільність рутинного речеленджу палбоциклібом, а MAINTAIN і postMONARCH змістили фокус у бік switching strategy, наступний доказовий вузол логічно стосується нових ендокринно-таргетних комбінацій для популяції після попередньої експозиції до інгібіторів циклінзалежних кіназ [11, 12, 13, 14, 15, 16]. У дослідженні фази III EMBER-3 (n = 874) вивчалась ефективність селективного деградатора рецепторів естрогену (SERD) імлунестранту. У підгрупі з мутаціями ESR1 монотерапія імлунестрантом забезпечила медіану ВБП 5,5 міс. проти 3,8 міс. у контрольній групі (p < 0,001) [16]. У загальній популяції додавання абемациклібу до імлунестранту збільшило медіану ВБП до 9,4 міс. (HR = 0,57; 95% ДІ: 0,44–0,73; p < 0,001) при ЧОВ 27% [16]. Профіль токсичності комбінації включав діарею (у 86%), нудоту (49%) та нейтропенію (48%) [16, 17]. Щодо альтернативних таргетних шляхів, дослідження CAPItello-291 довело доцільність застосування капівасертибу у пацієнтів із генетичними змінами у шляху PIK3CA/AKT1/PTEN [18]. У дослідженні EMERALD монотерапія елацестрантом продемонструвала перевагу у пацієнтів із мутаціями ESR1 та попереднім впливом інгібіторів клітинного циклу [19].

Meta-analytic assessment of sequencing efficacy

The REIGNITE systematic meta-analysis (n = 1184) showed that switching to an alternative inhibitor is associated with clinical benefit (HR = 0.61; 95% CI: 0.48–0.77) [15]. The most pronounced effect was observed when patients were switched from palbociclib to abemaciclib (HR = 0.52; 95% CI: 0.37–0.75). Clinical benefit was maintained in subgroups with PIK3CA mutations (HR = 0.71) and ESR1 mutations (HR = 0.66). Continuing the same drug did not show a statistically significant advantage (HR = 0.94; 95% CI: 0.72–1.23) [15].

Use of novel targeted combinations

After PALMIRA and PACE did not confirm the appropriateness of routine palbociclib rechallenge, and MAINTAIN and postMONARCH shifted the focus toward a switching strategy, the next logical body of evidence concerns new endocrine-targeted combinations for the population after prior exposure to cyclin-dependent kinase inhibitors [11, 12, 13, 14, 15, 16]. The phase III EMBER-3 study (n = 874) evaluated the efficacy of the selective estrogen receptor degrader (SERD) imlunestrant. In the subgroup with ESR1 mutations, imlunestrant monotherapy provided a median PFS of 5.5 months versus 3.8 months in the control group (p < 0.001) [16]. In the overall population, addition of abemaciclib to imlunestrant increased median PFS to 9.4 months (HR = 0.57; 95% CI: 0.44-0.73; p < 0.001), with an ORR of 27% [16]. The toxicity profile of the combination included diarrhea (86%), nausea (49%), and neutropenia (48%) [16, 17]. Regarding alternative targeted pathways, the CAPItello-291 study confirmed the appropriateness of capivasertib in patients with genetic alterations in the PIK3CA/AKT1/PTEN pathway [18]. In the EMERALD study, elacestrant monotherapy demonstrated an advantage in patients with ESR1 mutations and prior exposure to cell-cycle inhibitors [19].

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Молекулярно-біологічний ландшафт набутої резистентності та біомаркер-орієнтоване секвенування

Аналіз літературних даних свідчить, що під селективним тиском лікування інгібіторами клітинного циклу пухлинні клітини формують складний та гетерогенний ландшафт резистентності. Ці механізми поділяються на специфічні (пов'язані з регуляцією клітинного циклу) та неспецифічні (спричинені активацією альтернативних сигнальних шляхів) [5, 25]. До ключових специфічних механізмів належать втрата функції білка ретинобластоми (Rb), ампліфікація цикліну E (CCNE1) із гіперактивацією спорідненої кінази CDK2, а також епігенетично зумовлена гіперекспресія та ампліфікація CDK6 під впливом мікроРНК і гістондеацетилаз [5, 24].

Оцінка пухлинного мікрооточення із застосуванням мультиплексної імуногістохімії, просторового цифрового профілювання білків та секвенування РНК у пацієнтів зі швидким прогресуванням демонструє виражене посилення експресії РНК-сигнатур, пов'язаних із фактором проліферації E2F. Водночас на тлі прогресування захворювання фіксується статистично значуще збільшення експресії пан-AKT протеїну та зниження сигнатури TGF-beta [23]. Серед провідних неспецифічних механізмів виділяють набуті мутації гена ESR1, гіперактивацію шляху PI3K/AKT/mTOR та активацію рецепторів FGFR [5, 24, 26].

У практичній площині молекулярно-генетичне профілювання пухлини після прогресування на палбоциклібі розглядається як ключовий інструмент стратифікації наступної лінії лікування. Наявність специфічних альтерацій модифікує клінічну відповідь як на повторну блокаду циклінзалежних кіназ, так і на застосування селективних ендокринних підходів [20, 26]. Клінічні дані підтверджують, що виявлення мутацій ESR1 є предиктором ефективності застосування пероральних селективних деградаторів рецепторів естрогену, зокрема елацестранту або імлунестранту [16, 19]. При ідентифікації альтерацій у шляху PI3K/AKT/PTEN клінічно виправданим є перехід до таргетного інгібування цих мішеней за допомогою капівасертибу чи інших споріднених агентів [18, 20].

За відсутності чітко таргетованих альтерацій (або мішеней, що потребують подальшої клінічної операціоналізації, як-от статус FGFR), найбільш обґрунтованою залишається стратегія зміни таргетного препарату в межах класу. Дані рандомізованих досліджень свідчать, що у таких пацієнтів перехід на абемациклiб або рибоциклiб забезпечує достовірну перевагу над поверненням до терапії палбоциклібом [13, 14, 15, 26]. Таким чином, вибір подальшого алгоритму лікування має базуватися не на інерційному продовженні попередньої схеми, а на логіці біомаркер-орієнтованого секвенування [24, 26].

Окремо слід враховувати, що оновлений мета-аналіз досліджень III фази при ранньому HR+/HER2– раку грудної залози підтверджує ширше впровадження інгібіторів CDK4/6 у поєднанні з ендокринною терапією на ранніх етапах лікування, що потенційно збільшуватиме частку пацієнтів із попередньою експозицією до цього класу препаратів у момент метастатичного прогресування [27].

Molecular biological landscape of acquired resistance and biomarker-oriented sequencing

Analysis of literature data indicates that, under the selective pressure of treatment with cell-cycle inhibitors, tumor cells form a complex and heterogeneous landscape of resistance. These mechanisms are divided into specific mechanisms related to cell-cycle regulation and nonspecific mechanisms caused by activation of alternative signaling pathways [5, 25]. Key specific mechanisms include loss of retinoblastoma (Rb) protein function, cyclin E (CCNE1) amplification with hyperactivation of the related CDK2 kinase, and epigenetically driven CDK6 overexpression and amplification under the influence of microRNAs and histone deacetylases [5, 24].

Assessment of the tumor microenvironment using multiplex immunohistochemistry, spatial digital protein profiling, and RNA sequencing in patients with rapid progression demonstrates a marked increase in expression of RNA signatures related to the E2F proliferation factor. At the same time, disease progression is accompanied by a statistically significant increase in pan-AKT protein expression and a decrease in the TGF-beta signature [23]. Leading nonspecific mechanisms include acquired ESR1 mutations, hyperactivation of the PI3K/AKT/mTOR pathway, and activation of FGFR receptors [5, 24, 26].

In practical terms, molecular genetic tumor profiling after progression on palbociclib is regarded as a key tool for stratifying the next line of treatment. The presence of specific alterations modifies the clinical response both to repeated cyclin-dependent kinase blockade and to selective endocrine approaches [20, 26]. Clinical data confirm that detection of ESR1 mutations is a predictor of efficacy for oral selective estrogen receptor degraders, particularly elacestrant or imlunestrant [16, 19]. When alterations in the PI3K/AKT/PTEN pathway are identified, transition to targeted inhibition of these targets with capivasertib or related agents is clinically justified [18, 20].

In the absence of clearly targetable alterations or targets requiring further clinical operationalization, such as FGFR status, the most substantiated strategy remains switching the targeted agent within the class. Randomized trial data show that, in such patients, switching to abemaciclib or ribociclib provides a significant advantage over returning to palbociclib therapy [13, 14, 15, 26]. Thus, selection of the subsequent treatment algorithm should be based not on inertial continuation of the previous regimen, but on the logic of biomarker-oriented sequencing [24, 26].

It should also be considered that an updated meta-analysis of phase III trials in early-stage HR+/HER2– breast cancer confirms the broader implementation of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy at earlier stages of treatment, which may potentially increase the proportion of patients with prior exposure to this drug class at the time of metastatic progression [27].

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

ОБГОВОРЕННЯ

Синтез наведених даних дозволяє спростувати гіпотезу про тотальну перехресну резистентність до інгібіторів клітинного циклу. Відсутність клінічної ефективності від стратегії речеленджу палбоциклібом, зафіксована у дослідженнях PALMIRA та PACE [11, 12], має фармакодинамічне пояснення. Перерва у дозуванні палбоциклібу (один тиждень відпочинку) створює «терапевтичне вікно», що дозволяє клітинам активувати компенсаторні шляхи проліферації [5, 25]. Повторне призначення препарату піддає пацієнта токсичному навантаженню, не забезпечуючи контролю [11].

Успіх переходу на абемациклiб або рибоциклiб, підтверджений даними postMONARCH [14] та REIGNITE [15], свідчить про наявність залишкової чутливості пухлини до інтенсивнішої блокади. Це пояснюється унікальним профілем абемациклібу: безперервний режим прийому та здатність інгібувати кінази CDK2/CDK9 блокує «шляхи порятунку» пухлинних клітин [5, 20]. Відповідно, рутинне продовження застосування ідентичного інгібітора слід вважати клінічно недоцільним [20, 22].

Впровадження пероральних SERD та інгібіторів AKT фундаментально змінює алгоритми лікування [20]. Якщо раніше безальтернативним стандартом була монотерапія фулвестрантом із медіаною ВБП близько 3–4 міс. [6], то результати EMBER-3 демонструють медіану ВБП у 9,4 міс. за допомогою комбінації імлунестранту та абемациклібу [16]. Ключовим фактором стає подолання резистентності, спричиненої мутаціями в гені ESR1 [24]. Пероральні SERD ефективно долають цей механізм стійкості [16, 19].

Для вітчизняної онкологічної практики імплементація цих даних корелює з пріоритетами Національної стратегії контролю онкологічних захворювань [9]. Впровадження рутинного молекулярно-генетичного профілювання пухлини (визначення статусу PIK3CA, ESR1 та PTEN) дозволяє уникнути призначення неефективних препаратів та оптимізувати використання таргетних агентів [20, 23, 26]. За відсутності специфічних мутацій стратегія переходу (switch) на альтернативний інгібітор CDK4/6 залишається доказово підтвердженим алгоритмом [15, 26].

Для вітчизняної онкологічної практики імплементація цих наукових даних безпосередньо корелює з пріоритетами Національної стратегії контролю онкологічних захворювань та актуальними стандартами медичної допомоги [9, 10]. Попри критичні виклики, зумовлені тривалою військовою агресією [9], динаміка фінансування Програми медичних гарантій дозволяє поступово розширювати доступ пацієнтів до сучасних методів таргетної терапії [10]. В умовах обмежених ресурсів розуміння клінічної неефективності рутинного продовження палбоциклібу дозволяє уникнути нераціональних витрат, спрямовуючи державне та приватне фінансування на агенти з доведеною перевагою у виживаності [11, 15].

Ключовим елементом оптимізації медичної допомоги має стати впровадження рутинного молекулярно-генетичного профілювання пухлини (визначення статусу PIK3CA, ESR1, PTEN та AKT1) під час першого прогресування на інгібіторах циклінзалежних кіназ [20, 26]. Підтверджена активація шляху PI3K/AKT/mTOR є

DISCUSSION

Synthesis of the presented data makes it possible to refute the hypothesis of total cross-resistance to cell-cycle inhibitors. The absence of clinical efficacy of the palbociclib rechallenge strategy, recorded in the PALMIRA and PACE studies [11, 12], has a pharmacodynamic explanation. The dosing interruption of palbociclib, namely one week off treatment, creates a therapeutic window that allows cells to activate compensatory proliferative pathways [5, 25]. Re-administration of the drug exposes the patient to toxic burden without providing disease control [11].

The success of switching to abemaciclib or ribociclib, confirmed by postMONARCH [14] and REIGNITE [15], indicates residual tumor sensitivity to more intensive blockade. This is explained by the unique profile of abemaciclib: continuous dosing and the ability to inhibit CDK2/CDK9 kinases block tumor-cell rescue pathways [5, 20]. Accordingly, routine continuation of the identical inhibitor should be considered clinically inappropriate [20, 22].

The implementation of oral SERDs and AKT inhibitors fundamentally changes treatment algorithms [20]. Whereas fulvestrant monotherapy with median PFS of approximately 3–4 months was previously the only standard option [6], EMBER-3 results demonstrate median PFS of 9.4 months with the combination of imlunestrant and abemaciclib [16]. Overcoming resistance caused by ESR1 mutations becomes a key factor [24]. Oral SERDs effectively overcome this resistance mechanism [16, 19].

For domestic oncology practice, implementation of these scientific data directly correlates with the priorities of the National Cancer Control Strategy and current standards of medical care [9, 10]. Despite critical challenges caused by prolonged military aggression [9], the financing dynamics of the Medical Guarantees Program make it possible to gradually expand patient access to modern targeted therapy methods [10]. In resource-limited conditions, understanding the clinical ineffectiveness of routine continuation of palbociclib makes it possible to avoid irrational expenditures, directing public and private financing toward agents with a proven survival advantage [11, 15].

A key element in optimizing medical care should be the implementation of routine molecular genetic tumor profiling, including determination of PIK3CA, ESR1, PTEN, and AKT1 status, at the first progression on cyclin-dependent kinase inhibitors [20, 26]. Confirmed activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway is a direct basis for prescribing capivasertib or alpelisib [18, 20], and detection of ESR1 mutations is a basis for switching to novel oral estrogen receptor degraders such as elacestrant or imlunestrant [16, 19]. In the absence of specific targetable mutations, switching to abemaciclib or ribociclib remains the most substantiated and evidence-supported second-line treatment algorithm [14, 15].

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

прямою підставою для призначення капівасертибу або алпелісибу [18, 20], а виявлення мутацій ESR1 – для переходу на новітні пероральні деградатори рецепторів естрогену, такі як елацестрант або імлунестрант [16, 19]. За відсутності специфічних таргетних мутацій стратегія переходу на абемациклiб або рибоциклiб залишається найбільш обґрунтованим і доказово підтвердженим алгоритмом лікування другої лінії [14, 15].

ВИСНОВКИ

Рутинне продовження застосування ідентичного інгібітора циклінзалежних кіназ (навіть зі зміною ендокринної терапії) після прогресування не забезпечує покращення клінічних результатів. Стратегія речеленджу палбоциклібом не сприяє подовженню виживаності без прогресування і не може бути рекомендована.

Стратегія зміни інгібітора CDK4/6 (перехід на абемациклiб або рибоциклiб) у комбінації з ендокринною терапією є клінічно ефективною, статистично достовірно покращує ВБП та дозволяє відновити контроль над захворюванням.

Впровадження пероральних SERD (імлунестрант, елацестрант) формує новий стандарт лікування. Їхня комбінація з абемациклібом демонструє виражений синергізм.

Вибір оптимального терапевтичного алгоритму має базуватися на рутинному молекулярно-генетичному профілюванні пухлини (зокрема на наявності мутацій PIK3CA, ESR1, PTEN) для ідентифікації найефективнішої таргетної терапії.

CONCLUSIONS

Routine continuation of the identical cyclin-dependent kinase inhibitor, even with a change in endocrine therapy, after progression does not improve clinical outcomes. The strategy of palbociclib rechallenge does not prolong progression-free survival and cannot be recommended.

The strategy of switching CDK4/6 inhibitors, namely transition to abemaciclib or ribociclib in combination with endocrine therapy, is clinically effective, statistically significantly improves PFS, and makes it possible to restore disease control.

The introduction of oral SERDs, including imlunestrant and elacestrant, forms a new treatment standard. Their combination with abemaciclib demonstrates pronounced synergy.

Selection of the optimal therapeutic algorithm should be based on routine molecular genetic tumor profiling, particularly the presence of PIK3CA, ESR1, and PTEN mutations, to identify the most effective targeted therapy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Trapani D., Martins-Branco D., Curigliano G., Gennari A., Pentheroudakis G., Harbeck N., et al. Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. *Annals of Oncology.* 2025. Vol. 36, № 11. P. 1414–1418. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.017
2. Jerzak K.J., Kumar A., Boileau J.F., Bouganim N., Brezden-Masley C., Cao J.Q., et al. Guidance for Canadian Breast Cancer Practice: National Consensus Recommendations for the Systemic Treatment of Patients with HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer 2025. *Current Oncology*. 2026. Vol. 33, № 2. P. 106. DOI: https://doi.org/10.3390/curroncol33020106
3. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L., et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2022. Vol. 386, № 10. P. 942–950. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663
4. 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 Oncology*. 2020. Vol. 6, № 1. P. 116–124. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782
5. Gao T., Sun Y., Leng P., Liu D., Guo Q., Li J. CDK4/6 inhibitors in breast cancer therapy: mechanisms of drug resistance and strategies for treatment. *Frontiers in Pharmacology*. 2025. Vol. 16. P. 1549520. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1549520
6. Ogata N., Barnett B.G., Sharp N.J.H., Fujii T., Iwase T., Dunn S.E., et al. Efficiency of Fulvestrant Monotherapy After CDK4/6 Inhibitor Exposure: Is This a Viable Choice? *Cancers*. 2025. Vol. 17, № 5. P. 884. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers17050884
7. Johnston S., Martin M., O'Shaughnessy J., Hegg R., Tolaney S.M., Guarneri V., et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2026. Vol. 37, № 2. P. 155–165. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.10.005
8. Hortobagyi G.N., Lacko A., Sohn J., Cruz F., Ruiz Borrego M., Manikhas A., et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Annals of Oncology*. 2025. Vol. 36, № 2. P. 149–157. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.015

REFERENCES

1. Trapani D, Martins-Branco D, Curigliano G, Gennari A, Pentheroudakis G, Harbeck N, et al. Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. *Annals of Oncology*. 2025;36(11):1414–8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.017
2. Jerzak KJ, Kumar A, Boileau JF, Bouganim N, Brezden-Masley C, Cao JQ, et al. Guidance for Canadian breast cancer practice: national consensus recommendations for the systemic treatment of patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer 2025. *Current Oncology.* 2026;33(2):106. DOI: https://doi.org/10.3390/curroncol33020106
3. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2022;386(10):942–50. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663
4. Sledge GW 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 Oncology.* 2020;6(1):116–24. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782
5. Gao T, Sun Y, Leng P, Liu D, Guo Q, Li J. CDK4/6 inhibitors in breast cancer therapy: mechanisms of drug resistance and strategies for treatment. *Frontiers in Pharmacology.* 2025;16:1549520. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1549520
6. Ogata N, Barnett BG, Sharp NJH, Fujii T, Iwase T, Dunn SE, et al. Efficiency of fulvestrant monotherapy after CDK4/6 inhibitor exposure: is this a viable choice? *Cancers*. 2025;17(5):884. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers17050884
7. Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, Hegg R, Tolaney SM, Guarneri V, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Annals of Oncology.* 2026;37(2):155–65. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.10.005
8. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Annals of Oncology*. 2025;36(2):149–57. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.015

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

9. Karavska A., Kizub D., Kovalchuk N., Brovchuk S., Sokolovska M., Nikiforchin A., et al. Cancer care in wartime Ukraine: disruption, resilience and recovery. *BMJ Oncology.* 2026. Vol. 5, № 1. P. e000943. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjonc-2025-000943
10. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 03.02.2025 № 195 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Рак молочної залози»». Київ: Міністерство охорони здоров'я України; 2025. URL: https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-03-02-2025-195-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-rak-molochnoyi-zalozi
11. Llombart-Cussac A., Harper-Wynne C., Perelló A., Hennequin A., Fernández-Ortega A., Colleoni M., et al. Second-Line Endocrine Therapy With or Without Palbociclib Rechallenge in Patients With Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: PALMIRA Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2025. Vol. 43, № 18. P. 2084–2093. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO-24-01865
12. Mayer E.L., Ren Y., Wagle N., Mahtani R., Ma C., DeMichele A., et al. PACE: A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor and Aromatase Inhibitor for Hormone Receptor-Positive/ Human Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024. Vol. 42, № 17. P. 2050–2060. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.23.01940
13. Kalinsky K., Accordino M.K., Chiuzan C., Mundi P.S., Sakach E., Sathe C., et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. Vol. 41, № 24. P. 4004–4013. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.22.02392
14. Kalinsky K., Bianchini G., Hamilton E., Graff S.L., Park K.H., Jeselsohn R., et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer After Progression on CDK4/6 Inhibition: Results From the Phase III postMONARCH Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025. Vol. 43, № 9. P. 1101–1112. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO-24-02086
15. de Almeida L.F.C., Leite L.F., Filho V.O.C., Noronha M.M., Cappellaro A.P., Gouveia M., et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors beyond progression in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis (REIGNITE study). *ESMO Open*. 2025. Vol. 10, № 10. P. 105808. DOI: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105808
16. Jhaveri K.L., Neven P., Casalnuovo M.L., Kim S.B., Tokunaga E., Aftimos P., et al. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2025. Vol. 392, № 12. P. 1189–1202. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410858
17. Curigliano G., O'Shaughnessy J., Bidard F.C., Kim S.B., Tokunaga E., Aftimos P., et al. Patient-reported outcomes (PROs) in patients with ER+, HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with imlunestrant, investigator's choice standard endocrine therapy, or imlunestrant + abemaciclib: Results from the phase III EMBER-3 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025. Vol. 43, № 16_suppl. P. 1001. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.1001
18. Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J., Dalenc F., Cortes J., Gomez Moreno H.L., et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2023. Vol. 388, № 22. P. 2058–2070. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131
19. Bidard F.C., Kaklamani V.G., Neven P., Streich G., Montero A.J., Forget F., et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *Journal of Clinical Oncology. 2022*. Vol. 40, № 28. P. 3246–3256. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.22.00338
20. Teysir J., Lloyd M.R., Alkassis S., Callahan R.D., Fairley R., Wander S.A., et al. After a CDK4/6 Inhibitor: State of the Art in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2025. Vol. 45, № 3. P. e473372. DOI: https://doi.org/10.1200/EDBK-25-473372
21. Leung H.W., Tsai M.C., Leung S.H., Wang S.Y., Chan A.L. Updated efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy in elderly women with HR+/HER-2 metastatic or advanced breast cancer: patient-level network meta-analysis. *Aging*. 2025. Vol. 17, № 5. P. 1313–1327. DOI: https://doi.org/10.18632/aging.206257
22. Kiener T., Li K.H., Chiang E., Le Q.A. Impact of CDK4/6 inhibitors on health-related quality of life outcomes in patients with metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2025. Vol. 31, № 12. P. 1285–1303. DOI: https://doi.org/10.18553/jmcp.2025.31.12.1285
23. Chun B., Creason A., Goodyear S.M., Heiser L.M., Mitri Z.I. Association of rapid progression on CDK4/6 inhibitor (CDKi) for metastatic HR+HER2- breast cancer (mHRBC) with genomic, proteomic, and immune microenvironment alterations. *Journal of Clinical Oncology.* 2025. Vol. 43, № 16_suppl. P. e13102. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e13102

9. Karavska A, Kizub D, Kovalchuk N, Brovchuk S, Sokolovska M, Nikiforchin A, et al. Cancer care in wartime Ukraine: disruption, resilience and recovery. *BMJ Oncology*. 2026;5(1):e000943. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjonc-2025-000943
10. Ministry of Health of Ukraine. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 195 dated February 3, 2025 "On approval of the Standard of Medical Care 'Breast Cancer'". Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2025. (in Ukrainian). URL: https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-03-02-2025-195-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-rak-molochnoyi-zalozi
11. Llombart-Cussac A, Harper-Wynne C, Perelló A, Hennequin A, Fernández-Ortega A, Colleoni M, et al. Second-line endocrine therapy with or without palbociclib rechallenge in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALMIRA trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(18):2084–93. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO-24-01865
12. Mayer EL, Ren Y, Wagle N, Mahtani R, Ma C, DeMichele A, et al. PACE: a randomized phase II study of fulvestrant, palbociclib, and avelumab after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor and aromatase inhibitor for hormone receptor-positive/ human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(17):2050–60. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.23.01940
13. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized phase II trial of endocrine therapy with or without ribociclib after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: MAINTAIN trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(24):4004–13. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.22.02392
14. Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton E, Graff SL, Park KH, Jeselsohn R, et al. Abemaciclib plus fulvestrant in advanced breast cancer after progression on CDK4/6 inhibition: results from the phase III postMONARCH trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(9):1101–12. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO-24-02086
15. de Almeida LFC, Leite LF, Filho VOC, Noronha MM, Cappellaro AP, Gouveia M, et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors beyond progression in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis (REIGNITE study). *ESMO Open*. 2025;10(10):105808. DOI: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105808
16. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, Kim SB, Tokunaga E, Aftimos P, et al. Imlunestrant with or without abemaciclib in advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2025;392(12):1189–1202. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410858
17. Curigliano G, O'Shaughnessy J, Bidard FC, Kim SB, Tokunaga E, Aftimos P, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in patients with ER+, HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with imlunestrant, investigator's choice standard endocrine therapy, or imlunestrant + abemaciclib: results from the phase III EMBER-3 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl):1001. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.1001
18. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2023;388(22):2058–70. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131
19. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(28):3246–56. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.22.00338
20. Teysir J, Lloyd MR, Alkassis S, Callahan RD, Fairley R, Wander SA, et al. After a CDK4/6 inhibitor: state of the art in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2025;45(3):e473372. DOI: https://doi.org/10.1200/EDBK-25-473372
21. Leung HW, Tsai MC, Leung SH, Wang SY, Chan AL. Updated efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy in elderly women with HR+/HER-2 metastatic or advanced breast cancer: patient-level network meta-analysis. *Aging*. 2025;17(5):1313–27. DOI: https://doi.org/10.18632/aging.206257
22. Kiener T, Li KH, Chiang E, Le QA. Impact of CDK4/6 inhibitors on health-related quality of life outcomes in patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy.* 2025;31(12):1285–303. DOI: https://doi.org/10.18553/jmcp.2025.31.12.1285
23. Chun B, Creason A, Goodyear SM, Heiser LM, Mitri ZI. Association of rapid progression on CDK4/6 inhibitor (CDKi) for metastatic HR+HER2- breast cancer (mHRBC) with genomic, proteomic, and immune microenvironment alterations. *Journal of Clinical Oncology.* 2025;43(16_suppl):e13102. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e13102

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

24. Ferrari P., Schiavone M.L., Scatena C., Nicolini A. Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies to Overcome Resistance to Endocrine Therapy and CDK4/6 Inhibitors in Advanced ER+/HER2- Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2025. Vol. 26, № 7. P. 3438. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms26073438
25. Asciolla J.J., Wu X., Adamopoulos C., Gavathiotis E., Poulikakos P.I. Resistance mechanisms and therapeutic strategies of CDK4 and CDK6 kinase targeting in cancer. *Nature Cancer.* 2025. Vol. 6, № 1. P. 24–40. DOI: https://doi.org/10.1038/s43018-024-00893-z
26. Jia X., Wang K., Wang X., Luo Y., Liu H., Zhao Z., et al. Options after progression on first-line CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer patients. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2025. Vol. 17. P. 17588359251336623. DOI: https://doi.org/10.1177/17588359251336623
27. Alexiou S., Mavrovounis G., Christodoulopoulos G., Perifanou S., Saloustros E. CDK4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Early-Stage HR+/HER2- Breast Cancer: Updated Meta-Analysis of Phase III Trials. *Cancers*. 2025. Vol. 17, № 21. P. 3538. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers17213538
28. Suchikova Y., Tsybuliak N., Teixeira da Silva J.A., Nazarovets S. GAIDeT (Generative AI Delegation Taxonomy): A taxonomy for humans to delegate tasks to generative artificial intelligence in scientific research and publishing. *Accountability in Research.* 2026. Vol. 33, № 3. P. 2544331. DOI: https://doi.org/10.1080/08989621.2025.2544331

24. Ferrari P, Schiavone ML, Scatena C, Nicolini A. Molecular mechanisms and therapeutic strategies to overcome resistance to endocrine therapy and CDK4/6 inhibitors in advanced ER+/HER2- breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(7):3438. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms26073438
25. Asciolla JJ, Wu X, Adamopoulos C, Gavathiotis E, Poulikakos PI. Resistance mechanisms and therapeutic strategies of CDK4 and CDK6 kinase targeting in cancer. *Nature Cancer.* 2025;6(1):24–40. DOI: https://doi.org/10.1038/s43018-024-00893-z
26. Jia X, Wang K, Wang X, Luo Y, Liu H, Zhao Z, et al. Options after progression on first-line CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer patients. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2025;17:17588359251336623. DOI: https://doi.org/10.1177/17588359251336623
27. Alexiou S, Mavrovounis G, Christodoulopoulos G, Perifanou S, Saloustros E. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy in early-stage HR+/HER2- breast cancer: updated meta-analysis of phase III trials. *Cancers*. 2025;17(21):3538. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers17213538
28. Suchikova Y, Tsybuliak N, Teixeira da Silva JA, Nazarovets S. GAIDeT (Generative AI Delegation Taxonomy): a taxonomy for humans to delegate tasks to generative artificial intelligence in scientific research and publishing. *Accountability in Research.* 2026;33(3):2544331. DOI: https://doi.org/10.1080/08989621.2025.2544331

Обмеження дослідження / Limitations of the study

Автори рукопису свідомо засвідчують, що обмеження огляду зумовлені рамками тематики та доступністю джерел. Присутній ризик упередженості публікацій, оскільки показники загальної виживаності для нових комбінацій залишаються неповними через недостатній час спостереження. Метааналітичні оцінки можуть містити статистичну гетерогенність, зумовлену відмінностями в дизайнах оригінальних досліджень.

The manuscript authors consciously state that the limitations of the review are determined by the scope of the topic and the availability of sources. There is a risk of publication bias, because overall survival data for new combinations remain incomplete owing to insufficient follow-up time. Meta-analytic estimates may contain statistical heterogeneity caused by differences in the designs of the original studies.

Перспективи подальших досліджень / Prospects for further research

Подальші дослідження мають бути спрямовані на точніше визначення клінічних і молекулярних підгруп, у яких зміна інгібітора циклінзалежних кіназ після прогресування на палбоциклібі забезпечує найбільшу користь. Особливого значення набуває валідація біомаркерів, здатних відрізнити ситуації потенційної чутливості до switching strategy від випадків, де більш доцільним є перехід до інших таргетних або селективно ендокринних підходів. Окремої уваги потребує подальше вивчення оптимального місця нових комбінованих режимів, включно з повністю пероральними комбінаціями, у структурі постпрогресійного секвенування. Перспективним напрямом є інтеграція молекулярного профілювання в рутинний алгоритм вибору терапії після прогресування на палбоциклібі з оцінкою не лише виживаності без прогресування, а й загальної виживаності, токсичності, якості життя та економічної доцільності лікування [13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 24, 25, 26].

Further studies should be aimed at more precise identification of clinical and molecular subgroups in which switching cyclin-dependent kinase inhibitors after progression on palbociclib provides the greatest benefit. Validation of biomarkers capable of distinguishing situations of potential sensitivity to a switching strategy from cases in which transition to other targeted or selectively endocrine approaches is more appropriate is of particular importance. Further investigation of the optimal place of new combination regimens, including fully oral combinations, in the structure of post-progression sequencing requires separate attention. A promising direction is the integration of molecular profiling into the routine algorithm for selecting therapy after progression on palbociclib, with assessment not only of progression-free survival but also of overall survival, toxicity, quality of life, and the economic appropriateness of treatment [13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 24, 25, 26].

Конфлікт інтересів / Conflict of interest

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (International Committee of Medical Journal Editors), яка доступна за посиланням:
http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/
Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

All authors submitted to the editorial office the completed International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest, available at:
http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/
The manuscript authors consciously state the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work.

Дотримання етичних норм / Ethics statement

Автори рукопису свідомо засвідчують, що підготовка здійснювалась виключно на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоніфіко-

The manuscript authors consciously state that the preparation of the manuscript was based exclusively on openly published scientific sources. No personalized patient data were used in

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

вані дані пацієнтів. Отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики (COPE).

the work. Approval by a bioethics committee was not required. The study was performed in compliance with the principles of good scientific practice (COPE).

Використання штучного інтелекту

Use of artificial intelligence

Автори рукопису свідомо засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (2025 р.) [28], за повного людського нагляду було делеговано завдання з вичитування, редагування, структурування даних та стилістичного вдосконалення тексту за допомогою великої мовної моделі. Автори несуть повну відповідальність за зміст публікації. Інструменти ШІ не зазначаються як автори.

Taking into account approaches to transparent disclosure of generative artificial intelligence use [28], AI-assisted tools were used only for language translation and technical editing of the English-language version of the manuscript. The scientific content, terminology, references, and final wording of the manuscript were reviewed and approved by the authors. The authors bear full responsibility for the content of the publication. AI tools are not listed as authors.

Первинні дані та матеріали

Data availability statement

Первинна медична документація, історії хвороби, амбулаторні картки, протоколи обстежень, результати лабораторних та інструментальних досліджень конкретних пацієнтів, а також власні статистичні бази даних у цій роботі не використовувалися. Усі твердження, клінічні узагальнення та інтерпретації ґрунтуються на опублікованих першоджерелах, включених до списку літератури.

Primary medical documentation, case histories, outpatient records, examination protocols, laboratory and instrumental test results of specific patients, as well as the authors' own statistical databases, were not used in this work. All statements, clinical generalizations, and interpretations are based on published primary sources included in the reference list.

Інформація про фінансування

Funding information

Дослідження не мало зовнішньої фінансової підтримки.

The study had no external financial support.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Дудніченко Олександр Сергійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології, променевої терапії, онкохірургії та паліативної допомоги Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; головний науковий співробітник Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України»; пров. Ігоря Остаповича, буд. 1, м. Харків, Україна, 61103;

e-mail: os.dudnichenko@knmu.edu.ua

тел.: + 38 (050) 323-37-04

Внесок автора: *критичний перегляд та редагування інтелектуального змісту, координація дослідження та комунікація з редакцією, остаточне затвердження фінальної версії статті.*

Хільчевський Богдан Сергійович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (у процесі здобуття), асистент кафедри онкології, променевої терапії, онкохірургії та паліативної допомоги Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: hbs2466@gmail.com

тел.: + 38 (066) 457-65-28

Внесок автора: *розробка концепції та дизайну дослідження, пошук та збір літературних джерел, аналіз та інтерпретація клінічних даних, написання чорнового тексту рукопису, структурування даних та формування таблиць.*

Dudnichenko Oleksandr Serhiiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Therapy, Oncosurgery and Palliative Care of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; Chief Researcher of the State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 1 Ihoria Ostapovycha Lane, Kharkiv, Ukraine, 61103;

e-mail: os.dudnichenko@knmu.edu.ua

tel.: + 38 (050) 323-37-04

Author contribution*: critical review and editing of intellectual content, study coordination and communication with the editorial office, final approval of the final version of the article.*

Khilchevskyi Bohdan Serhiiovych – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Medicine» (in progress), Assistant at the Department of Oncology, Radiation Therapy, Oncosurgery and Palliative Care of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: hbs2466@gmail.com

tel.: + 38 (066) 457-65-28

Author contribution: *development of the study concept and design, search and collection of literature sources, analysis and interpretation of clinical data, drafting of the manuscript, data structuring, and preparation of tables.*

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Лихман Віктор Миколайович – доктор медичних наук, професор, генеральний директор Комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології»; вул. Лісопаркова, буд. 4, м. Харків, Україна, 61070;
e-mail: prof.lykhman@gmail.com
тел.: + 38 (050) 302-23-11
Внесок автора: *аналіз та інтерпретація клінічних даних, критичний перегляд та редагування інтелектуального змісту.*

Касьянова Анна Володимирівна – лікар-онколог, асистент кафедри онкології, променевої терапії, онкохірургії та паліативної допомоги Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; лікар-онколог Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України»; пров. Ігоря Остаповича, буд. 1, м. Харків, Україна, 61103;
e-mail: kasianova.md@gmail.com
тел.: + 38 (050) 552-74-69
Внесок автора: *систематизація літературних джерел, технічне оформлення та робота зі списком літератури, відповідальність за всі аспекти роботи (гарантія точності та цілісності).*

Lykhman Viktor Mykolaiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, General Director of the Communal Non-Profit Enterprise «Regional Center of Oncology»; 4 Lisoparkova Str., Kharkiv, Ukraine, 61070;
e-mail: prof.lykhman@gmail.com
tel.: + 38 (050) 302-23-11
Author contribution: *analysis and interpretation of clinical data, critical review and editing of intellectual content.*

Kasianova Anna Volodymyrivna – oncologist, Assistant Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy, Oncosurgery and Palliative Care of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; oncologist of the State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 1 Ihoria Ostapovycha Lane, Kharkiv, Ukraine, 61103;
e-mail: kasianova.md@gmail.com
tel.: + 38 (050) 552-74-69
Author contribution: *systematization of literature sources, technical formatting and work with the reference list, responsibility for all aspects of the work (guarantee of accuracy and integrity).*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 06.04.2026	Отримано після рецензування *Received after review* 05.05.2026	Прийнято до друку *Accepted for printing* 09.06.2026	Опубліковано *Published* 30.06.2026