

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-89-103>

# Эскалация адъювантной эндокринотерапии раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы: кому, когда и зачем?

**И. В. Колядина***ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4***Контакты:** Ирина Владимировна Колядина [irinakolyadina@yandex.com](mailto:irinakolyadina@yandex.com)

В настоящем обзоре представлена эволюция адъювантной эндокринотерапии раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы, описан феномен позднего рецидивирования и дано клиническое обоснование для проведения эскалации лечения, проанализированы ключевые этапы метастатического каскада и дано научное обоснование внедрения ингибиторов CDK4/6 в адъювантные режимы терапии. Представлены основные результаты 2 крупных рандомизированных исследований терапии с включением абемациклиба (MonarchE) и рибозициклиба (NATALEE) у больных с ранними стадиями гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы, оценены онкологические результаты эскалации лечения и безопасность терапии.

**Ключевые слова:** гормонозависимый рак молочной железы, адъювантная эндокринотерапия, ингибиторы CDK4/6, абемациклиб, рибозициклиб, эскалация лечения, метастатический каскад, феномен позднего рецидивирования, по-  
коющиеся опухолевые клетки

**Для цитирования:** Колядина И. В. Эскалация адъювантной эндокринотерапии раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы: кому, когда и зачем? Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1): 89–103. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-89-103>

## Escalation of adjuvant endocrine therapy for early hormone-dependent HER2-negative breast cancer: to whom, when and why?

**I. V. Kolyadina***Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia; V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia***Contacts:** Irina Vladimirovna Kolyadina [irinakolyadina@yandex.com](mailto:irinakolyadina@yandex.com)

This review presents the evolution of adjuvant endocrine therapy for early hormone-dependent HER2-negative breast cancer, describes late relapse phenomenon, provides clinical rationale for escalation of treatment, analyzes the key stages of the metastatic cascade, and provides a scientific rationale for the introduction of CDK4/6 inhibitors into adjuvant treatment regimens. The main results of two large randomized studies of therapy including abemaciclib (MonarchE) and ribociclib (NATALEE) in patients with early stages of hormone-dependent HER2-negative breast cancer are presented; the oncological results of escalation of treatment and the safety of therapy are assessed.

**Keywords:** hormone-dependent breast cancer, adjuvant endocrine therapy, CDK4/6 inhibitors, abemaciclib, ribociclib, escalation of treatment, metastatic cascade, late relapse phenomenon, dormant cancer cells

**For citation:** Kolyadina I.V. Escalation of adjuvant endocrine therapy for early hormone-dependent HER2-negative breast cancer: to whom, when and why? Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):89–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-89-103>

## Введение

История адъювантной эндокринотерапии (ЭТ) раннего рака молочной железы (РМЖ) насчитывает множество десятилетий, при этом интерес к данному направлению противоопухолевого лечения неуклонно растет с каждым годом [1]. Несмотря на всю изученность механизма действия эндокринных агентов и разработку современных стандартов адъювантной ЭТ РМЖ, пул вопросов, касающихся выбора лекарственного препарата, длительности его применения, необходимости эскалации терапии и развития эндокрино-резистентности, остается весомым [1].

## Эволюция адъювантной эндокринотерапии у пациентов с ранним гормонозависимым раком молочной железы

Старт ЭТ как ключевого патогенетического метода лечения гормонозависимого (HR+) РМЖ произошел в 1882 г. после сообщения Т. Nunn о регрессе опухоли после удаления яичников у пременопаузальной больной РМЖ. С этого периода до конца XIX века было представлено еще несколько сообщений о терапевтической роли овариэктомии у пациенток с ранними и распространенными стадиями РМЖ [1, 2].

Открытие рецепторов эстрогенов (estrogene receptors, ER) и появление тамоксифена как первого таргетного препарата для лечения HR+ РМЖ привели к серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки роли адъювантной ЭТ у пациенток с ранними стадиями заболевания [1, 3].

Первым этапом было показано преимущество 2-летней адъювантной ЭТ тамоксифеном в дозе 10 мг по сравнению с плацебо, выразившееся в значимом снижении риска рецидива и смерти на 36 % [3]. В последующем РКИ NSABP B-14 было продемонстрировано преимущество 5-летней ЭТ тамоксифеном в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо у пациенток с HR+ РМЖ без поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ): к 15-летнему периоду наблюдения показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) составили 78 % против 65 % ( $p < 0,0001$ ), а общей выживаемости (ОВ) – 71 % против 65 % ( $p = 0,0008$ ) в пользу адъювантной ЭТ [4]. Следует отметить, что эффект тамоксифена не зависел от возраста и менопаузального статуса женщин, а также уровня экспрессии ER [1, 3, 4].

Адъювантная ЭТ тамоксифеном в дозе 20 мг/сут стала «золотым стандартом» лечения раннего РМЖ после представления в 2011 г. результатов метаанализа Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) с включением 20 РКИ (21 457 пациентов):

при ER+ РМЖ ( $n = 10\,645$ ) 5-летняя адъювантная терапия тамоксифеном в сравнении с ее отсутствием существенно снижала риск рецидива в первые 10 лет после операции (на 47 % в срок 0–5 лет и на 32 % в срок 5–10 лет,  $p < 0,00001$ ), но не имела значимого преимущества после 10-летнего периода наблюдения [1, 5]. Причем эффект тамоксифена в снижении риска рецидива был подтвержден вне зависимости от уровня экспрессии ER (низкий/высокий), наличия/отсутствия экспрессии рецепторов прогестерона, возраста, статуса ЛУ и применения химиотерапии (ХТ). Крайне важно, что значимое снижение риска смерти было отмечено в течение всего 15-летнего периода после радикального лечения: на 29 % в срок 0–4 года, на 34 % в срок 5–10 лет и на 32 % спустя 10 лет наблюдения. У пациенток с ER-отрицательным статусом значимого преимущества адъювантной терапии тамоксифеном не отмечено в отношении снижения как риска рецидива, так и риска смерти [5].

Следующей ступенью эволюции лечения раннего HR+ РМЖ стало появление II класса эндокринных агентов и, как следствие, проведение многочисленных РКИ по прямому сравнению эффективности ингибиторов ароматазы (ИА) – анастрозола, летроззола, эксеместана – и тамоксифена [1, 6]. Представленный EBCTCG в 2015 г. метаанализ с включением 31 920 женщин в менопаузе позволил оценить эффективность существующих режимов адъювантной ЭТ, поскольку состоял из 3 разных групп исследований: 1) группа А, оценка эффективности и безопасности 5-летней адъювантной терапии ИА в сравнении с 5-летней терапией тамоксифеном; 2) группа В, сравнение 5-летней терапии ИА и последовательного режима лечения тамоксифеном в течение 2–3 лет, а затем ИА до 5 лет; 3) группа С, сравнение последовательного режима лечения тамоксифеном в течение 2–3 лет, а затем ИА до 5 лет и терапии тамоксифеном в течение 5 лет [6].

Оценка в группе А (5 лет терапии ИА против 5 лет терапии тамоксифеном; 9885 пациенток в менопаузе) показала значимое преимущество ИА перед тамоксифеном в первый год после операции и в срок до 5 лет (снижение риска рецидива на 36 и 20 % соответственно), 10-летняя частота всех рецидивов составила 19,1 % против 22,7 %, ▲3,6 %,  $p < 0,00001$ . Отмечено также преимущество ИА перед тамоксифеном в отношении снижения риска развития отдаленных метастазов (на 14 %), локальных рецидивов (на 26 %) и контрлатерального РМЖ (на 38 %). ЭТ ИА по сравнению с тамоксифеном привела к значимому снижению риска смерти от РМЖ на 15 % (10-летняя частота смерти – 14,2 %

против 12,1 %, ▲2,1 %,  $p = 0,009$ ) и снижению риска смерти от любой причины на 11 % (10-летняя частота всех смертей – 24 % против 21,3 %, ▲2,7 %,  $p = 0,01$ ). По сравнению с тамоксифеном у пациенток на фоне терапии ИА реже отмечалось развитие рака эндометрия (10-летняя частота – 0,4 % против 1,2 %, отношение рисков (ОР) 0,33), но наблюдалось больше костных переломов (5-летняя частота – 8,2 % против 5,5 %, ОР 1,42) [6].

В группе В (терапия ИА в течение 5 лет против последовательного режима лечения тамоксифеном в течение 2–3 лет, а затем ИА до 5 лет; 12 799 пациенток) результаты оказались несколько другими: значимые различия в снижении риска рецидива в пользу 5-летней терапии ИА имели пациентки только в первый год после операции (снижение риска рецидива на 26 %), далее в период 2–4 года и спустя 5 лет результаты лечения были схожими и не достигали статистически значимых различий в отношении не только безрецидивной, но и онкоспецифической выживаемости. Таким образом, режим «переключения» с тамоксифена на ИА оказался равноэффективен режиму 5-летней терапии ИА, но при этом имел более благоприятный профиль безопасности лечения [6].

Анализ группы С (последовательный режим лечения тамоксифеном в течение 2–3 лет, а затем ИА до 5 лет против терапии тамоксифеном в течение 5 лет; 11 798 пациенток) продемонстрировал эффективность последовательного режима «переключения» по сравнению с 5-летней терапией тамоксифеном по всем изученным параметрам. Так, режимы с ИА показали значимое снижение риска рецидива на 18 % (10-летняя частота рецидивов – 17 % против 19 %, ▲2 %,  $p = 0,0001$ ), а также снижение риска смерти от РМЖ на 16 % (10-летняя частота смерти – 8,7 % против 10 %, ▲1,5 %,  $p = 0,01$ ) и снижение риска смерти от любой причины на 18 % (10-летняя частота всех смертей – 14,6 % против 17,5 %, ▲2,9 %,  $p = 0,0002$ ) [6].

Таким образом, результаты данного метаанализа EBTCG демонстрируют преимущество использования у больных в менопаузе режимов с ИА; 5-летняя терапия ИА существенно превосходит по эффективности 5-летнюю терапию тамоксифеном, а последовательный режим «тамоксифен 2–3 года → ИА до 5 лет» может быть хорошей альтернативой 5-летней терапии ИА, сочетая высокую эффективность лечения и благоприятный профиль безопасности [6].

Поиск оптимального режима адъювантной ЭТ у больных в менопаузе привел к осознанию важной терапевтической роли овариальной супрессии (ОС) в данной когорте пациенток [7, 8]. Объединенный анализ крупных РКИ III фазы TEXT/SOFT показал лучшие долгосрочные результаты адъювантной ЭТ с ИА и ОС у пациенток высокого риска рецидива [7]. В анализ были включены пременопаузальные женщины

( $n = 4891$ ), получившие адъювантную ЭТ тамоксифеном, тамоксифеном с ОС и эксеместаном с ОС – в исследовании SOFT; тамоксифеном с ОС, эксеместаном с ОС – в исследовании TEXT. Факторами стратификации в обоих исследованиях были проведение ХТ и статус регионарных ЛУ.

Анализ результатов показал схожие данные: в исследовании SOFT у пациенток, получивших ХТ, максимальные показатели 8-летней выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) достигли 86,2 % (при терапии ИА с ОС) по сравнению с тамоксифеном (81 %) и тамоксифеном с ОС (80,3 %). Аналогичные результаты были получены и в исследовании TEXT: 8-летняя ВБОМ достигла 90 % при терапии ИА с ОС против 84,9 % при применении тамоксифена с ОС. Следует отметить, что в группе больных с проведением ХТ преобладали пациентки с наличием факторов неблагоприятного прогноза, а именно пациентки молодого возраста (до 40 лет), пациентки с поражением регионарных ЛУ, соответствующим статусу N1 и N2, размером опухоли  $\geq T2$ , низкой ( $< 20$  %) экспрессией рецепторов прогестерона, степенью злокачественности опухоли G3 (27 %), а также уровнем Ki-67  $\geq 20$  %. В противоположность этому, пациентки без ХТ (не имеющие вышеперечисленных факторов неблагоприятного прогноза) имели высокие и схожие показатели 8-летней ВБОМ при всех режимах адъювантной ЭТ: в исследовании TEXT – 96,5 % (тамоксифен с ОС) против 97,4 % (ИА с ОС); в исследовании SOFT – 98 % (тамоксифен) против 98,3 % (тамоксифен с ОС) против 99,3 % (ИА с ОС) [7].

Заслуживают внимания и результаты еще одного крупного РКИ III фазы ASTRRA по оценке роли добавления ОС к тамоксифену у пременопаузальных больных моложе 45 лет [8, 9]. В исследование было включено 1483 больных HR+ РМЖ I–III стадии после локального лечения и ХТ, которые были рандомизированы 1:1 в группы: тамоксифен 5 лет против тамоксифен 5 лет + гозерелин в течение 2 лет. При медиане наблюдения 106 мес показатели 8-летней БРВ были значимо выше у пациенток с ОС (85,4 % против 80,2 %), снижение риска рецидива достигло 33 %; при этом существенных различий в показателях ОВ не было отмечено: 8-летняя ОВ составила 96,5 % (тамоксифен с ОС) против 95,3 % (тамоксифен). При подгрупповом анализе преимущество от ОС не имели пациентки с размером опухоли до 2,0 см (pT1), а также со степенью злокачественности G<sub>1</sub>, что говорит об отсутствии клинической пользы от выключения яичников у пременопаузальных пациенток низкого риска рецидива [8, 9].

Полученные результаты имеют высокий практический интерес, поскольку позволяют проводить научно-обоснованную селекцию пременопаузальных пациенток на группы низкого риска рецидива,

для которой достаточно ЭТ тамоксифеном, умеренного риска, имеющую преимущество от добавления ОС к ЭТ тамоксифеном, и высокого риска рецидива, для которой эскалация адъювантной ЭТ максимально выигрышна, а применение режима ИА с ОС обеспечивает лучшие долгосрочные результаты [7–10].

### Феномен позднего рецидивирования при гормонозависимом HER2-отрицательном раке молочной железы и клиническое обоснование пролонгации адъювантной эндокринотерапии

Анализ долгосрочных результатов лечения пациенток с ранним HR+ РМЖ демонстрирует весьма нетривиальные данные: с увеличением времени наблюдения за пациентками наблюдается драматический рост частоты отдаленных рецидивов и смерти от прогрессирования заболевания, достигающей пика через 5–20 лет после первичного лечения [11]. Данный феномен имеет место при всех стадиях РМЖ, достигая максимума у больных с пораженными ЛУ (рис. 1). Поэтому вполне логична была идея об изучении эффективности пролонгации режимов адъювантной ЭТ с 5 до 7–10 лет [11].

Эффективность продленной до 10 лет терапии тамоксифеном подтверждена в 2 крупных РКИ (ATLAS, aTToM) с весьма схожими результатами [12, 13]. Так, в РКИ ATLAS с включением 12 894 пациенток с ранними стадиями ER+ РМЖ продление до 10 лет адъювантной ЭТ тамоксифеном по сравнению со стандартным режимом (5 лет) показало значимое снижение частоты рецидивов в течение 5–14 лет (21,4 % против 25,1 %,  $p = 0,002$ ), а также значимое снижение частоты смерти от прогрессирования заболевания (12,2 % против 15 %,  $p = 0,01$ ). Крайне важно, что преимущество

от продленного режима ЭТ имели все пациентки вне зависимости от возраста, менопаузального статуса и стадии заболевания, при этом максимальное преимущество реализовалось в долгосрочной перспективе (спустя 10 лет) [12].

По данным второго РКИ, aTToM, 10-летняя адъювантная ЭТ тамоксифеном по сравнению со стандартным режимом (5 лет) обеспечивала значимое снижение риска рецидива (с максимальным эффектом на 25 % в период  $\geq 10$  лет наблюдения) ( $p = 0,003$ ), а также снижение риска смерти от РМЖ на 14 % в аналогичный период наблюдения [13].

Следует понимать, что пролонгация лечения с целью получения максимальных онкологических результатов чревата усилением его токсичности, которая тщательно изучена в исследованиях ATLAS и aTToM [12, 13]. По данным исследования ATLAS, продление терапии тамоксифеном до 10 лет ассоциировалось с повышением риска развития тромбоэмболий (ОР 1,87;  $p = 0,01$ ) и рака эндометрия (ОР 1,74;  $p = 0,0002$ ) [12]. Аналогичные данные отмечены и в исследовании aTToM: авторы сообщили о значимом увеличении частоты развития рака эндометрия (102 случая в группе 10-летней терапии против 45 случаев в группе контроля; ОР 2,2;  $p < 0,0001$ ) [13]. Таким образом, при выборе продленного режима адъювантной ЭТ в рутинной практике (тамоксифен 10 лет) следует учитывать не только абсолютную онкологическую пользу, выражающуюся в снижении риска рецидива и смерти от РМЖ вне зависимости от стадии заболевания, но и потенциальный риск развития рака эндометрия и тромбоэмболий [1, 12, 13].

Идея о продлении адъювантной ЭТ ИА у пациенток в менопаузе была навеяна ранее представленными положительными результатами метаанализа EBCTCG,

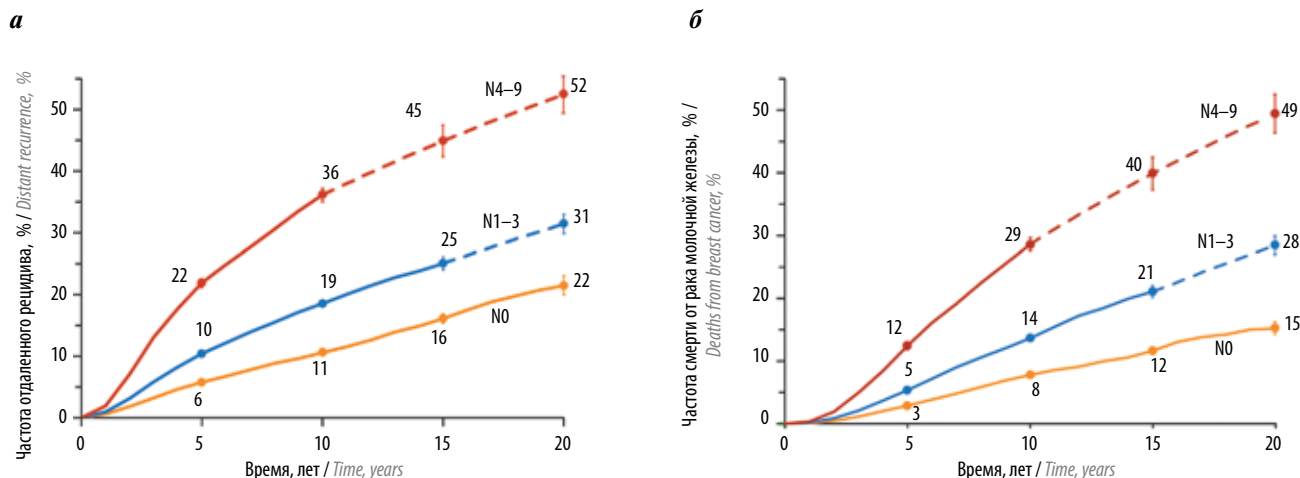


Рис. 1. Частота отдаленного рецидива (а) и смерти от рака молочной железы (б) в различные периоды наблюдения в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов [11]

Fig. 1. The rate of distant recurrence (a) and death from breast cancer (b) during different periods of observation depending on the status of regional lymph nodes [11]



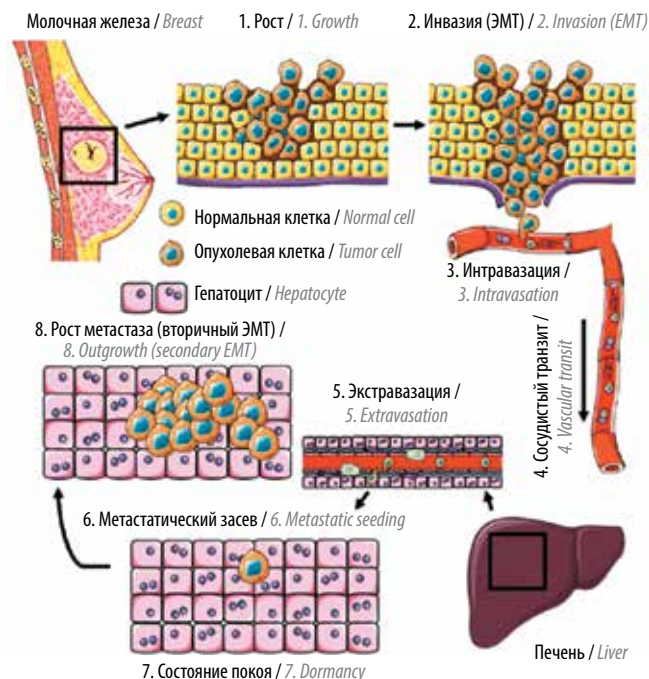


Рис. 2. Ключевые этапы метастатического каскада при раке молочной железы на примере метастазирования в печень (схематично) [16]. ЭМТ – эпителиально-мезенхимальный переход

Fig. 2. Key stages of the metastatic cascade in breast cancer using the example of metastasis to the liver (schematically) [16]. EMT – epithelial-mesenchymal transition

демонстрирующего преимущество использования у больных в менопаузе 5-летних режимов адъювантной ЭТ с ИА [6]. Восемь крупных РКИ (MA 17, ABCSG 6a, NSABP-33, NSABP-42, DATA, LATER, IDEAL, MA 17R) с различными продленными режимами (5-летняя терапия ИА против плацебо после окончания 5-летней терапии тамоксифеном ± ИА/6 или 3 года ИА после 5-летней терапии тамоксифеном ± ИА/5 против 2,5 года ИА после 5-летней терапии тамоксифеном ± ИА) были включены в метаанализ ( $n = 17\,190$ ) по изучению эффективности и безопасности пролонгации адъювантной терапии ИА у больных ранним РМЖ [14]. Как отдельно в каждом из данных исследований, так и суммарно в метаанализе было отмечено, что для всех пациенток в менопаузе пролонгация лечения ИА не приносит дополнительной клинической пользы в отношении как БРВ (ОР 1,049;  $p = 0,435$ ), так и ОВ (ОР 1,033;  $p = 0,560$ ), но чревата усилением токсичности – значимо большей частотой развития остеопороза, артралгии и миалгии, а также приливов [14].

Однако, в отличие от общей группы, пациентки с пораженными ЛУ (статус N+) имели достоверно значимое преимущество от пролонгации терапии ИА: при поражении от 1 до 3 ЛУ (статус pN1) снижение относительного риска рецидива и смерти за счет дополнительной терапии ИА достигло 26 % (абсолютное 5-летнее преимущество в выживаемости составило 3,8 %,  $p = 0,00003$ ), а при поражении  $\geq 4$  ЛУ – 29 % (абсолютное 5-летнее преимущество составило 7,7 %) в пользу пролонгации лечения [14, 15].

Таким образом, поражение регионарных ЛУ остается значимым прогностическим фактором при HR+HER2-отрицательном (HER2–) РМЖ, обеспечивающим высокий риск рецидива не только в первые годы после радикального лечения, но и спустя 5–20 лет после операции [1, 11]. Эскалация лечения путем продления адъювантной ЭТ до 7–10 лет является оправданной именно в данной подгруппе больных, обеспечивая более высокие показатели выживаемости. Тщательная оценка баланса риска и пользы от пролонгации лечения позволит не только достичь максимальных онкологических результатов, но и избежать неоправданной токсичности лечения у больных с ранними стадиями РМЖ [12–14].

### Метастатический каскад как биологический феномен и научное обоснование внедрения ингибиторов CDK4/6 в адъювантные режимы лечения раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы

В основе развития отдаленного рецидива заболевания лежит серия важных последовательных биологических событий, позволяющих опухолевым клеткам мигрировать из первичного опухолевого ложа в сосудистое русло, диссеминировать в органы и ткани и дать рост новым опухолевым очагам за пределами первичной опухоли [16]. Этапы метастазирования (метастатического каскада) можно схематично представить в виде следующих последовательно чередующихся событий: активное деление клеток и рост первичной опухоли → первый эпителиально-мезенхимальный переход, инвазия опухолевых клеток через базальную мембрану в сосудистое русло → циркуляция опухолевых эмболов (опухолевых клеток в комплексе с тромбоцитами, покрытых фибрином) и выживание их в сосудистом русле → адгезия опухолевого эмбола в стенке сосуда с экстравазацией в стенку органа-мишени → обратный эпителиально-мезенхимальный переход и уход в состояние покоя (dormancy) → выход клеток из фазы покоя и старт деления (этап микрометастазов) → активное деление клеток и клиническая манифестация макрометастаза → вторичный эпителиально-мезенхимальный переход и ре-диссеминация в новые органы-мишени (рис. 2) [16].

Как становится понятным из биологии метастатического каскада, лекарственная терапия раннего РМЖ направлена на подавление роста опухолевых клеток в первичном опухолевом очаге и микрометастазах, существующих уже на момент первичной диагностики заболевания [16]. Ключевые точки приложения ХТ и ЭТ схожи, однако характер противоопухолевого воздействия различен; так, при цитостатической ХТ

происходит разрушение активно делящихся клеток первичной опухоли (при проведении терапии на неоадъювантном этапе), регионарных микро- и макрометастазов, и главное, отдаленных микрометастазов (при проведении терапии на неоадъювантном и адъювантном этапах). В отличие от нее, ЭТ предотвращает деление гормоночувствительных опухолевых клеток за счет блокады ключевого ER-зависимого сигнального пути (при терапии тамоксифеном — путем конкурентного захвата рецепторов; при ИА — путем блокады фермента, осуществляющего превращение андрогенов в эстрогены), результатом чего становится старение и гибель опухолевого пула путем апоптоза. Однако остается пул опухолевых клеток в фазе покоя (dormancy/dormant cells), которые и обеспечивают в дальнейшем развитие поздних рецидивов. Таким образом, активное лечение уже имеющихся микрометастазов, предотвращение деления и гибель покоящихся клеток являются ключевыми целями эскалации лечения при раннем РМЖ [1, 16, 17].

Успехи терапии распространенного HR+ HER2—РМЖ с использованием комбинированных режимов с ингибиторами CDK4/6 (рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб) привели к осознанию целесообразности включения данного класса препаратов и в лечение ранних стадий заболевания [18–22]. По факту терапевтические цели в терапии метастатического и раннего РМЖ высокого риска рецидива весьма схожи: элиминация существующего метастатического пула клеток и профилактика ре-диссеминации, только при раннем РМЖ речь идет о воздействии на уже существующие микрометастазы, а при распространенных стадиях — на макрометастазы (те же микрометастазы, которые достигли клинических размеров для их обнаружения) [16–22].

В основе механизма противоопухолевого воздействия ингибиторов CDK4/6 лежит ингибирование комплекса циклинзависимой киназы 4-го типа и циклина D, что приводит к предотвращению транскрипции генов, необходимых для вступления клетки в фазу синтеза ДНК, остановке клеточного цикла и старению клетки [17, 22]. При постоянном и длительном ингибировании циклинзависимых киназ запускаются процессы репликативного старения и апоптоза; при увеличении промежутков времени между делениями в клетках изменяются их морфология (они укрупняются и уплощаются) и метаболизм (снижаются активность ферментов и интенсивность макромолекулярных синтезов), что приводит к глубоким функциональным и органическим изменениям в опухолевом пуле, прекращению деления и гибели клеток [17, 22–24].

Ранее было обнаружено, что стареющая клетка начинает приобретать особый секреторный фенотип (senescence-associated secretory phenotype, SASP), продуцируя особые факторы роста, протеазы, цитокины

и хемокины, привлекающие иммунокомпетентные клетки, которые, в свою очередь, и уничтожают стареющую клетку путем либо цитолиза, либо запуска апоптоза [25–29]. Исследования последних лет показали новые грани иммуномодулирующего действия ингибиторов CDK4/6, благодаря которым повышаются экспрессия антигенов гистосовместимости и продукция провоспалительных цитокинов IL-2 в опухолевом микроокружении, а также дестабилизируется экспрессия PD-L1. Отмечена также положительная роль ингибиторов CDK4/6 в реализации противоопухолевого иммунного ответа благодаря перераспределению классов иммунокомпетентных клеток (снижению числа Т-регуляторных лимфоцитов и увеличению количества Т-эффекторных клеток) [28–30].

Таким образом, ключевой механизм эффективности ингибиторов CDK4/6 связан с непосредственной блокадой клеточного цикла, что приводит к необратимому старению опухолевых клеток, причем как основного пролиферирующего пула микрометастазов, так и, вероятно, пула покоящихся опухолевых клеток, что способствует снижению риска развития как раннего, так и позднего рецидива РМЖ. Однако в настоящее время становится очевидным, что противоопухолевая активность этого уникального класса препаратов реализуется еще и с помощью многогранных иммуномодулирующих эффектов [28–30]. При этом максимальный потенциал противоопухолевой активности характерен для ингибиторов CDK4/6 с ультраселективной блокадой именно циклинзависимой киназы 4-го типа (рибоциклиб, абемациклиб), что нашло отражение в исследованиях при раннем HR+ HER2—РМЖ [17, 31–35]. Эффективность третьего представителя ингибиторов CDK4/6, палбоциклиба, не обладающего ультраселективностью к циклинзависимой киназе 4-го типа, не была доказана в адъювантных режимах лечения раннего HR+ HER2—РМЖ в крупных рандомизированных исследованиях PALLAS и PENELOPE-B [36, 37].

### Эффективность и безопасность абемациклиба в лечении раннего рака молочной железы

Абемациклиб стал первым ингибитором CDK4/6, показавшим значимую эффективность в эскалации лечения раннего РМЖ [31–34]. В открытое РКИ III фазы MonarchE было включено 5637 пациентов (женщин и мужчин в возрасте 18 лет и старше) с HR+ HER2—РМЖ II–III стадий высокого риска рецидива, которые после полностью законченного локального лечения (радикальной операции с лучевой терапией или без нее), ХТ (адъювантной или неоадъювантной) были рандомизированы в 2 группы: основную, пациенты которой получали стандартную ЭТ в течение 5–10 лет (ИА или тамоксифен) + абемациклиб в дозе 150 мг 2 раза в день 2 года, и контрольную, пациенты

которой получали только стандартную ЭТ без ингибитора CDK4/6 [31–33].

Критерием включения в исследование было наличие факторов высокого риска рецидива, а именно поражения  $\geq 4$  ЛУ (около 60 % больных в исследовании), либо поражения от 1 до 3 ЛУ в сочетании с хотя бы одним из факторов (размер опухоли  $\geq 5$  см, степень злокачественности G3, уровень Ki-67  $\geq 20$  %). Следует отметить, что, согласно дизайну исследования, допускалось включение в исследование пациентов в срок до 16 мес после перенесенной операции. Критериями исключения из исследования были статус N0, occultный рак, отечно-инфильтративная форма, наличие тромбоэмболических явлений в анамнезе, а также распространенная стадия заболевания. Кроссовер не допускался на любом этапе исследования. Популяции пациентов в исследуемых группах были хорошо сбалансированы: медиана возраста составила 51 год (12,6 % пациентов были моложе 40 лет), доля женщин – 99,4 %, доля женщин в менопаузе – 56,5 %. Около 60 % пациентов имели поражение  $\geq 4$  ЛУ. Проведенное лечение включало радикальную операцию (у всех пациентов), лучевую терапию (95,4 %), ХТ (на неoadъювантном или адъювантном этапе – у 37 и 58,3 % соответственно). Адъювантная ЭТ включала ИА у 68,3 % пациентов (в 14,2 % случаев с ОС) или тамоксифен у 31,4 % (включая 7,6 % случаев с ОС). Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ), вторичными точками – ВБОМ и ОВ [31–33].

Уже при первом анализе результатов исследования при медиане наблюдения 15,5 мес было продемонстрировано значимое преимущество от добавления к ЭТ абемациклиба, выразившееся в значимом снижении риска инвазивного рецидива на 25 % и увеличении показателей 2-летней ВБИЗ – 92,2 % против 88,7 %,  $p = 0,01$ . Аналогичные преимущества отмечены в снижении риска развития отдаленных метастазов на 28 % и значимом увеличении 2-летней ВБОМ – 93,6 % против 90,3 %,  $p = 0,01$ . При этом наиболее частыми сайтами отдаленного метастазирования были кости, печень и легкие. Доля смертей была идентична в группах – 1,4 % против 1,3 % [31–33].

Пристальное внимание авторы исследования уделили анализу безопасности лечения; в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ) прием абемациклиба был приостановлен у 61,7 % пациентов, а 43,4 % пациентов потребовалось снижение дозы. Из-за развития НЯ прием абемациклиба был прекращен у 18,5 % больных. В контрольной группе прекращение лечения из-за развития НЯ было отмечено у 21 (1,1 %) пациента. Среди НЯ, возникших на фоне лечения (всего 98,4 % в группе абемациклиба и 88,8 % в контрольной группе), наиболее частыми в группе комбинированной ЭТ с ингибитором CDK4/6 были диарея (83,5 %), нейтропения

(45,8 %) и утомляемость (40,6 %), в группе моноЭТ – артралгия, приливы жара и усталость. Венозные тромбоэмболии зарегистрированы у 2,5 % пациентов, принимавших абемациклиб, и у 0,6 % пациентов контрольной группы (в том числе тромбоэмболия легочной артерии: 1,0 % против 0,1 %). Интерстициальная болезнь легких развилась у 3,2 % пациентов в группе абемациклиба (у 0,4 % – III степени) и 1,3 % пациентов контрольной группы (1 пациент с III степенью токсичности). В целом профиль безопасности режима комбинированной ЭТ с абемациклибом был предсказуемым и управляемым [31–33].

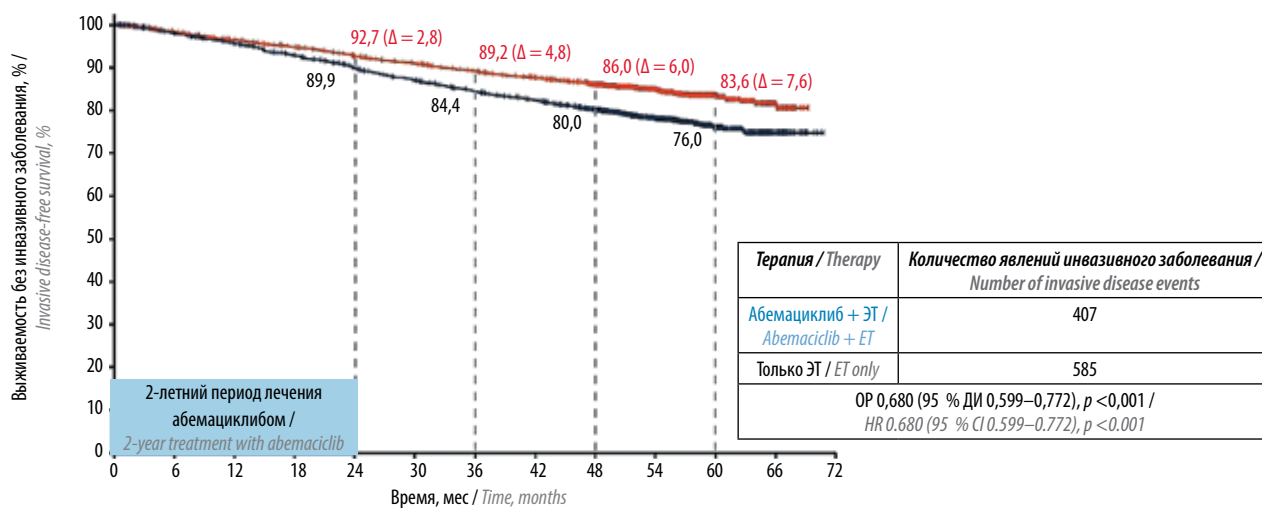
На конференции Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) в 2023 г. были доложены результаты РКИ MonarchE при медиане наблюдения 54 мес; было подтверждено преимущество комбинированной ЭТ с абемациклибом в снижении риска инвазивного рецидива на 32 % по сравнению с моноЭТ, показатели 5-летней ВБИЗ составили 83,6 % против 76 %,  $\Delta 7,6$  % в пользу ингибитора CDK4/6,  $p < 0,001$  (рис. 3) [34].

Следует отметить, что преимущества от комбинированной ЭТ с абемациклибом имели все подгруппы пациентов вне зависимости от возраста, менструального статуса, размера первичной опухоли, числа пораженных ЛУ, степени злокачественности опухоли, стадии (II или III), а также ранее проведенного лечения (неoadъювантная или адъювантная ХТ), эндокринного партнера в составе комбинированной ЭТ (тамоксифен или ИА) (рис. 4) [34].

Вторым важным показателем РКИ MonarchE была оценка ВБОМ; комбинированная ЭТ с ингибитором CDK4/6 продемонстрировала значимое снижение риска развития отдаленных метастазов на 33 %, при этом показатели 5-летней ВБОМ достигли 86 % (с абемациклибом) против 79,2 % (в группе моноЭТ),  $\Delta 6,7$  %,  $p < 0,001$  (рис. 5).

Авторы исследования отмечают меньшее число смертей от РМЖ в группе с абемациклибом (154 против 187), а также меньшее число пациентов, кто на момент анализа оставался жив, но уже имел метастатическую стадию (138 против 269), что позволяет предположить появление значимого преимущества и в ОВ от комбинированной ЭТ с ингибитором CDK4/6 уже в недалеком будущем [34].

Особый интерес представляет дополнительный анализ выживаемости в когорте 1 (5120 больных с поражением  $\geq 4$  ЛУ либо со статусом N1 в сочетании со степенью злокачественности G3 и/или размером опухоли  $\geq 5$  см). Преимущество комбинированной ЭТ с абемациклибом в увеличении показателей ВБИЗ и ВБОМ было показано для всех пациентов вне зависимости от уровня Ki-67 (высокий ( $\geq 20$  %)/низкий ( $< 20$  %)),  $p < 0,001$ . Клиническая польза от эскалации лечения абемациклибом в когорте 1 оказалась весьма



		Число пациентов в зоне риска / Number of patients at risk											
Абемациклиб + ЭТ / 2808	2621	2549	2479	2408	2347	2284	2220	2095	1175	490	74	0	
Abemaciclib + ET													
Только ЭТ / ET only	2829	2653	2573	2474	2374	2281	2195	2125	1974	1124	473	67	0

**Рис. 3.** Показатели выживаемости без инвазивного заболевания в исследовании MonarchE при медиане наблюдения 54 мес [34]. ЭТ – эндокринотерапия; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Invasive disease-free survival rates in the MonarchE study with a median follow-up of 54 months [34]. ET – endocrine therapy; HR – hazard ratio; CI – confidence interval

Показатель / Parameter	Абемациклиб + ЭТ / Abemaciclib + ET		Только ЭТ / ET only		ОП (95 % ДИ) / HR (95 % CI)	Значение $p$ для взаимодействия / $p$ -value for interaction
	Всего / Total	Число явлений / Number of events	Всего / Total	Число явлений / Number of events		
Всего / Total	2808	407	2829	585	0,680 (0,599–0,772)	–
Объединенная возрастная группа 1, лет: / Combined age group 1, years:						
<65	2371	325	2416	483	0,658 (0,571–0,757)	0,229
≥65	437	82	413	100	0,797 (0,595–1,067)	
IWRS менопаузальный статус: / IWRS menopausal status:						
менопаузальный / menopausal	1221	150	1232	237	0,597 (0,487–0,733)	0,095
постменопаузальный / postmenopausal	1587	257	1597	348	0,746 (0,635–0,876)	
IWRS перед лечением: / IWRS before treatment:						
неоадьювантная химиотерапия / neoadjuvant chemotherapy	1039	202	1048	297	0,649 (0,543–0,776)	0,596
адьювантная химиотерапия / adjuvant chemotherapy	1642	183	1647	260	0,694 (0,574–0,838)	
Исходное общее состояние по шкале ECOG: / Initial performance status according to the ECOG scale:						
0	2405	337	2369	489	0,654 (0,569–0,751)	0,097
1	401	70	455	95	0,869 (0,638–1,184)	
Размер первичной опухоли, мм: / Primary tumor size, mm:						
<20	781	82	767	150	0,517 (0,395–0,677)	0,053
≥20 но <50	1371	214	1419	284	0,771 (0,646–0,920)	
≥50	607	102	610	144	0,676 (0,525–0,871)	
Количество пораженных лимфатических узлов: / Number of affected lymph nodes:						
1–3	1118	136	1142	182	0,750 (0,601–0,937)	0,438
4–9	1107	142	1126	231	0,614 (0,498–0,757)	
≥10	575	127	554	172	0,661 (0,526–0,832)	
Степень злокачественности опухоли: / Tumor grade:						
G1	209	24	216	35	0,698 (0,415–1,174)	0,769
G2	1377	181	1395	268	0,665 (0,551–0,803)	
G3	1086	185	1064	240	0,737 (0,608–0,893)	
Стадия опухоли: / Tumor stage:						
II	716	79	740	106	0,764 (0,571–1,022)	0,382
III	2078	326	2077	476	0,661 (0,574–0,761)	
Первая ЭТ: / First ET:						
тамоксифен / tamoxifen	857	111	898	196	0,561 (0,445–0,708)	0,054
ингибитор ароматазы / aromatase inhibitor	1931	293	1887	386	0,738 (0,634–0,859)	

**Рис. 4.** Оценка преимуществ от комбинированной эндокринотерапии (ЭТ) с абемациклибом в подгруппах в рандомизированном контролируемом исследовании MonarchE [34]. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 4. Assessing the benefit of combined endocrine therapy (ET) with abemaciclib in subgroups in the MonarchE randomized controlled trial [34]. HR – hazard ratio; CI – confidence interval



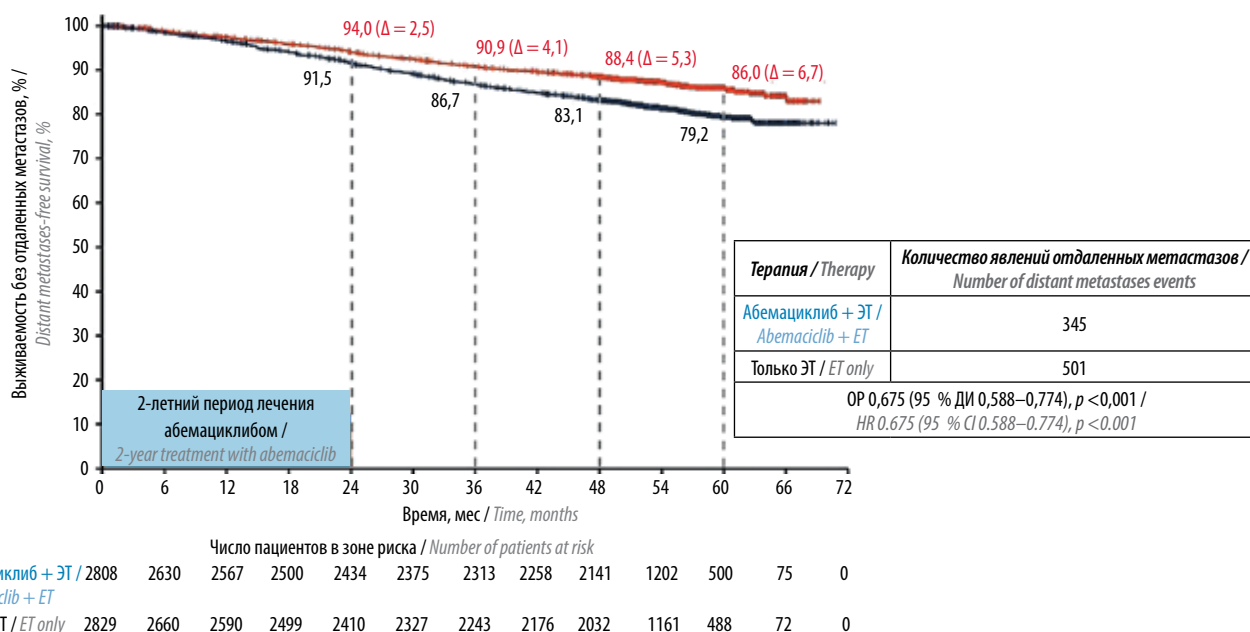


Рис. 5. Выживаемость без отдаленных метастазов в исследовании MonarchE при медиане наблюдения 54 мес [34]. ЭТ — эндокринотерапия; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 5. Distant metastases-free survival rates in the MonarchE study with a median follow-up of 54 months [34]. ET — endocrine therapy; HR — hazard ratio; CI — confidence interval

значимой: снижение риска развития инвазивного рецидива к 5-летнему периоду достигло 33 %, абсолютные различия в ВБИЗ — 7,9 %. Аналогичные результаты получены при анализе риска развития отдаленного метастазирования: снижение риска на 33,5 % и абсолютные различия в ВБОМ — 7,1 % в пользу абемациклиба [32–34].

Таким образом, комбинированная адъювантная ЭТ с абемациклибом у пациентов с HR+ HER2– РМЖ высокого риска с поражением регионарных ЛУ демонстрирует значимые преимущества в увеличении показателей ВБИЗ и ВБОМ; преимущество имеют все подгруппы вне зависимости от возраста, менструального статуса, числа пораженных ЛУ, размеров первичной опухоли, степени ее злокачественности и уровня Ki-67. Профиль безопасности лечения предсказуем и управляем. Обновленные 5-летние результаты исследования MonarchE подтвердили приоритетность эскалации адъювантной ЭТ у пациентов с HR+ HER2– РМЖ высокого риска рецидива [31–34].

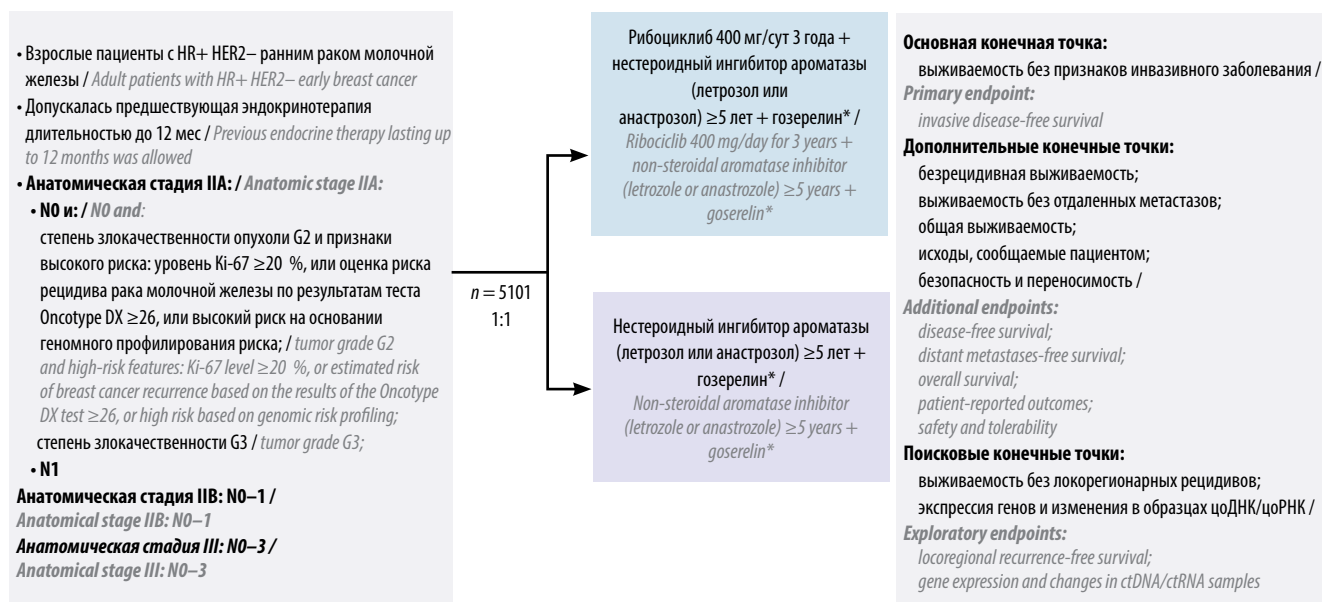
### Рибоциклиб в лечении раннего раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы: первые успехи и будущие надежды

Феноменальные результаты комбинированной ЭТ с рибоциклибом при распространенном HR+ HER2– РМЖ, вылившиеся в значимое преимущество не только в ВБП, но и в ОВ при всех изученных клинических ситуациях (1-я и 2-я линия ЭТ, пременопаузальные

и менопаузальные женщины и мужчины, гормоночувствительный и гормонорезистентный РМЖ, комбинации с ИА и фулвестрантом, висцеральные и невисцеральные метастазы, и даже лечение висцерального криза) логично привели к проведению крупного РКИ по изучению эффективности рибоциклиба у больных ранним РМЖ [17, 35, 38–41].

Потенциал эскалации адъювантной ЭТ с рибоциклибом был изучен в крупном международном РКИ III фазы NATALEE. В исследование включались пациенты (женщины и мужчины) в возрасте 18 лет и старше с HR+ HER2– РМЖ ( $n = 5101$ ) II–III стадий, закончившие стандартное хирургическое лечение с лучевой терапией или без нее, нео/адъювантную ХТ (если таковая была показана), из 20 стран мира, включая Российскую Федерацию. Критериями исключения из исследования были наличие отдаленных метастазов, полученная ранее терапия ингибиторами CDK4/6, проводимая ранее эндокринопфилактика РМЖ (тамоксифеном, ралоксифеном или ИА), клинически значимая сердечная дисфункция. Важно, что в исследование не допускалось включения пациентов с ранее полученной кумулятивной дозой доксорубицина  $\geq 450$  мг/м<sup>2</sup> (эпирубицина  $\geq 900$  мг/м<sup>2</sup>) [17].

В отличие от исследования MonarchE, в которое включались только пациенты высокого риска рецидива с пораженными регионарными ЛУ, популяция пациентов, включенных в исследование NATALEE, была значительно шире [17]:



\*Для женщин в менопаузе и мужчин. / \*For premenopausal women and for men.

Рис. 6. Дизайн рандомизированного контролируемого исследования NATALEE [17]

Fig. 6. Design of the randomized controlled trial NATALEE [17]

- пациенты со стадией IIA (T2N0) при наличии таких дополнительных факторов риска, как степень злокачественности опухоли G3, степень злокачественности опухоли G2 + уровень Ki-67  $\geq 20$  % либо высокий генетический риск по шкалам Oncotype DX, Prosigna/PAM50, MammaPrint или EndoPredict;
- пациенты со стадиями IIA (T1N1), IIB и III без учета дополнительных факторов.

Пациенты, соответствующие вышеуказанным критериям, были рандомизированы в 2 группы:

- основная: комбинированная ЭТ ИА (анастрозол 1 мг или летрозол 2,5 мг) + рибоциклиб 400 мг 3 нед прием, 1 нед перерыв;
- контрольная: только ИА.

Терапия рибоциклибом проводилась в течение 3 лет, ЭТ ИА – в течение 60 мес и более; пациенты в менопаузе и мужчины получали гозерелин в течение всего периода ЭТ (рис. 6) [17].

Ключевые характеристики были хорошо сбалансированы в исследуемых группах: медиана возраста больных в исследовании составила 52 (24–90) года, доля мужчин и женщин в менопаузе – 44 %, доля женщин в менопаузе – 56 %; III стадия заболевания была у 60 % пациентов, IIA и IIB стадии – по 20 % случаев. Поражение 1–3 ЛУ (статус N1) имели 41 % больных, статус N2/3 – 19 %, отсутствие метастазов в ЛУ отмечено у 28 % пациентов. Предшествующая ХТ (неoadъювантная или адъювантная) проведена в 88 % случаев. Допускалось включение в исследование больных,

получивших до рандомизации нео/адъювантную ЭТ длительностью не более 12 мес [17].

Первичной конечной точкой исследования NATALEE была оценка ВБИЗ; согласно критериям STEEP (Standardized Definitions for Efficacy End Points), данный показатель включает в качестве событий развитие инвазивного рака ипсилатеральной молочной железы, инвазивного рака контралатеральной молочной железы, локального или регионарного инвазивного рецидива, отдаленного метастаза и смерть (от рака или любой другой причины). Вторичными точками в исследовании NATALEE были БРВ, ВБОМ, ОВ, оценка безопасности, качества жизни и фармакокинетики препарата. Для оценки молекулярно-генетических предикторов эффективности терапии рибоциклибом у пациентов дополнительно собирали образцы крови и опухоли. Дизайн исследования наглядно представлен на рис. 6 [17].

Как видно из дизайна, ключевой научной целью исследования NATALEE было изучение эффективности и безопасности пролонгированной до 3 лет терапии рибоциклибом у пациентов умеренного и высокого риска рецидива. Использование редуцированной дозы рибоциклиба (400 мг) может способствовать улучшению профиля безопасности терапии без потери ее эффективности, а пролонгация терапии до 3 лет – прекращению «пики» развития рецидива [17]. Идея включения в исследование пациентов с РМЖ IIA/IIB стадии обусловлена высокой долей II стадии в рутинной практике онкологов (около 50 % в большинстве стран мира) и высокой частотой рецидивов заболевания,

реализующихся после завершения 5-летнего периода ЭТ в этой популяции пациентов. Как было показано ранее, по данным исследований последних лет, в более 50 % случаев при HR+ HER2– РМЖ имеют место поздние рецидивы в сроки от 5 до 20 лет после первичного лечения (27–37 % у пациентов с II стадией и 46–57 % у пациентов с III стадией заболевания) [11].

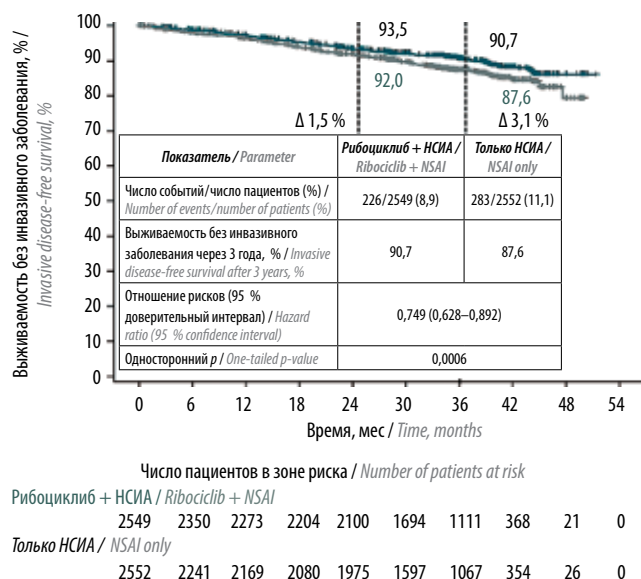


Рис. 7. Выживаемость без инвазивного заболевания в рандомизированном контролируемом исследовании NATALEE (все пациенты) [35]. НСИА – нестероидный ингибитор ароматазы

Fig. 7. Invasive disease-free survival in the randomized controlled trial NATALEE (all patients) [35]. NSAI – non-steroidal aromatase inhibitor

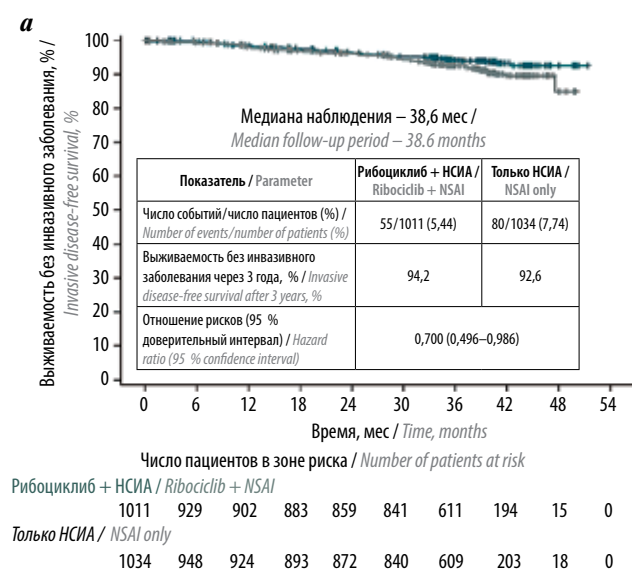


Рис. 8. Оценка выживаемости без инвазивного заболевания в исследовании NATALEE в подгруппах пациентов с II (а) и III (б) стадией рака молочной железы [35]. НСИА – нестероидный ингибитор ароматазы

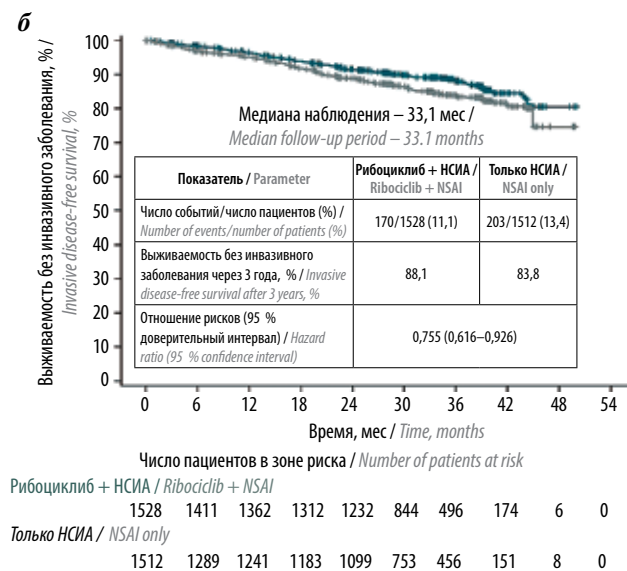
Fig. 8. Assessment of invasive disease-free survival in the NATALEE study in subgroups of patients with stage II (a) and III (b) breast cancer [35]. NSAI – non-steroidal aromatase inhibitor

Ввиду этого идея эскалации патогенетической терапии при РМЖ II–III стадии путем включения рибоциклиба в режимы адъювантной ЭТ как метода превенции рецидивирования (раннего и позднего) представляется весьма обоснованной и продуманной [11, 17].

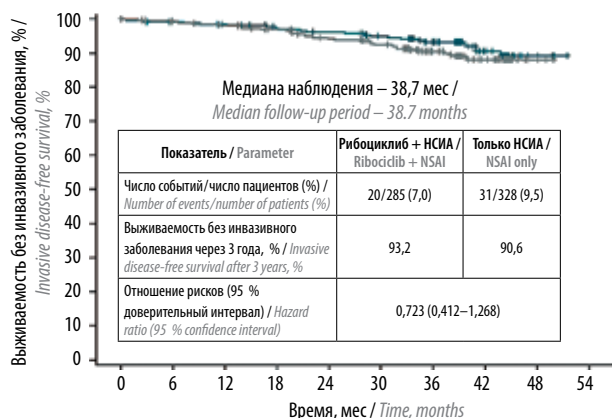
Результаты финального анализа первичной конечной точки РКИ NATALEE при медиане наблюдения 33,3 мес были сообщены на международном симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио (San Antonio Breast Cancer Symposium) в 2023 г.; показано значимое преимущество комбинированной ЭТ с рибоциклибом в снижении риска инвазивного рецидива на 25,1 % и увеличении 3-летней ВБИЗ – 90,7 % против 87,6 %, ▲3,1 % (рис. 7) [35]. Необходимо подчеркнуть, что значимое преимущество рибоциклиба отмечено во всех подгруппах вне зависимости от возраста (<65 или ≥65 лет), менопаузального статуса, степени злокачественности опухоли, уровня Ki-67 (≤20 % или >20 %), наличия предшествующей ЭТ или ХТ.

Оценка эффективности рибоциклиба в зависимости от стадии заболевания и статуса ЛУ показала значимое преимущество комбинированной ЭТ с рибоциклибом как при II стадии (3-летняя ВБИЗ – 94,2 % против 92,6 %, снижение риска рецидива и смерти на 30 %), так и при III стадии (3-летняя ВБИЗ – 88,1 % против 83,8 %, снижение риска рецидива и смерти на 25 %,  $p = 0,0006$ ) (рис. 8) [35].

Схожие результаты были представлены авторами при оценке подгрупп пациентов с поражением ЛУ (3-летняя ВБИЗ – 90,3 % против 87,1 % в пользу рибоциклиба, снижение риска рецидива и смерти на 25 %)



а

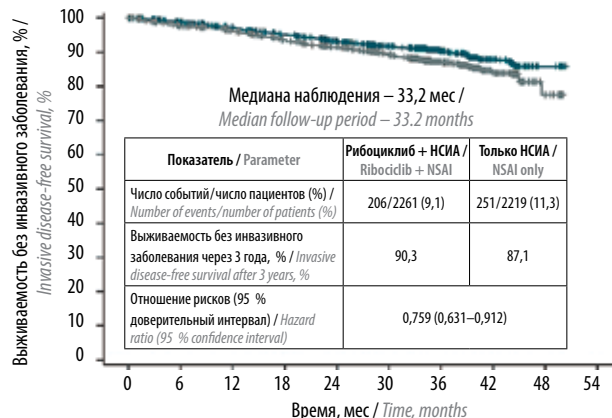


Число пациентов в зоне риска / Number of patients at risk

Рибоциклиб + НСИА / Ribociclib + NSAI

285	262	258	250	244	235	177	67	5	0
Только НСИА / NSAI only									
328	300	294	287	276	258	188	80	5	0

б



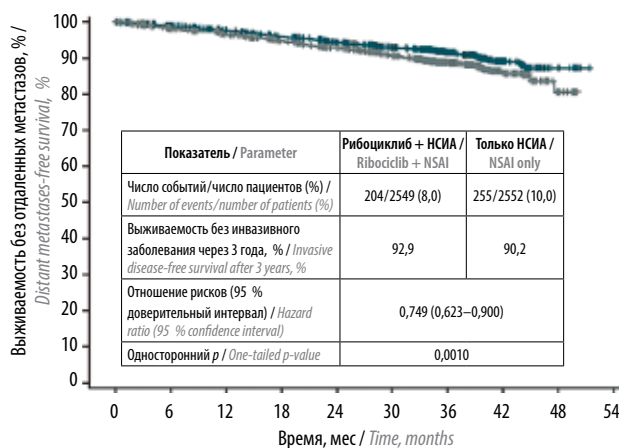
Число пациентов в зоне риска / Number of patients at risk

Рибоциклиб + НСИА / Ribociclib + NSAI

1528	1411	1362	1312	1232	844	496	174	6	0
Только НСИА / NSAI only									
1512	1289	1241	1183	1099	753	456	151	8	0

Рис. 9. Оценка выживаемости без инвазивного заболевания в исследовании NATALEE в подгруппах пациентов со статусом лимфатических узлов N0 (а) и N1–3 (б) [35]. НСИА – нестероидный ингибитор ароматазы

Fig. 9. Assessment of invasive disease-free survival in the NATALEE study in subgroups of patients with lymph node status N0 (a) and N1–3 (b) [35]. NSAI – non-steroidal aromatase inhibitor



Число пациентов в зоне риска / Number of patients at risk

Рибоциклиб + НСИА / Ribociclib + NSAI

2549	2352	2280	2212	2113	1704	1119	369	21	0
Только НСИА / NSAI only									
2552	2245	2171	2091	1990	1609	1080	356	26	0

Рис. 10. Анализ 3-летней выживаемости без отдаленных метастазов в исследовании NATALEE (общая группа) [35]. НСИА – нестероидный ингибитор ароматазы

Fig. 10. Analysis of 3-year distant metastases-free survival in the NATALEE study (overall group) [35]. NSAI – non-steroidal aromatase inhibitor

и при статусе N0 (93,2 % против 90,6 % в пользу рибоциклиба, снижение риска на 28 %) (рис. 9) [35].

Анализ ВБОМ подтвердил значимое преимущество комбинированной ЭТ с рибоциклибом по сравнению с моноЭТ в снижении риска развития отдаленных метастазов на 26 % и увеличении 3-летней ВБОМ, которая составила 92,9 % против 90,2 %,  $p = 0,001$  (рис. 10).

Обращает на себя внимание анализ безопасности лечения в исследовании NATALEE: в группе с рибоциклибом чаще отмечены нейтропения (62,5 % – все степени;  $\geq$  III степени – в 44,3 % случаев) и повышение уровня печеночных ферментов (26,4 % – все степени;  $\geq$  III степени – в 8,6 % случаев), в то время как в группе монотерапии ИА чаще наблюдалась артралгия



Анализ безопасности лечения в рандомизированном контролируемом исследовании NATALEE [35]  
Analysis of treatment safety in the randomized controlled trial NATALEE [35]

Показатель Parameter	Рибоциклиб + НСИА Ribociclib + NSAI n = 2525		Только НСИА NSAI only n = 2442	
	Любая степень Any grade	Степень ≥III Grade ≥III	Любая степень Any grade	Степень ≥III Grade ≥III
Нейтропения: Neutropenia:	62,5	44,3	4,6	0,9
фебрильная нейтропения febrile neutropenia	0,3	0,3	0	0
Повышение уровней АЛТ/АСТ Increased ALT/AST levels	26,4	8,6	11,2	1,7
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме Prolongation of the QT interval in the electrocardiogram	4,3	0,3	0,7	0
Интерстициальная болезнь легких/пневмонит Interstitial lung disease/pneumonitis	1,5	0	0,9	0,1
Артралгия Arthralgia	37,3	1,0	43,3	1,3
Тошнота Nausea	23,3	0,2	7,8	0
Головная боль Headache	22,8	0,4	17,0	0,2
Слабость Fatigue	22,3	0,8	13,2	0,2
Диарея Diarrhea	14,5	0,6	5,5	0,1
Венозная тромбоземболия Venous thromboembolism	1,5	0,6	0,8	0,4

**Примечание.** НСИА – нестероидный ингибитор ароматазы.  
**Note.** NSAI – non-steroidal aromatase inhibitor.

(43,3 % – все степени; ≥III степени – в 1,3 % случаев). В целом профиль безопасности лечения был достаточно благоприятным и бессимптомным для пациентов как в контрольной группе, так и в группе с рибоциклибом, что может быть отражением выбора для комбинированной ЭТ редуцированного режима назначения ингибитора CDK4/6 (400 мг/сут) (см. таблицу). Как итог, из-за НЯ досрочно прекратили лечение рибоциклибом 19,5 % пациентов, лечение ИА прекратили из-за токсичности 5 и 4 % пациентов основной и контрольной групп соответственно [35].

Таким образом, исследование NATALEE демонстрирует существенное преимущество использования комбинированной ЭТ у пациентов с ранним РМЖ не только при наличии факторов высокого риска рецидива (клинических или биологических), но и при умеренном риске рецидива и статусе N0 (а это существенный пул наших пациентов в рутинной практике). Значимое снижение риска развития инвазивного рецидива и отдаленных метастазов, отмеченное авторами исследования уже в первые 3 года наблюдения,

подтверждается у всех пациентов вне зависимости от возраста, стадии заболевания (II или III) и статуса ЛУ (N0 или N+), что в сочетании с благоприятным и управляемым профилем безопасности лечения открывает новые горизонты терапии раннего HR+ HER2–РМЖ [17, 35].

### Заключение

Эндокринотерапия раннего РМЖ прошла значимый этап эволюции, от осознания терапевтической роли ОС и появления первых таргетных препаратов (тамоксифен, ИА) до научно-обоснованного внедрения современных пролонгированных режимов лечения. Понимание биологии опухолевой прогрессии позволяет понять необходимость патогенетической эскалации лечения у пациентов с II–III стадией заболевания, направленной на профилактику как раннего, так и позднего рецидива. Внедрение ингибиторов CDK4/6 с ультраселективной блокадой ключевой циклинзависимой киназы 4-го типа (абемациклиб, рибоциклиб) в лечение ранних стадий заболевания стало закономерным стратегическим этапом

прогресса терапии. Элиминация уже имеющихся микрометастазов, предотвращение деления и гибель покоящихся опухолевых клеток являются ключевыми целями эскалации лечения при раннем РМЖ, которая возможна в мировой онкологической практике уже в настоящее время. Современный персонализирован-

ный подход к лечению HR+ HER2– РМЖ (эскалация лечения в группе высокого риска и деэскалация в группах низкого риска) позволяет не только добиться максимальных онкологических результатов терапии, но и избежать ненужной токсичности на всех ее этапах.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schiavon G., Smith I. Status of adjuvant endocrine therapy for breast. *Breast Cancer Res* 2014;16(2):206. Available at: <http://breast-cancer-research.com/content/16/2/206>. DOI: 10.1186/bcr3636
2. Love R.R., Philips J. Oophorectomy for breast cancer: History revisited. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1433–4. DOI: 10.1093/jnci/94.19.1433
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988;319:1681–92. DOI: 10.1056/NEJM198812293192601
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
7. Pagani O., Francis P.A., Fleming G.F. et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1293–303. DOI: 10.1200/JCO.18.01967
8. Kim H.A., Lee J.W., Nam S.J. et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38(5):434–43. DOI: 10.1200/JCO.19.00126
9. Baek S., Woo Chul N., Sei-Hyun A. et al. Adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: 8-year follow-up of the randomized ASTRRA trial. *J Clin Oncol* 2023;41(31):4864–71. DOI: 10.1200/JCO.23.00557
10. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2023;13:157–200. Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Zlo-kachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO* 2023;13:157–200. (In Russ.).
11. Pan H., Gray R., Braybrooke J. et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377:1836–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830
12. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1
13. Rea D.W., Gray R.G., Bowden S.J. et al. Overall and subgroup findings of the aTTom trial: A randomized comparison of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years compared to stopping after 5 years in 6953 women with ER positive or ER untested early breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:S298–S449.
14. Clement Z., Kollias J., Bingham J. et al. Extended duration of adjuvant aromatase inhibitor in breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gland Surg* 2018;7(5):449–57. DOI: 10.21037/gs.2018.08.03
15. Gray R., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. *Cancer Res* 2019;79(4 Suppl):GS3–03.
16. Beckwith C. Breast cancer metastatic dormancy and emergence, a role for adjuvant statin therapy. University of Pittsburgh, 2018.
17. Slamon D. Rationale and trial design of NATALEE: A phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2– early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023;15:1–16. DOI: 10.1177/17588359231178125
18. Jacobson A. Ribociclib improves overall survival in HR+/HER2– metastatic breast cancer across common genomic and clinical subtypes. *Oncologist* 2022;27(Suppl 1):S11, S12. DOI: 10.1093/oncolo/oyac010
19. Takahashi N., Shimizu C., Shimomura A., Toi M. Role of abemaciclib in primary breast cancer: A narrative review of MonarchE. *Transl Breast Cancer Res* 2022;3:3.
20. Slamon D., Diéras V., Rugo H.S. et al. Overall survival with palbociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(9):994–1000. DOI: 10.1200/JCO.23.00137
21. Yamamoto-Ibusuki M., Arnedos M., André F. Targeted therapies for ER+/HER2– metastatic breast cancer. *BMC Med* 2015;13:137. DOI: 10.1186/s12916-015-0369-5
22. Herbig U., Ferreira M., Condel L. et al. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006;311(5765):1257. DOI: 10.1126/science.1122446
23. Torres-Guzmán R., Calsina B., Hermoso A. et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget* 2017;8:69493–507. DOI: 10.18632/oncotarget.17778
24. Мамедов М. К 25-летию открытия теломеразы. Репликативное старение клеток: итоги полувекowego изучения. *Биомедицина* 2010;(3):34–8. Mamedov M. to the 25th anniversary of the discovery of telomerase. Replicative cell aging: Results of half a century of study. *Biomeditsina = Biomedicine* 2010;(3):34–8. (In Russ.).
25. Kovatcheva M., Liu D., Dickson M. et al. MDM2 turnover and expression of ATRX determine the choice between quiescence

- and senescence in response to CDK4 inhibition. *Oncotarget* 2015;6(10):8226–43. DOI: 10.18632/oncotarget.3364
26. Faget D.V., Ren Q., Stewart S. Unmasking senescence: Context-dependent effects of SASP in cancer. *Nat Rev Cancer* 2019;19:439–53. DOI: 10.1038/s41568-019-0156-2
  27. Petroni G., Formenti S., Chen-Kiang S., Galluzzi L. Immunomodulation by anticancer cell cycle inhibitors. *Nat Rev Immunol* 2020;20:669–79. DOI: 10.1038/s41577-020-0300-y
  28. Zhang J., Bu X., Wang H. et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature* 2018;553:91–5. DOI: 10.1038/NATURE25015.
  29. Laphanuwat P., Jirawatnotai S. Immunomodulatory roles of cell cycle regulators. *Front Cell Dev Biol* 2019;7. DOI: 10.3389/FCELL.2019.00023
  30. Chaikovsky A.C., Sage J. Beyond the cell cycle: Enhancing the immune surveillance of tumors via CDK4/6 inhibition. *Mol Cancer Res* 2018;16:1454–7. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0201
  31. Johnston S., Harbeck N., Hegg R. et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2–, node-positive, high-risk, early breast cancer (MonarchE). *J Clin Oncol* 2020;38(34):3987–98. DOI: 10.1200/JCO.20.02514
  32. Toi M., Boyle F., Im Y.H. et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): Efficacy results in MonarchE cohort 1. *Oncologist* 2023;28(1):e77–e81. DOI: 10.1093/oncolo/oyac234
  33. Stephen R.D., Johnston S. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (MonarchE): Results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(1):77–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5
  34. Rastogi P., O'Shaughnessy J., Martin M. et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: Results from a preplanned MonarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *J Clin Oncol* 2024;42(9):987–93. DOI: 10.1200/JCO.23.01994
  35. Hortobagyi G. Ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer: Final invasive disease-free survival analysis from the NATALEE trial. *SABCS 2023. Abstract GS03-03.*
  36. Gnant M., Dueck A.C., Frantal S. et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: The PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol* 2021;40(3):282–93. DOI: 10.1200/JCO.21.02554
  37. Loibl S., Marmé F., Martin M. et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer – The Penelope-B trial. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1518–30. DOI: 10.1200/JCO.20.03639
  38. Hortobagyi G., Stemmer S., Burris H. et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386(10):942–50. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663
  39. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: Updated overall survival. *Ann Oncol* 2021;32(8):1015–24. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.353
  40. Hurvitz S., Wheatley-Price P., Tripathy D. et al. Ribociclib (RIB) + tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) who received prior chemotherapy (CT): MONALEESA-7 subgroup analysis. *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl). DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.10
  41. El Saghir N.S., Sim Yap Y., Eralp Y. et al. Outcomes with first-line (1L) ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) vs physician's choice combination chemotherapy (combo CT) by age in pre/perimenopausal patients (pts) with aggressive HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC): A subgroup analysis of the RIGHT Choice trial. *J Clin Oncol* 2023;41(16 Suppl). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.106

**ORCID автора / ORCID of author**И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Funding.** The work was performed without external funding.