



Фармакодинамический подход к оценке лейкопении, как маркера эффективности терапии ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы: многоцентровое исследование реальной клинической практики

Фатеева А. В. ¹, Елисеева Е. В. ¹, Вдовенко А. В. ^{2,3}, Комиссарова В. А. ^{2,3}, Зуков Р. А. ^{2,3}, Пономаренко Д. М. ^{4,7}, Россоха Е. И. ⁵, Рябова Л. М. ⁶

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Российская Федерация

² КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», Иркутск, Российская Федерация

⁵ КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Российская Федерация

⁶ ОП ООО Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина

⁷ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Внедрение ингибиторов CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) в клиническую практику существенно улучшило результаты лечения больных HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). Однако отсутствие достоверных предикторов ответа на терапию ограничивает возможности персонализации лечения. Лейкопения, как наиболее частое гематологическое осложнение терапии CDK4/6-ингибиторами, может не только отражать степень миелосупрессии, но и служить косвенным индикатором фармакодинамического эффекта, связанного с подавлением пролиферации клеток костного мозга через механизм, аналогичный таргетному действию на опухоль. Несмотря на отдельные исследования, демонстрирующие потенциальную связь между степенью лейкопении и эффективностью терапии, данные реальной клинической практики остаются противоречивыми и недостаточно систематизированными.

Цель. Ретроспективное изучение в исследуемой когорте возможных предикторов эффективности CDK4/6 ингибиторов в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный, многоцентровой анализ данных 170 больных HR+/HER2-мРМЖ, получавших терапию ингибиторами CDK4/6 (палбоциклиб или рибоциклиб) с 2019 по 2020 год в пяти онкологических центрах Сибири и Дальнего Востока. Пациентки были стратифицированы на две группы на основании максимальной степени токсичности по CTCAE v5.0: группа 1 (лейкопения G0–1, n=81) и группа 2 (лейкопения G≥2, n=89). Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ), вторичной — выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты. Пациентки в группе 2 (лейкопения G≥2) продемонстрировали статистически значимое увеличение медианы ОВ по сравнению с группой 1 (лейкопения G0–1): 60,0 месяцев (95% ДИ: 32,0–72,0) против 42,0 месяцев (95% ДИ: 30,0–60,0), соответственно (отношение рисков [HR] 0,64; 95% ДИ: 0,42–0,97; p=0,034). В анализе выживаемости без прогрессирования (ВБП) наблюдалась тенденция к улучшению в группе 2 (медиана 68,0 против 60,0 месяцев), однако она не достигла статистической значимости (p > 0,05).

Заключение. В исследовании реальной клинической практики развитие лейкопении 2 степени и выше на фоне терапии ингибиторами CDK4/6 было ассоциировано с улучшением показателя общей выживаемости. Эти данные подтверждают, что степень миелосупрессии может служить ценным и легкодоступным предиктивным биомаркером эффективности лечения.

Ключевые слова: HR+/HER2- негативный рак молочной железы; CDK4/6-ингибиторы; PIK3CA; палбоциклиб; рибоциклиб; фармакодинамика; предикторы эффективности; лейкопения; нейтропения

Для цитирования: Фатеева А. В., Елисеева Е. В., Вдовенко А. В., Комиссарова В. А., Зуков Р. А., Пономаренко Д. М., Россоха Е. И., Рябова Л. М. Фармакодинамический подход к оценке лейкопении, как маркера эффективности терапии ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы: многоцентровое исследование реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(3):38–46. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-081>. EDN: ROYKWG.

Поступила: 17.07.2025. **В доработанном виде:** 19.08.2025. **Принята к печати:** 04.09.2025. **Опубликована:** 30.10.2025.

Pharmacodynamic approach to assessing leukopenia as a marker of treatment efficacy in CDK4/6 inhibitor therapy in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer: a multicenter real-world study

Anastasia V. Fateeva¹, Ekaterina V. Eliseeva¹, Alyona V. Vdovenko^{2,3}, Valeria A. Komissarova^{2,3}, Ruslan A. Zukov^{2,3}, Dmitry M. Ponomarenko^{4,7}, Elena I. Rossokha⁵, Lilia M. Ryabova⁶

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

² Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A. I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁴ Irkutsk Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, Russian Federation

⁵ Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russian Federation

⁶ Sergey Berezin Medical Institute Medical and Diagnostic Center, Tomsk, Russian Federation

⁷ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Abstract

Relevance. The introduction of CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib, and abemaciclib) into clinical practice has significantly improved the treatment outcomes of patients with metastatic HR+/HER2- breast cancer. However, the lack of reliable predictors of therapy response limits the possibilities of personalization of treatment. Leukopenia, the most common hematological complication of CDK4/6 inhibitor therapy, not only reflects the degree of myelosuppression but also serves as an indirect indicator of the pharmacodynamic effect associated with the suppression of bone marrow cell proliferation through a mechanism similar to the targeted effect on the tumor.

Despite individual studies demonstrating a potential link between leukopenia degree and therapy effectiveness, data from actual clinical practice remain contradictory and insufficiently systematized.

Objective. This study retrospectively examined the possible predictors of CDK4/6 inhibitor effectiveness in clinical practice.

Materials and methods. A retrospective, multicenter analysis of data from 170 HR+/HER2- breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors (palbociclib or ribociclib) in five cancer centers in Siberia and the Far East from 2019 to 2020 was conducted. The patients were stratified into two groups based on the maximum degree of toxicity according to CTCAE v5.0: group 1 (leukopenia G0–1, n=81) and group 2 (leukopenia G≥2, n=89). The primary and secondary endpoints were overall survival (S) and progression-free survival (PFS).

Results. Patients in group 2 (leukopenia G≥2) showed a statistically significant increase in median OS compared with group 1 (leukopenia G0–1): 60.0 months (95% CI: 32.0–72.0) versus 42.0 months (95% CI: 30.0–60.0), respectively (risk ratio [HR] 0.64; 95% CI: 0.42–0.97; p=0.034). In the analysis of progression-free survival (PFS), an improvement trend was observed in group 2 (median 68.0 vs 60.0 months), but it did not reach statistical significance (p>0.05).

Conclusion. In a real-world study, the development of grade 2 and higher leukopenia during CDK4/6 inhibitor therapy was associated with improved OS. These data confirm that the degree of myelosuppression can serve as a valuable and readily available predictive biomarker of treatment effectiveness.

Keywords: HR+/HER2- negative breast cancer; CDK4/6 inhibitors; PIK3CA; palbociclib; ribociclib; pharmacodynamics; efficacy predictors; leukopenia; neutropenia

For citation: Fateeva AV, Eliseeva EV, Vdovenko AV, Komissarova VA, Zukov RA, Ponomarenko DM, Rossokha EI, Ryabova LM. Pharmacodynamic approach to assessing leukopenia as a marker of treatment efficacy in CDK4/6 inhibitor therapy in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer: a multicenter real-world study. *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(3):38–46. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-081>. EDN: ROYKWG.

Received: 17.07.2025. Revision received: 19.08.2025. Accepted: 04.09.2025. Published: 30.10.2025.

Введение / Introduction

Люминальный HER2-негативный рак молочной железы (HR+/HER2- РМЖ) является наиболее распространенным подтипом рака молочной железы, представляющим значительную клиническую проблему из-за его высокой частоты прогрессирования. В последние годы ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) произвели революцию в лечении этого подтипа, значительно улучшив выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость при комбинировании с эндокринной те-

рапией [1–9]. CDK4 и CDK6 являются ключевыми регуляторами клеточного цикла, контролирующими переход из фазы G1 в фазу S. Их активность регулируется связыванием с D-типом циклинов (D1, D2, D3). В опухолевых клетках часто наблюдается дисрегуляция этого пути, что приводит к неконтролируемой пролиферации [10]. CDK4 и CDK6 приводят к фосфорилированию остатков серина/треонина белка ретинобластомы (pRB) и опосредуют переход через контрольную точку G1. Нефосфорили-

лированный RB1 связывается с комплексом, содержащим транскрипционный фактор E2F, и подавляет транскрипцию. Благодаря фосфорилированию CDK4/6 RB1 имеет сниженное сродство к E2F и, таким образом, больше не ингибирует пролиферацию клеток [11].

Этот механизм действия является фундаментальным для понимания как терапевтического эффекта ингибиторов CDK4/6 (подавление пролиферации опухолевых клеток), так и их специфических нежелательных явлений, в частности миелосупрессии. Несмотря на то, что наиболее привычно для реальной практики связывать воздействие CDK4/6 ингибиторов с развитием нейтропении, в недавно опубликованном анализе диспропорциональности ингибиторов CDK4/6 в системе отчетности о нежелательных явлениях FDA (FAERS), после обработки более 130 тысяч сообщений и нежелательных явлений, было продемонстрировано, что для палбоциклиба было зарегистрировано даже большее количество сообщений о лейкопении (4743), чем о нейтропении (2615), а для рибоциклиба нейтропении регистрировались не намного чаще, чем лейкопении (865 против 643) [12–14]. Также в метаанализе, включавшем 27 исследований, абсолютный риск развития лейкопении любой степени составляет 0,571 (95% ДИ: 0,431–0,701; $p=0,320$) при лечении палбоциклибом и 0,326 (95% ДИ: 0,299–0,353; $p<0,0001$) при использовании рибоциклиба [15]. Несмотря на доказанную эффективность ингибиторов CDK4/6 и их роль в значительном улучшении исходов у пациентов с HR+/HER2- ПМЖ, вопросы, касающиеся клинической значимости и прогностической роли, ассоциированной с ними миелосупрессии, остаются предметом дискуссий. В частности, существует гипотеза о том, что развитие гематологической токсичности может быть маркером адекватного воздействия препарата на мишень. В своём предыдущем обзоре [16] нами было впервые продемонстрировано, что выраженность лейкопении ($<3 \times 10^9/\text{л}$) на фоне терапии CDK4/6 может быть потенциальным предиктором эффективности, влияющим на клинические исходы. Что делает лейкопению не просто побочным эффектом, а потенциальным фармакодинамическим биомаркером эффективности.

В рамках текущего обзора представлены обновлённые данные более длительного наблюдения и оценка клинических исходов в зависимости от степени лейкопении (общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования) в исследуемых группах. Новые данные существенно меняют интерпретацию роли лейкопении как фармакодинамического и прогностического маркера.

Материалы и методы / Materials and methods

Настоящее исследование представляет собой многоцентровое ретроспективное исследование реальной клинической практики. Ретроспективно исследована база данных, включающая 170 пациенток с метастатическим HR+/HER2- ПМЖ, получавших лечение палбоциклибом и рибоциклибом в сочетании с эндокринотерапией в любой линии с 2019 по июнь 2020 г. в пяти онкологических центрах Сибири и Дальнего Востока.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие люминального HER2-негативного фенотипа ПМЖ, метастатический процесс, лечение или зафиксированное прогрессирование при терапии ингибиторами CDK4/6 (рибоциклиб или палбоциклиб) в сочетании с эндокринотерапией (анастрозол, летрозол или фулвестрант).

Характеристики пациентов и исследуемые критерии были опубликованы ранее [16]. С учётом, опубликованных ранее результатов, в текущем отчёте проведена оценка общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в исследуемых группах. Основной оцениваемый параметр — максимальная степень лейкопении, зафиксированная во время лечения и классифицированная согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE v5.0):

- 1 степень: $< \text{LLN} - 3,0 \times 10^9/\text{л}$
- 2 степень: $< 3,0 - 2,0 \times 10^9/\text{л}$
- 3 степень: $< 2,0 - 1,0 \times 10^9/\text{л}$
- 4 степень: $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$
- 5 степень: летальный исход,

где: LLN (Lower Limit of Normal) — нижняя граница нормы.

На основании этого пациентки были разделены на две группы:

- Группа 1: лейкопения степени 0–1 (G0-1);
- Группа 2: лейкопения степени 2 и выше (G $\geq$ 2).

Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ), определяемая как время от начала терапии ингибитором CDK4/6 до смерти по любой причине. Вторичная конечная точка включала выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Статистический анализ: сравнение исходных характеристик между группами выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных и критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера для категориальных. Кривые выживаемости были построены по методу Каплана-Мейера и сравнены с помощью двустороннего лог-рангового теста. Отношение рисков (HR) и 95% доверительные интервалы (ДИ) были рассчитаны с использованием регрессионной модели Кокса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты / Results

В исследование включены 170 пациентов, медиана возраста составила 58,00 лет (Me [Q1 — Q3]: 49,00–64,00). Большинство пациенток находились в постменопаузе (80,6%). Средняя длительность применения эндокринотерапии (анастрозол, летрозол или фулвестрант) в комбинации с CDK4/6 ингибиторами составила 15,00 месяцев (Me [Q1 — Q3]: 9,00–36,00). Наиболее частыми комбинациями препаратов были рибоциклиб с ингибитором ароматазы (55,9%) и палбоциклиб с фулвестрантом (36,5%). Высокая частота висцеральных (67,6%) и костных (59,4%) метастазов была отмечена в исследуемой когорте [16].

Лейкопения была зарегистрирована у 82,4% пациентов. Распределение по степеням было следующим: 30,0% пациентов имели 1-ю степень, 34,7% — 2 степень, 17,1% — 3 степень и 0,6% — 4 степень. Лейкопения была единственным нежелательным явлением у 69,4% пациентов. В Группе 1 (лейкопения G0-1) наблюдалась у 81 пациента, в Группе 2 (лейкопения G $\geq$ 2) — у 89 пациентов. Высокая общая частота лейкопении в когорте подтверждает клиническую актуальность данного исследования.

Выявлены статистически значимые различия в используемых комбинациях препаратов ($p=0,026$).

Рибоциклиб в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА) преобладал в Группе 2 (64,0%), тогда как палбоциклиб с фулвестрантом был наиболее часто применялся в Группе 1 (46,9%). При этом частота применения исследуемых комбинаций во второй и последующих линиях терапии между группами не отличалась. Возможно, это указывает на различия в фармакологической активности рибоциклиба и палбоциклиба.

Анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от выраженности лейкопении. В первом отчёте нами была проведена оценка времени до прогрессирования, где медиана времени до прогрессирования для пациентов Группы 1 составила 24 месяца против 35 месяцев в Группе 2. В текущем анализе при более длительном наблюдении выявлены статистически значимые различия в общей выживаемости между группами (рис. 1). Медиана ОВ в Группе 1 составила 42,00 месяца (95% ДИ: 30,00–60,00), тогда как в Группе 2 медиана ОВ составила 60,00 месяцев (95% ДИ: 32,00–72,00). Различия оказались статистически значимы ($p=0,034$). Это означает, что выраженная лейкопения G2–3 ассоциирована с более длительной общей выживаемостью.

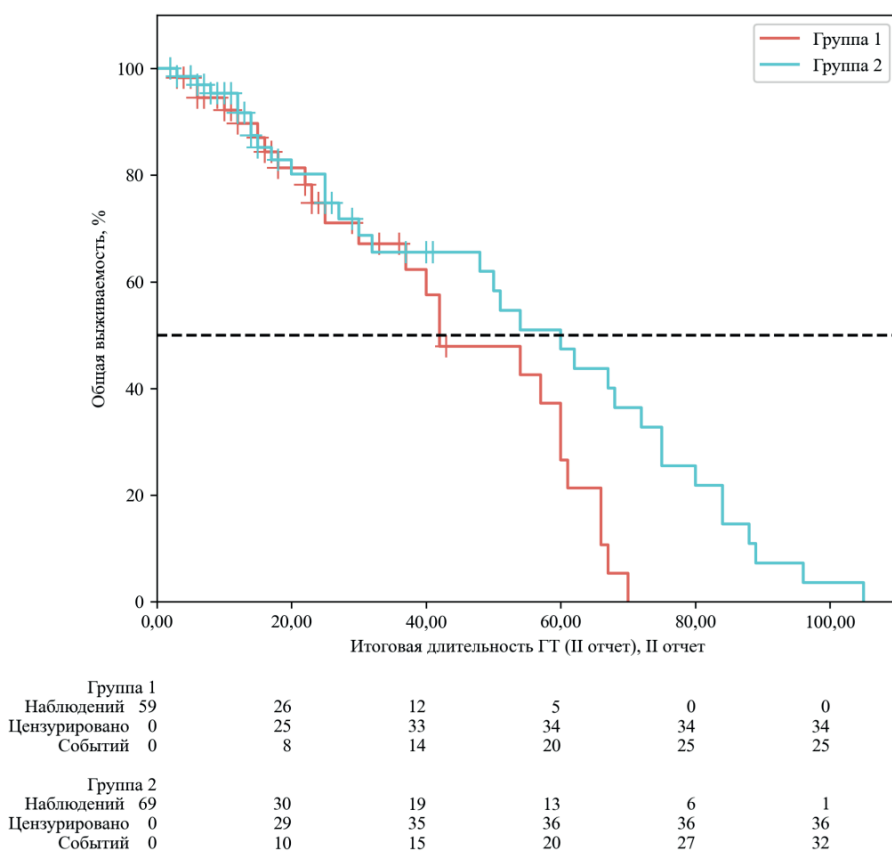
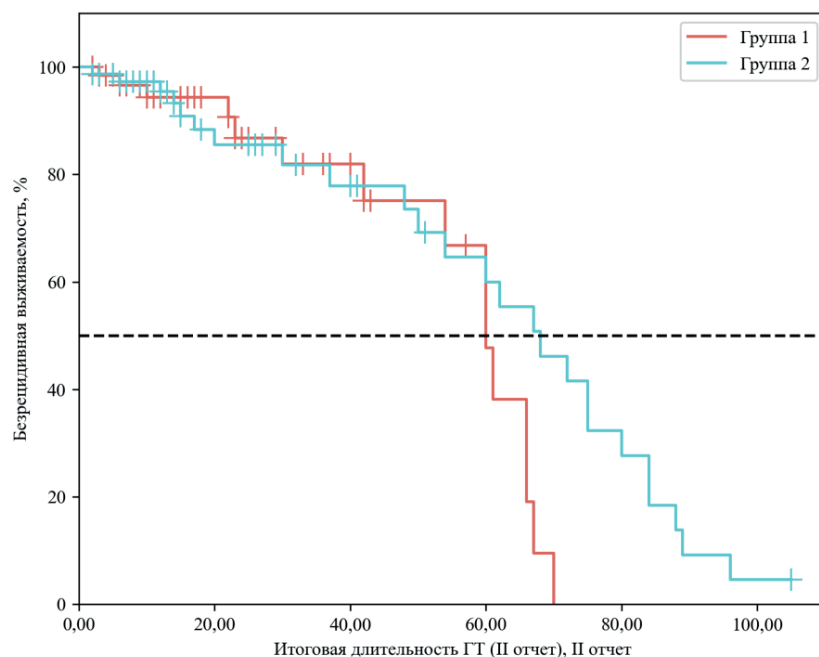


Рис. 1. Кривые общей выживаемости в зависимости от степени лейкопении
Fig. 1. Overall survival curves depending on the degree of leukopenia

Медиана ВБП в Группе 1 составила 60 месяцев (95% ДИ: 54,00–66,00), а в Группе 2–68 месяцев (95% ДИ: 50,00–80,00). Несмотря на численные различия, статистически значимых различий между группами не наблюдалось, $p > 0,05$ (рис. 2). Отсутствие статистически значимых различий в ВБП при наличии значимых различий в ОВ указывает на то,

что эффект выраженной лейкопении может проявляться на более поздних сроках течения заболевания или через механизмы, не связанные напрямую с непосредственным прогрессированием. Возможно, это определяется более длительной продолжительностью терапии в этой группе, что позволяет достичь более долгосрочного контроля над заболеванием.



Группа 1					
Наблюдений	65	26	12	5	0
Цензурировано	0	36	47	50	50
Событий	0	3	6	10	15
Группа 2					
Наблюдений	76	30	19	13	6
Цензурировано	0	39	48	50	50
Событий	0	7	9	13	20

Рис. 2. Кривые выживаемости без прогрессирования в зависимости от степени лейкопении
Fig. 2. Progression-free survival curves depending on the degree of leukopenia

Обсуждение / Discussion

Результаты нашего исследования представляют интересные данные о клиническом значении гематологической токсичности, ассоциированной с ингибиторами CDK4/6, в реальной клинической практике у пациентов с HR+/HER2- мПМЖ. Центральным и наиболее важным результатом нашей работы является обнаружение статистически значимого увеличения общей выживаемости в группе пациентов с более выраженной лейкопенией (Группа 2, медиана ОВ 60 месяцев) по сравнению с Группой 1 (медиана ОВ 42 месяца). Этот феномен, когда побочный эффект коррелирует с лучшим клиническим исходом, является ключевым аспектом фармакодинамики ингибиторов CDK4/6. Лейкопения при терапии ингибиторами CDK4/6 рассматривается как ожидаемый "on-target" эффект, поскольку CDK4/6 играют критическую роль в пролиферации

не только опухолевых, но и быстро делящихся гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге. Следовательно, развитие более выраженной лейкопении может служить индикатором адекватного ингибирования CDK4/6 и, соответственно, более эффективного воздействия препарата на опухоль, что приводит к лучшему противоопухолевому ответу и, как следствие, к увеличению общей выживаемости. Таким образом, эффективное управление лейкопенией и нейтропенией, позволяющее продолжать терапию, является критически важным для достижения оптимальных клинических результатов.

Несмотря на высокую частоту лейкопении, общая доля редукции дозы в нашем исследовании оказалась не высокой (одна ступень — 11,2%, две — 1,1%), но сосредоточена в группе с более выраженной лейкопенией. Это может указывать на успешное управление токсичностью без необходимости по-

стоянного снижения дозы, что, согласно некоторым данным, не всегда ухудшает эффективность [17].

При сопоставлении полученных медиан общей выживаемости с данными из крупных клинических исследований и метаанализов [18], установлено, что медиана ОВ в Группе 2 (60 месяцев) сопоставима или даже превосходит некоторые опубликованные результаты, что подчеркивает важность управления токсичностью в реальной клинической практике. Более того, улучшенная ОВ в Группе 2 может быть связана с преобладанием рибоциклиба в этой группе. Таким образом, более выраженная лейкопения в Группе 2 может быть фармакодинамическим маркером, который в целом ассоциируется с лучшими показателями выживаемости. Это предоставляет многофакторное объяснение наблюдаемого различия в выживаемости.

Клиническая значимость полученных результатов заключается в том, что лейкопения, особенно 2–3 степени, не должна быть причиной преждевременного прекращения терапии ингибиторами CDK4/6. Напротив, она должна рассматриваться как сигнал для тщательного мониторинга и активного управления данным нежелательным явлением. В ходе проведения исследования также становится интересным почему в Группе 2 степень лейкопении оказалась глубже по сравнению с Группой 1. Мы выдвинули следующие гипотезы, которые могут быть потенциальными мишенями для проведения дальнейших фармакологических исследований:

1. **Фармакогенетические различия.** Полиморфизмы CYP3A4, ABCB1, а также вариабельность экспрессии pRb могут влиять как на токсичность, так и на клинический исход.
2. **Иммунологическая модуляция.** Согласно современным данным, CDK4/6-ингибиторы обладают иммуноопосредованными эффектами (увеличение инфильтрации Т-клетками, снижение

регуляторных Т-клеток), что может способствовать долгосрочному контролю заболевания, несмотря на сходные значения ВБП.

Наше исследование, безусловно, имеет ряд ограничений. Прежде всего, это ретроспективный характер исследования, который может приводить к потенциальной систематической ошибке. Отсутствие данных о степени нейтропении также не позволяет более углубленно провести анализ. Кроме того, наблюдалось несбалансированное распределение комбинаций препаратов между группами, что затрудняет полное разделение эффектов конкретного препарата от эффекта степени лейкопении. Высокая доля пропущенных данных по статусу мутации PIK3CA (90%) также ограничивает возможность сделать окончательные выводы о его прогностической роли в данной когорте. Будущие проспективные исследования с большим числом пациентов, стандартизированным сбором данных и учётом потенциальных вмешивающихся факторов необходимы для подтверждения этих результатов и дальнейшего изучения прогностической роли лейкопении.

Закключение / Conclusion

Настоящее исследование демонстрирует, что развитие лейкопении G2–3 в ходе терапии ингибиторами CDK4/6 у пациентов с гормононегативным HER2-негативным раком молочной железы ассоциировано с более длительной общей выживаемостью. Это наблюдение предполагает, что лейкопения может служить фармакодинамическим маркером адекватного воздействия препарата на опухоль. Тщательный мониторинг и своевременная коррекция гематологической токсичности имеют решающее значение для обеспечения непрерывности лечения и улучшения долгосрочных клинических исходов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Фатеева А. В., Зуков Р. А.* — концепция и дизайн исследования; *Фатеева А. В., Зуков Р. А., Вдовенко А. В., Пономаренко Д. М., Россоха Е. И., Рябова Л. М.* — сбор и обработка материала; *Комиссарова В. А.* — статистическая обработка; *Фатеева А. В.* — написание текста; *Зуков Р. А., Елисеева Е. В.* — редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Authors' participation

The work was carried out without sponsorship.

Authors' contributions

All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows: *Fateeva AV, Zukov RA* — concept and design of the study; *Fateeva AV, Zukov RA, Vdovenko AV, Ponomarenko EI, Ryabova LM* — collection and processing of the material; *Komissarova VA* — statistical processing; *Fateeva AV* — writing the text; *Zukov RA, Eliseeva EV* — editing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фатеева Анастасия Валерьевна — зав. центром амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ Московской области «Химкинская клиническая больница»; аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ, Владивосток, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ralise@bk.ru

ORCID ID: 0000-0001-9413-367X

РИНЦ SPIN-код: 5531-9466

Елисеева Екатерина Валерьевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: yeliseeff23@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

РИНЦ SPIN-код: 1332-1667

Вдовенко Алена Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

e-mail: alena-vz@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-6758-4800

РИНЦ SPIN-код: 6663-3600

Комиссарова Валерия Алексеевна — зав. отделом скрининговых программ и профилактики ЗНО КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского»; аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

e-mail: lera21734tkd@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-5862-1761

РИНЦ SPIN-код: 5808-7020

Зуков Руслан Александрович — д. м. н., профессор, главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

e-mail: zukov_rus@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-7210-3020

РИНЦ SPIN-код: 3632-8415

Пономаренко Дмитрий Михайлович — к. м. н., зав. химиотерапевтическим отделением №1 ГБУЗ ООД, ассистент кафедры онкологии ИГМАПО, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Иркутск, Российская Федерация

e-mail: ponomarenkodm@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2494-4028

РИНЦ SPIN-код: 9497-9906

ABOUT THE AUTHORS

Anastasia V. Fateeva — Head of the Center for Outpatient Oncological Care at the Khimki Clinical Hospital in the Moscow Region, Khimki, Russian Federation, postgraduate student at the Department of General and Clinical Pharmacology, TSMU, Vladivostok, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: ralise@bk.ru

ORCID ID: 0000-0001-9413-367X

RSCI SPIN-code: 5531-9466

Ekaterina V. Yeliseeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, TSMU, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: yeliseeff23@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

RSCI SPIN-code: 1332-1667

Alyona V. Vdovenko — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Oncology and Radiation Therapy at the KrasGMU named after Prof. V. F. Voyno-Yasnetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

e-mail: alena-vz@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-6758-4800

RSCI SPIN-code: 6663-3600

Valeria A. Komissarova — Head of the Department of Screening Programs and Prevention of Acute Respiratory Viral Infections, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Centre named after A. I. Kryzhanovsky, postgraduate student of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a course in the KrasGMU named after Prof. V. F. Voyno-Yasnetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

e-mail: lera21734tkd@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-5862-1761

RSCI SPIN-code: 5808-7020

Ruslan A. Zukov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A. I. Kryzhanovsky, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a course in KrasGMU named after Prof. V. F. Voyno-Yasnetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

e-mail: zukov_rus@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-7210-3020

RSCI SPIN-code: 3632-8415

Dmitry M. Ponomarenko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapeutic Department No. 1 of GBUZ OOD, Assistant of the Department of Oncology of IGMAPO, Irkutsk, Russian Federation

e-mail: ponomarenkodm@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2494-4028

RSCI SPIN code: 9497-9906

Россоха Елена Ивановна — к. м. н., зав. отделением дневного стационара КГБУЗ АКОД, Барнаул, Российская Федерация

e-mail: rossokha_e@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-5303-3012

Рябова Лилия Михайловна — к. м. н., зам. директора по медицинской части ОП ООО Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина, Томск, Российская Федерация

e-mail: tomsk.ryabova@ldc.ru

ORCID ID: 0000-0002-7171-8728

Elena I. Rossokha — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of the day hospital, KGBUZ AKOD, Barnaul, Russian Federation

e-mail: rossokha_e@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-5303-3012

Lilia M. Ryabova — Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for the Medical Department of LLC Berezin Sergey Medical Institute Medical Diagnostic Center, Tomsk, Russian Federation

e-mail: tomsk.ryabova@ldc.ru

ORCID ID: 0000-0002-7171-8728

Литература/References

1. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
2. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):425-439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. Epub 2016 Mar 3. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):e136. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00155-8. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):e270. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30222-4.
3. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
4. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
5. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Jan 1;6(1):116-124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 Jul 1;29(7):1541-1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1842. doi: 10.1093/annonc/mdz215.
7. Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022 Mar 1;28(5):851-859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032.
8. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):25-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
9. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res*. 2022 Aug 15;28(16):3433-3442. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0305.
10. Lynce F, Shajahan-Haq AN, Swain SM. CDK4/6 inhibitors in breast cancer therapy: Current practice and future opportunities. *Pharmacol Ther*. 2018 Nov;191:65-73. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.008.
11. Weintraub SJ, Prater CA, Dean DC. Retinoblastoma protein switches the E2F site from positive to negative element. *Nature*. 1992 Jul 16;358(6383):259-61. doi: 10.1038/358259a0.
12. Hiebert SW, Chellappan SP, Horowitz JM, Nevins JR. The interaction of RB with E2F coincides with an inhibition of the transcriptional activity

- of E2F. *Genes Dev.* 1992 Feb;6(2):177-85. doi: 10.1101/gad.6.2.177.
13. Klocker EV, Egle D, Bartsch R, et al. Efficacy and Safety of CDK4/6 Inhibitors: A Focus on HR+/HER2- Early Breast Cancer. *Drugs.* 2025 Feb; 85(2):149-169. doi: 10.1007/s40265-024-02144-y.
 14. Peng Y, Zhou Y, Zhou X, Jia X, Zhong Y. A disproportionality analysis of CDK4/6 inhibitors in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf.* 2025 Jan;24(1):25-33. doi: 10.1080/14740338.2024.2387323. Epub 2024 Aug 5. Erratum in: *Expert Opin Drug Saf.* 2024 Dec 10:1-6. doi: 10.1080/14740338.2024.2441033.
 15. Onesti CE, Jerusalem G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021 Mar;21(3):283-298. doi: 10.1080/14737140.2021.1852934.
 16. Фатеева А. В., Зуков Р. А. Поиск предикторов эффективности лечения ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+/HER2-метастатическим раком молочной железы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2023;12(3):34–41. [Fateeva AV, Zukov RA. Searching for predictors of the effectiveness of treatment with CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2-metastatic breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2023;12(3):34-41. (in Russ.)].
 17. Zhang J, Xu X, Zhou Y, et al. A meta-analysis and systematic review of different cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer. *Front Oncol.* 2025 Mar 4;15:1472407. doi: 10.3389/fonc.2025.1472407.