

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

УДК 616-006.611-69:577.21

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-2-15-24>

ПРОФИЛЬ ТОКСИЧНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

^{1,2}Р.В. Орлова, ²И.В. Авраменко, ^{1,2}А.В. Андросова, ^{2,4}Э.Э. Топузов, ^{1,2}Н.П. Беляк, ³С.И. Кутукова,
²А.А. Варанкина, ²А.А. Вахитова, ^{1,2}М.И. Глузман

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»,
Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России,
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России,
Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

Контакты: Андросова Александра Валерьевна, e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

Аннотация

Введение. Ингибиторы CDK4/6 стали стандартом терапии для пациенток с ЭР-положительным/HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы (РМЖ), однако в реальной практике профиль безопасности может отличаться от данных регистрационных клинических исследований (РКИ).

Цель: оценить переносимость палбоциклиба и рибоциклиба в сочетании с эндокринной терапией в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проспективное открытое одноцентровое нерандомизированное исследование; включено 815 пациенток, получавших лечение в период 04.2020–10.2023. Группа палбоциклиба: n=365 (125 мг/сут 21/7), группа рибоциклиба: n=450 (600 мг/сут 21/7). Нежелательные явления (НЯ) оценивали по СТСАЕ v5.0; применялись описательная статистика и стандартные критерии значимости ($p < 0,05$).

Результаты. Любые НЯ зарегистрированы у 33,4% пациенток на палбоциклибе и у 24,0% — на рибоциклибе. Профиль токсичности различался: для палбоциклиба преобладали гематологические НЯ — нейтропения у 112/365 (30,7%) пациенток, в том числе 3–4 степени у 37/365 (10,1%); фебрильная нейтропения — 1/365 (0,3%). Для рибоциклиба чаще отмечалась негематологическая токсичность — астения у 34/450 (7,6%) (преимущественно ≤ 2 степени); повышение АЛТ/АСТ — 16/450 (3,6%); кардиотоксичность (удлинение интервала Q–T) — 2/450 (0,4%). Диарея и сыпь встречались нечасто в обеих группах. Снижение доз из-за токсичности не сопровождалось ухудшением выживаемости без прогрессирования по данным внутригруппового сравнения.

Заключение. В реальной клинической практике ингибиторы CDK4/6 демонстрируют благоприятную переносимость и предсказуемые различия в спектре токсичности (гематологическая для палбоциклиба и преимущественно негематологическая для рибоциклиба), что позволяет индивидуализировать выбор препарата и стратегию контроля безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, ингибиторы циклин-зависимых киназ, палбоциклиб, рибоциклиб, нежелательные явления, проспективные исследования

Для цитирования: Орлова Р.В., Авраменко И.В., Андросова А.В., Топузов Э.Э., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Варанкина А.А., Вахитова А.А., Глузман М.И. Профиль токсичности ингибиторов циклин-зависимых киназ в условиях реальной клинической практики // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 2. С. 15–24, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-2-15-24>.

TOXICITY PROFILE OF CYCLIN-DEPENDENT KINASE INHIBITORS IN REAL-TIME CLINICAL PRACTICE

^{1,2}Rashida V. Orlova, ²Inna V. Avramenko, ^{1,2}Aleksandra V. Androsova, ^{2,4}Eldar E. Topuzov,
^{1,2}Natalia P. Belyak, ³Svetlana I. Kutukova, ²Anna A. Varankina, ²Almira A. Vakhitova, ^{1,2}Mark I. Gluzman

¹St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia

²St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 193318, Russia

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

6–8 L. Tolstoy Str., St. Petersburg 197022, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Kirochnaya Street, 41, St. Petersburg 191015, Russia

Contacts: Androsova Aleksandra V., e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

Annotation

Background. Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors are a standard of care for ER-positive/HER2-negative metastatic breast cancer (MBC), yet real-world safety may differ from randomized controlled trials (RCTs).

Objective. To assess the safety of palbociclib and ribociclib combined with endocrine therapy in routine clinical practice.

Methods. Prospective, open-label, single-center, non-randomized study including 815 patients treated between April 2020 and October 2023. Palbociclib cohort: n=365 (125 mg QD, 21/7); ribociclib cohort: n=450 (600 mg QD, 21/7).

Adverse events (AEs) were graded by CTCAE v5.0; standard statistics with $p < 0.05$.

Results. Any-grade AEs occurred in 33.4% (palbociclib) and 24.0% (ribociclib). Toxicity spectra differed: palbociclib was associated mainly with hematologic AEs—neutropenia in 112/365 (30.7%), including grade 3–4 in 37/365 (10.1%); febrile neutropenia in 1/365 (0.3%). Ribociclib showed predominantly non-hematologic AEs — asthenia in 34/450 (7.6%) (mostly grade ≤ 2); ALT/AST elevations in 16/450 (3.6%); QT interval prolongation in 2/450 (0.4%). Diarrhea and rash were uncommon in both cohorts. Dose reductions implemented for toxicity did not compromise progression-free survival in within-group comparisons.

Conclusions. In real-world practice, CDK4/6 inhibitors demonstrate favorable tolerability with predictable, distinct toxicity patterns (hematologic with palbociclib; mainly non-hematologic with ribociclib), supporting individualized drug selection and safety monitoring strategies.

KEYWORDS: breast cancer, cyclin-dependent kinase inhibitors, palbociclib, ribociclib, drug-related side effects and adverse reactions, prospective studies

For citation: Orlova R.V., Avramenko I.V., Androsova A.V., Topuzov E.E., Belyak N.P., Kutukova S.I., Varankina A.A., Vakhitova A.A., Gluzman M.I. Toxicity profile of cyclin-dependent kinase inhibitors in real-time clinical practice // *Clinical case in oncology*. 2025. Vol. 3, No. 2. P. 15–24, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-2-15-24>.

ВВЕДЕНИЕ

В России рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по частоте среди всех онкологических заболеваний у женщин, составляя 21% от общей заболеваемости [1].

Около 63% всех случаев РМЖ в России (примерно 42 тыс. пациентов) относятся к люминальному подтипу (ЭР-положительный/HER2-отрицательный), который характеризуется гиперэкспрессией гормональных рецепторов к эстрогену (ЭР) и прогестерону (ПР), что делает его чувствительным к гормональной терапии. Основой лечения пациентов с прогрессирующим люминальным подтипом РМЖ при отсутствии висцерального криза является эндокринная терапия (гормонотерапия, ГТ), которая применяется вне

зависимости от менопаузального статуса пациенток.

Еще в 1980-х годах предпринимались попытки увеличить эффективность ГТ за счет ее комбинирования с другими противоопухолевыми препаратами. Эти испытания закончились неудачей — комбинирование ГТ и химиопрепаратов не привело к улучшению результатов лечения.

Глобальным прорывом в терапии метастатического люминального рака молочной железы (мРМЖ) стало появление принципиально нового класса препаратов, а именно ингибиторов циклин-зависимых киназ.

В настоящее время в арсенале клинического онколога есть три ингибитора CDK4/6, которые одобрены Управлением по санитар-

ному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и зарегистрированы на территории Российской Федерации: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб.

Палбоциклиб (зарегистрированный в России в октябре 2016 г. как Ибранса) является первым ингибитором CDK4/6 для лечения мРМЖ и показан для лечения в качестве терапии самого распространенного типа мРМЖ, известного как ЭР-положительный/HER2-отрицательный, в первой линии в сочетании с летрозолом на основании исследования II фазы PALOMA-1/TRIO-18 и исследования III фазы PALOMA-2, а также в качестве второй или более поздней линии в сочетании с фулвестрантом на основании исследования III фазы PALOMA-3 [2, 3].

Рибоциклиб был одобрен FDA в марте 2017 г. (на территории РФ с февраля 2018 г.) для применения в первой линии лечения ЭР-положительного/HER2-отрицательного мРМЖ у женщин в постменопаузе на основании результатов исследования III фазы MONALEESA-2 [4, 5].

Абемациклиб был одобрен FDA в феврале 2018 г. в сочетании с ингибиторами ароматазы (ИА) для терапии первой линии ЭР-положительного/HER2-отрицательного прогрессирующего РМЖ у женщин в постменопаузе на основании результатов исследования MONARCH-3. Также данный препарат был одобрен FDA в сентябре 2017 г. для терапии второй или более поздней линии в сочетании с фулвестрантом на основании результатов исследования MONARCH-2 и в качестве единственного средства для терапии третьей или более поздней линии для женщин и мужчин на основании MONARCH-1 [6–9].

Учитывая, что медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) на фоне данной терапии в среднем по результатам регистрационных исследований превышает два года, клиническому онкологу требуется четкое понимание профиля токсичности каждого из трех ранее представленных препаратов для обеспечения максимальной комплаентности при лечебном процессе. Именно вопросу безопасности применения ингибиторов циклин-зависимых киназ в реальной клинической практике и будет посвящена данная статья.

Безопасность ингибиторов CDK4/6

Ингибиторы CDK4/6, как правило, хорошо переносятся. Наиболее распространенные

нежелательные явления (НЯ) включают тошноту, диарею, усталость, нейтропению, лейкопению, анемию и тромбоцитопению.

Палбоциклиб и рибоциклиб чаще всего вызывают нейтропению (но фебрильная нейтропения встречается не более чем у 1,6% пациентов), в то время как диарея является наиболее распространенным побочным эффектом абемациклиба, возможно, из-за его большей аффинности к CDK4 по сравнению с CDK6 [10]. Особенностью рибоциклиба также является то, что он чаще приводит к гепатотоксичности и удлинению интервала Q–T, что требует соответствующего контроля. Среди редко встречающихся и невыраженных осложнений CDK4/6-ингибиторов стоит отметить анемию, тромбоцитопению, тошноту, артралгию, алопецию, сыпь. В исследованиях PALOMA-2, PALOMA-3 не отмечалось снижения мВБП в условиях редукции дозы палбоциклиба при развитии НЯ, требующих этого. Учитывая разный спектр токсичности препаратов, в ситуациях, когда пациент не переносит одно средство, разумно рассмотреть вопрос перехода на другой ингибитор CDK4/6.

Результаты

В нашей работе проведено проспективное открытое одноцентровое нерандомизированное исследование, в которое было включено 815 пациентов с верифицированным диагнозом «Рак молочной железы», получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с апреля 2020 по октябрь 2023 года. Данное исследование, которое проведено на достаточно крупной популяции пациентов, позволит дополнить уже имеющиеся у нас знания о применении ингибиторов циклин-зависимых киназ и впоследствии может служить дополнительным подспорьем для клинического онколога в выборе того или иного препарата в зависимости от конкретной ситуации.

Статистический анализ: описательная статистика, тесты Шапиро–Уилка, t-Стьюдента, Манна-Уитни, χ^2 , Фишера ($p < 0,05$ значимо). Программы: STATISTICA v12.0, MedCalc v22.009, Excel.

Основные критерии включения пациентов в исследование:

- возможность и согласие подписать форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- возраст пациентов — старше 18 лет;

- верифицированный морфологически диагноз «рак молочной (грудной) железы»;
- подтвержденная IV стадия заболевания;
- наличие показаний к назначению ингибиторов CDK4/6.

Основные критерии не включения пациентов в исследование:

- зарегистрированное наличие любых сопутствующих состояний в стадии субкомпенсации и декомпенсации;
- наличие любых нежелательных явлений после предшествующего лечения, не разрешившихся до 1 степени токсичности, определяемой по шкале CTCAE ver. 5.0 [11].

Все пациенты были разделены на две группы. Пациентам группы 1 (n=365) проводилась лекарственная терапия препаратом палбоциклиб в стартовой дозе 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (полный цикл составляет 28 дней), пациенты группы 2 (n=450) получали терапию препаратом рибоциклиб в стартовой дозе 600 мг внутрь один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (полный цикл составляет 28 дней).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Если говорить о гендерном составе исследованных групп, то почти все участники первой группы (палбоциклиб), конкретно 363 человека (99,45% выборки), были женщинами, и только 2 человека (0,55%) — мужчинами. В группе 2 все 450 участников — женщины.

Средний возраст больных в обеих группах был примерно одинаковым и составил 66 лет. На момент постановки диагноза у пациентов в группе палбоциклиба можно увидеть следующую картину распределения по стадиям: 23 пациента (6,30%) — I стадия, 109 (29,86%) — II, 123 (33,70%) — III и еще 109 (29,86%) — IV стадия. В одном случае стадия на момент постановки диагноза была неизвестна. В то время как в группе рибоциклиба это распределение выглядело следующим образом: 35 случаев (7,78%) — I стадия, 107 (23,78%) — II стадия, 180 (40,00%) — III стадия, 123 (27,33%) пациента имели IV стадию, и у 5 (1,11%) пациентов на момент постановки диагноза стадия была неизвестна.

При оценке сопутствующей патологии и общего состояния пациентов в обеих группах важно, что индекс коморбидности Чарлсона [12] и ECOG статус в обеих группах были сопоставимы.

Общая характеристика больных, включенных в исследование

Таблица 1

Table 1

General characteristics of patients included in the study

Признак	Группа 1 (палбоциклиб), абс. (%)	Группа 2 (рибоциклиб), абс. (%)	p
Общее количество больных	365 (100,0)	450 (100,0)	—
Пол:			0,1161
женщины	363 (99,45)	450 (100,0)	
мужчины	2 (0,55)	0	
Возраст:			0,1528
медиана/среднее±SD	66,0	66,0	
[Q25; Q75] / (95% ДИ)	[57,0–71,5]	[59,0–73,0]	
мин.–макс.	34,0–90,0	30,0–88,0	
Стадия на момент постановки диагноза:			0,8425
I	23 (6,30)	35 (7,78)	
II	109 (29,86)	107 (23,78)	
III	123 (33,7)	180 (40,0)	
IV	109 (29,86)	123 (27,33)	
неизвестно	1 (0,28)	5 (1,11)	
Индекс коморбидности Чарлсона:			0,0287
медиана/среднее±SD	10,0	8,0	
[Q25; Q75] / (95% ДИ)	[8,0–11,0]	[7,0–9,0]	
мин.–макс.	4,0–14,0	3,0–13,0	
Общее состояние по шкале ECOG:			
0	72 (19,72)	134 (29,78)	0,0010
1	218 (59,73)	239 (53,11)	0,0583
2	69 (18,9)	63 (14,0)	0,0590
3	6 (1,65)	13 (2,89)	0,2437
4	2 (0,55)	0 (0,0)	0,3699

Также был оценен характер метастатического поражения в обеих группах и количество локусов. Тут из значимых различий обращает на себя внимание более высокая «опухолевая нагрузка» у пациентов, которые получали рибоциклиб: 42 (9,32%) на момент старта терапии имели 5 и более локусов метастатического поражения.

а также в большинстве своем не имели отягченного наследственного анамнеза и возраста, который подразумевал бы тестирование.

Общая характеристика терапии представлена в табл. 3. Обращает на себя внимание преобладающее назначение обоих препаратов в 1-й линии, но чаще выбор клинического онколога склоняется в пользу рибоциклиба

Результаты молекулярно-генетического исследования опухоли пациентов, включенных в исследование

Таблица 2

Table 2

Results of molecular genetic testing of the tumor in patients included in the study

Признак	Группа 1 (палбоциклиб), абс. (%)	Группа 2 (рибоциклиб), абс. (%)	p
Общее количество больных	365 (100)	450 (100)	—
Наличие мутации <i>BRCA</i> :			
нет	117/124 (94,35)	95/105 (90,48)	0,2657
есть (ПЦР)	5/124 (4,03)	10/105 (9,52)	0,0942
есть (NGS)	2/124 (1,62)	0/105 (0,0)	0,1902
не определялась	241/365 (66,03)	345/450 (76,67)	0,0008
Наличие мутации <i>PIK3CA</i> :			
нет	198/252 (54,76)	152/210 (72,38)	<0,0001
есть	53/252 (45,24)	58/210 (27,62)	<0,0001
не определялась	113/365 (30,96)	240/450 (53,33)	0,3441

В табл. 2 представлены результаты молекулярно-генетического исследования опухоли пациентов, включенных в исследование. Данные по наличию мутации *PIK3CA* корре-

($p=0,0293$). Однако если говорить о более поздних линиях (3-й, 4-й и более), тут чаще назначают палбоциклиб ($p=0,0086$ и $p<0,0001$ соответственно).

Общая характеристика терапии CDK4/6

Таблица 3

Table 3

General characteristics of CDK4/6 therapy

Признак	Группа 1 (палбоциклиб), абс. (%)	Группа 2 (рибоциклиб), абс. (%)	p
Общее количество больных	365 (100)	450 (100)	—
Линия терапии CDK4/6:			
1	161 (44,11)	233 (51,78)	0,0293
2	84 (23,01)	125 (27,78)	0,1210
3	63 (17,26)	49 (10,89)	0,0086
4 и более	57 (15,62)	43 (9,55)	0,00001
Гормональный партнер терапии CDK4/6:			
фулвестран	110 (30,14)	62 (13,78)	0,00001
тингибиторы ароматазы	255 (69,86)	388 (86,22)	0,00001
Гормонорезистентность:			
первичная (до 2 лет от АГТ)	51 (13,97)	89 (19,78)	0,0288
вторичная (после 2 лет от АГТ)	244 (66,85)	190 (42,22)	0,00001
нет гормонорезистентности	70 (19,18)	167 (37,11)	0,00001
не определено	0	4 (0,89)	0,0708

лируют с данными мировой литературы. Что же касается определения мутации *BRCA*, тут, к сожалению, в большинстве случаев (66,03% для группы палбоциклиба и 76,67% для группы рибоциклиба) ее определение не проводилось. Это связано с тем, что все пациентки имели гормонопозитивный статус опухоли,

Обращает на себя внимание парадоксальная обратная связь влияния дозолимитирующей токсичности на время без прогрессирования. Так, при ее наличии в группе палбоциклиба (вне зависимости от линии лечения) ВВП значимо не отличается от ВВП у пациентов, у которых снижения дозы не было. Такая

тенденция может коррелировать с данными мировых исследований, которые рассматривают редукцию дозы как основную опцию выбора, не снижающую эффективность на препаратах группы ингибиторов циклин-зависимых киназ.

В нашем исследовании была оценена безопасность терапии ингибиторами CDK4/6. В табл. 4 отражены все нежелательные яв-

ния, а наиболее наглядное распределение представлено на рисунке.

Значимо чаще на фоне палбоциклиба имела место гематологическая токсичность ($p<0,0001$). Что касается рибоциклиба, то тут такое нежелательное явление, как астения, вплоть до 2-й степени, чаще беспокоило пациентов ($p<0,0001$).

Безопасность терапии CDK4/6

Таблица 4

Safety of CDK4/6 therapy

Table 4

Признак	Группа 1 (палбоциклиб), абс. (%)	Группа 2 (рибоциклиб), абс. (%)	p
Общее количество больных	365 (100)	450 (100)	—
НЯ, выявленные в ходе терапии	122 (33,42)	108 (24,00)	0,1161
Астения:			
всего	3 (2,46)	34 (31,48)	0,00001
1 степень	2 (1,64)	8 (7,41)	0,0323
2 степень	1 (0,82)	24 (22,22)	0,00001
3 степень	0	2 (1,85)	0,1313
Повышение АЛТ/АСТ:			
всего	2 (1,64)	16 (14,81)	0,0002
1 степень	1 (0,82)	9 (8,33)	0,0053
2 степень	1 (0,82)	7 (6,48)	0,0194
Кардиотоксичность:			
всего	2 (1,64)	2 (1,85)	0,9032
1 степень	2 (1,64)	2 (1,85)	0,9032
2 степень	0	0	
Периферическая полинейропатия:			
всего	1 (0,82)	3 (2,78)	0,2566
1 степень	0	1 (0,93)	0,2857
2 степень	1 (0,82)	2 (1,85)	0,4919
Тромбоцитопения:			
всего	5 (4,10)	4 (3,70)	0,8759
1 степень	5 (4,10)	2 (1,85)	0,3215
2 степень	0	2 (1,85)	0,1313
Нейтропения:			
всего	112 (91,80)	46 (42,59)	0,00001
1 степень	26 (21,31)	2 (1,85)	0,00001
2 степень	48 (39,34)	14 (12,96)	0,00001
3 степень	28 (22,95)	27 (25,00)	0,7160
4 степень	9 (7,38)	3 (2,78)	0,1175
фебрильная нейтропения	1 (0,82)	0	0,3456
Анемия:			
всего	1 (0,82)	7 (6,48)	0,0194
1 степень	0	0	
2 степень	1 (0,82)	4 (3,70)	0,1348
3 степень	0	2 (1,85)	0,1313
4 степень	0	1 (0,93)	0,2857
Сыпь:			
всего	3 (2,46)	10 (9,26)	0,0258
1 степень	1 (0,82)	5 (4,63)	0,0704
2 степень	2 (1,64)	4 (3,70)	0,3279
3 степень	0	1 (0,93)	0,2857
Диарея:			
всего	2 (1,64)	6 (5,56)	0,1055
1 степень	0	2 (1,85)	0,1313
2 степень	0	3 (2,78)	0,0638
3 степень	0	1 (0,93)	0,2857

Особенно интересным представляется достаточно необычное наблюдение в отношении токсичности рибоциклиба. В клиниче-

регистрационных исследований — PALOMA-2 для палбоциклиба (n=666, палбоциклиб + летрозол vs плацебо + летрозол) [3] и MONA-

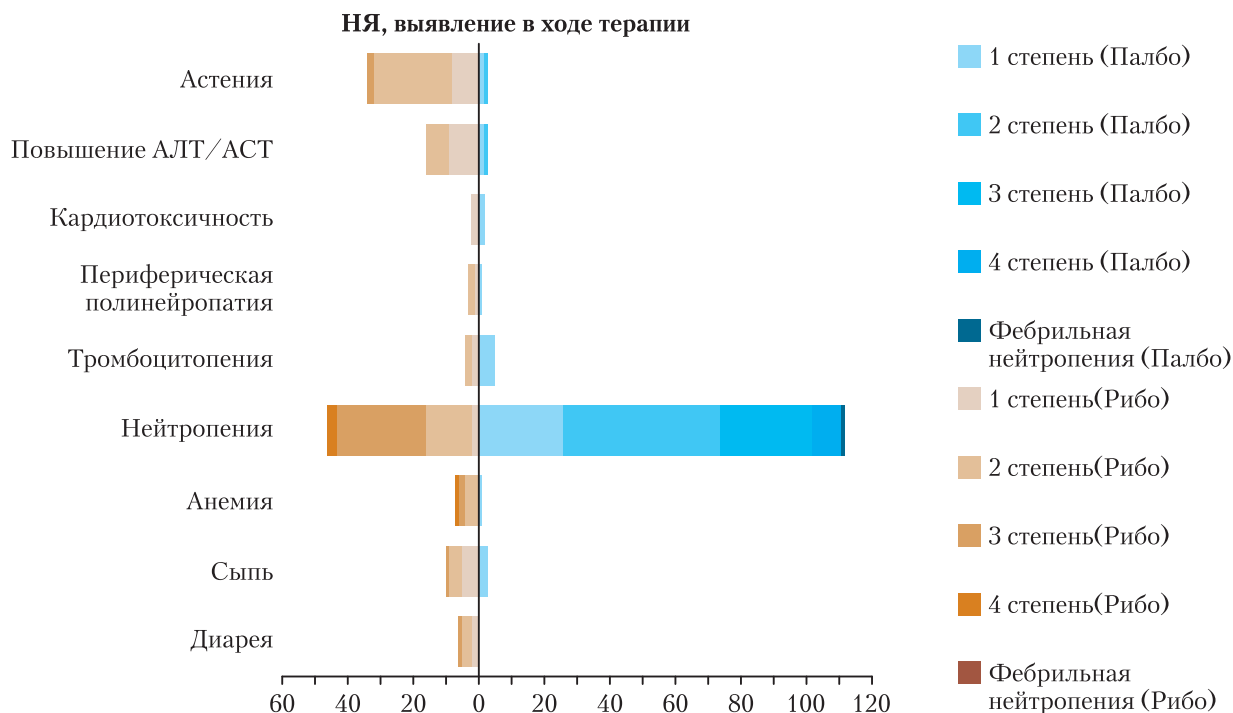


Рисунок. Профиль токсичности на фоне ингибиторов циклин-зависимых киназ
Figure. Toxicity profile of cyclin-dependent kinase inhibitors

ских исследованиях наиболее частым нежелательным явлением на фоне данного препарата являлась печеночная токсичность, также наблюдалась кардиотоксичность. Однако при анализе нашей базы данных наиболее частым побочным эффектом на фоне терапии рибоциклибом была именно астения.

В проведенном проспективном исследовании в реальной клинической практике с участием 815 пациенток с метастатическим люминальным РМЖ (ЭР-положительным/HER2-отрицательным) мы оценили безопасность и эффективность ингибиторов CDK4/6 в комбинации с эндокринной терапией. Наши результаты подтверждают, что эти препараты обладают благоприятным профилем переносимости, с управляемыми нежелательными явлениями, что согласуется с данными крупных рандомизированных исследований. Однако, как и ожидалось в условиях реальной практики, где пациенты часто имеют более высокую коморбидность и разнородные характеристики по сравнению с отобранными когортами клинических испытаний, мы наблюдали некоторые нюансы в частоте и спектре токсичности.

Проведем сопоставление наших данных по токсичности с результатами ключевых

LEESA-2 для рибоциклиба (n=668, рибоциклиб + летрозол vs плацебо + летрозол) [4].

Для палбоциклиба в нашей когорте (n=365) НЯ зарегистрированы у 33,42% пациенток, с преобладанием гематологической токсичности: нейтропения наблюдалась у 30,7% (112/365) от общего числа пациенток (91,8% тех, у кого были НЯ), включая 22,95% случаев 3-й степени и 7,38% — 4-й степени; фебрильная нейтропения — у 0,27% (1/365). Это ниже, чем в PALOMA-2, где нейтропения любой степени отмечена у 80% пациенток в экспериментальной группе, а 3–4 степени — у 66,4%, с фебрильной нейтропенией у 1,8%. Такая разница может быть обусловлена чуть менее строгим мониторингом и своевременной редукцией дозы в реальной практике, учитывая накопленный опыт. Астения в нашей группе была редкой (0,82% от общего числа, или 2,46% от пациенток с НЯ), в то время как в PALOMA-2 она достигала 37,4%, что может отражать лучшую толерантность в нашей популяции или отсутствие применения валидизированных опросников качества жизни для реальной клинической практики. Внедрение подобных опросников позволило бы достичь более качественного репортирования НЯ. Другие НЯ, такие как анемия (0,27%)

и тромбоцитопения (1,37%), также были менее частыми по сравнению с 24% и 26% в PALOMA-2, подтверждая, что редукция дозы (у 10,41% наших пациенток) не снижала эффективность, но минимизировала токсичность, как и в регистрационном исследовании.

Для рибоциклиба (n=450) НЯ выявлены у 24,00% пациенток, с доминирующей негематологической токсичностью: астения — у 7,56% (34/450) от общего числа (31,48% от пациенток с НЯ), включая 22,22% случаев 2-й степени. В РКИ MONALEESA-2 астения отмечена у 37%, но в нашей практике частота была ниже, возможно, из-за нюансов репортирования таких НЯ, как астения, со стороны лечащего врача. Нейтропения в нашей группе составила 10,22% (46/450), с 25% случаев 3-й степени среди пациенток с НЯ, что существенно ниже 74% (все степени) и 59% (3–4 степени) в MONALEESA-2; фебрильная нейтропения отсутствовала (vs 1,5% в исследовании).

Повышение АЛТ/АСТ наблюдалось у 3,56% (16/450), что значительно меньше 46% в MONALEESA-2, где это было одним из ключевых НЯ. Кардиотоксичность (удлинение интервала Q–T) в нашей когорте была минимальной (0,44%), аналогично 3,3% в MONALEESA-2. Такая низкая частота встречаемости данного НЯ не умаляет необходимости ЭКГ-мониторинга. Диарея и сыпь были редкими (1,33% и 2,22% соответственно), в отличие от 35% и 17% в регистрационном исследовании.

В целом, наши данные в реальной клинической практике демонстрируют более низкую общую частоту НЯ по сравнению с регистрационными исследованиями (33,42% vs ≈90% в PALOMA-2; 24,00% vs ≈95% в MONALEESA-2), что может быть связано с практическим опытом онкологов в управлении токсичностью, включая профилактику и дозовую адаптацию. При этом спектр токсичности сохраняется: гематологический для палбоциклиба и негематологический (астения, гепатотоксичность) для рибоциклиба, что подтверждает данные литературы и подчеркивает ценность индивидуального подхода к выбору препарата на основе профиля пациентки. Редкие тяжелые осложнения (фебрильная нейтропения <1%) и отсутствие влияния редукции дозы на выживаемость без прогрессирования согласуются с PALOMA-2 и MONALEESA-2, где аналогичные меры обеспечивали баланс эффективности и безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы CDK4/6 остаются краеугольным камнем терапии люминального РМЖ, значительно улучшая контроль заболевания. Все три ингибитора CDK4/6, по-видимому, имеют эквивалентную эффективность, а их несколько разные профили токсичности могут помочь индивидуализировать подход к выбору препарата у конкретных пациентов. Полученные результаты дополняют доказательную базу, подчеркивая их безопасность в реальной практике у российских пациенток.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.
2. Finn R.S., Crown J.P., 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. Vol. 16. P. 25–35.
3. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, No. 20. P. 1925–1936.
4. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 1738–1748.
5. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–), advanced breast cancer (ABC) // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35 (15 suppl). P. 1038.
6. Goetz M.P., Toi M., Campone M. et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. P. 3638–3646.
7. Di Leo A., Toi M., Campone M. et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for patients with HR+/HER2– advanced breast cancer. Presented at the European Society for Medical Oncology 2017 Congress; Madrid; Sep 8–12, 2017. Abstr 236O.

8. Sledge G.W., 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. Vol. 35. P. 2875–2884.
9. Dickler M.N., Tolaney S.M., Rugo H.S. et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR(+)/HER2(–) metastatic breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2017. Vol. 23. P. 5218–5224.
10. Barroso-Sousa R., Shapiro G.I., Tolaney S.M. Clinical development of the CDK4/6 inhibitors ribociclib and abemaciclib in breast cancer // *Breast Care (Basel)*. 2016. Vol. 11. P. 167–173.
11. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: November 27, 2017.
12. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chronic. Dis.* 1987. Vol. 40, No. 5. P. 373–383.

Вклад авторов

Р. В. Орлова: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование рукописи, окончательное утверждение рукописи.

И. В. Авраменко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста рукописи.

А. В. Андросова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста рукописи.

Э. Э. Топузов: предоставление ресурсов для исследования, административная поддержка.

Н. П. Беляк: разработка концепции исследования, участие в лечении пациентов, редактирование рукописи.

С. И. Кутукова: статистическая обработка материала, редактирование рукописи.

А. А. Варанкина: сбор и обработка материала.

А. А. Вахитова: сбор материала.

М. И. Глузман: сбор материала.

Authors' contributions

R. V. Orlova: development of the study concept and design, scientific editing of the manuscript, final approval of the manuscript.

I. V. Avramenko: development of the study concept and design, collection and processing of material, writing the manuscript text.

A. V. Androsova: development of the study concept and design, collection and processing of material, writing the manuscript text.

E. E. Topuzov: provision of resources for the study, administrative support.

N. P. Belyak: development of the study concept, participation in patient treatment, editing the manuscript.

S. I. Kutukova: statistical processing of material, editing of manuscript.

A. A. Varankina: collection and processing of material.

A. A. Vakhitova: collection and processing of material.

M. I. Gluzman: collection and processing of material. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ORCID авторов / ORCID of authors

Р. В. Орлова / R. V. Orlova

<https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

И. В. Авраменко / I. V. Avramenko

<https://orcid.org/0000-0003-2003-7938>

А. В. Андросова / A. V. Androsova

<https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>

Э. Э. Топузов / E. E. Topuzov

<https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>

Н. П. Беляк / N. P. Belyak

<https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>

С. И. Кутукова / S. I. Kutukova

<https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

А. А. Вахитова / A. A. Vakhitova

<https://orcid.org/0000-0003-1321-3657>

М. И. Глузман / M. I. Gluzman

<https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding: this study was not sponsored.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and bioethical standards. All patients signed voluntary informed consent to participate in the study.

Статья поступила / Received to the editor: 28.03.2025

Прошла рецензирование / Was reviewed: 11.04.2025

Принята в печать / Accepted for publication: 30.04.2025