

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-47-59>

Место рибоциклиба в лечении раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы: 4-летние результаты рандомизированного контролируемого исследования III фазы NATALEE и их переосмысление для клинической практики

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

В настоящем обзоре отражена актуальность эскалации патогенетического лечения у больных с гормонозависимым раком молочной железы, обозначены ключевые цели назначения адъювантной комбинированной эндокринотерапии с ингибиторами CDK4/6 у пациентов с раком молочной железы II–III стадий, представлены 3- и 4-летние результаты рандомизированного контролируемого исследования NATALEE. Продemonстрированы исследования по сравнению онкологических исходов «традиционных» лекарственных режимов и комбинированной эндокринотерапии с рибоциклибом у пациентов с аналогичными характеристиками. Представлены данные оценки размера популяции больных с характеристиками, эквивалентными таковым в исследовании NATALEE, для назначения рибоциклиба в рутинной практике.

Ключевые слова: гормонозависимый рак молочной железы, адъювантная эндокринотерапия, ингибитор CDK4/6, рибоциклиб, метастатический каскад, период покоя опухолевых клеток, риск рецидива, эскалация лечения, выживаемость без инвазивного заболевания, выживаемость без отдаленных метастазов

Для цитирования: Колядина И. В. Место рибоциклиба в лечении раннего гормонозависимого HER2-отрицательно-го рака молочной железы: 4-летние результаты рандомизированного контролируемого исследования III фазы NATALEE и их переосмысление для клинической практики. Опухоли женской репродуктивной системы 2025; 21(2):47–59.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-47-59>

The role of ribociclib in the treatment of early hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: 4-year results of the randomized controlled phase 3 trial NATALEE and their reconsideration for clinical practice

I. V. Kolyadina*Russian Medical Academy of Postgraduate 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

This review presents the relevance of escalating pathogenetic treatment in patients with hormone receptor-positive breast cancer, identifies key goals for prescribing adjuvant combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors

in patients with stage II–III breast cancer, and presents 3- and 4-year results of the randomized controlled trial NATALEE. Studies comparing oncological outcomes of “traditional” drug regimens and combined endocrine therapy with ribociclib in patients with similar characteristics are demonstrated. Data on estimating the size of a population of patients with characteristics equivalent to those in the NATALEE trial for prescribing ribociclib in routine practice are presented.

Keywords: hormone receptor-positive breast cancer, adjuvant endocrine therapy, CDK4/6 inhibitor, ribociclib, metastatic cascade, tumor cell dormancy, risk of recurrence, treatment escalation, invasive disease-free survival, distant disease-free survival

For citation: Kolyadina I.V. The role of ribociclib in the treatment of early hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: 4-year results of the randomized controlled phase 3 trial NATALEE and their reconsideration for clinical practice. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2):47–59. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-47-59>

Введение

Люминальный гормонозависимый (hormone receptor positive, HR+) HER2-отрицательный (HER2–) рак молочной железы (PMЖ) является доминирующим биологическим подтипом в структуре ранних и распространенных стадий заболевания [1]. Биологическое многообразие данного варианта обуславливает использование в клинической практике всего арсенала современных противоопухолевых агентов: адъювантной эндокринотерапии (ЭТ) — всем больным; овариальной супрессии (ОС) — пременопаузальным пациенткам с умеренным и высоким риском рецидива; химиотерапии (ХТ) — больным с агрессивными характеристиками опухоли или местно-распространенным PMЖ; анти-HER2-терапии — пациентам с HER2+ статусом опухоли [1]. При этом эскалация лечения с добавлением ингибиторов CDK4/6 (абемациклиба или рибосиклиба) считается вынужденной лекарственной опцией для достаточно небольшой популяции пациентов группы высокого риска рецидива с HR+ HER2– PMЖ II–III стадий, когда химио- и гормонотерапия не могут в должной мере обеспечить эрадикацию микрометастатического заболевания [1–3].

Успехи комбинированной ЭТ с ингибиторами CDK4/6 в адъювантных режимах, продемонстрированные в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы (monarchE, NATALEE), сломали устоявшиеся стереотипы лечения раннего PMЖ и подняли целый спектр вопросов, от клинической оценки риска рецидива до определения показаний к эскалации ЭТ и мониторинга токсичности [2–5]. При этом именно рибосиклиб в адъювантных режимах ЭТ раннего PMЖ оказался наиболее дискуссионным ввиду необходимости переосмысления факторов риска рецидива у больных без поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) [3].

Ингибиторы CDK4/6 в лечении раннего PMЖ: каковы ключевые цели их назначения?

Традиционно, в отличие от HER2+ и трижды негативного рака, HR+ HER2– биологический подтип

PMЖ считался наиболее благоприятным, с низкой частотой развития рецидива и индолентным течением. Однако результаты продленного наблюдения за пациентами указывают на драматическое увеличение частоты появления отдаленных метастазов спустя 5–20 лет после первичного лечения [6, 7]. При этом к 10-летнему периоду наблюдения частота отдаленного метастазирования достигает 36 % у пациентов с поражением ≥4 ЛУ, 19 % — при поражении 1–3 ЛУ и 11 % — у пациентов с N0-статусом. Спустя 20 лет наблюдения каждая 2-я пациентка с N2–3-статусом, каждая 3-я пациентка с N1-статусом и каждая 5-я пациентка без поражения регионарных ЛУ будут иметь развитие отдаленных метастазов при HR+ HER2– PMЖ (рис. 1) [6]. В основе реализации отдаленного метастазирования в такие поздние сроки лежат сложные биологические процессы, понимание которых объясняет необходимость внедрения ингибиторов CDK4/6 в лечение ранних стадий данного варианта заболевания [7].

В основе развития отдаленного рецидива заболевания лежат последовательные этапы метастатического каскада, который схематично можно представить в виде череды следующих событий: рост первичной опухоли и ангиогенез → инвазия опухолевых клеток через базальную мембрану в сосудистое русло (интравасация) → циркуляция опухолевых клеток и экстравазация в орган-мишень → фаза покоя (dormancy) → выход клеток из фазы покоя и старт деления (этап микрометастазов) → рост и клиническая манифестация макрометастаза (рецидива) (рис. 2) [7].

При агрессивных опухолях (HER2+/трижды негативном/агрессивном HR+ HER2– варианте) этапы роста, инвазии, диссеминации клеток и роста микрометастазов происходят быстро, а этап покоя (dormancy) минимальный, что обуславливает ранние сроки возникновения рецидива. При индолентных формах HR+ HER2– PMЖ (при люминальном А подтипе) ключевые этапы метастатического каскада проходят медленно, а этап покоя может длиться годами, что обуславливает возникновение рецидивов в весьма отдаленные сроки после первичного лечения [7]. Таким образом, биология опухоли определяет и темпы

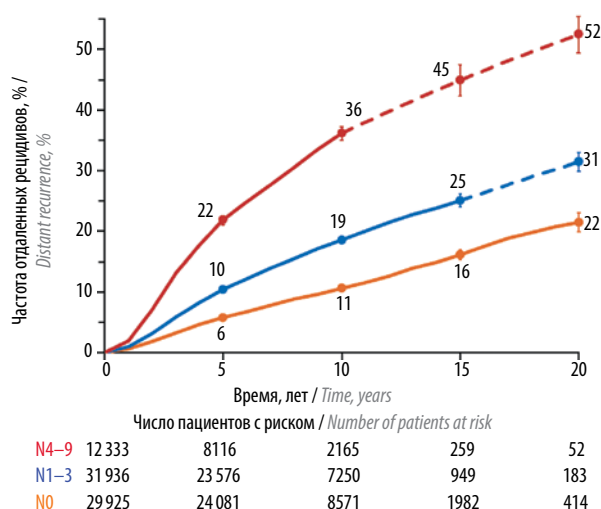


Рис. 1. Частота отдаленных рецидивов рака молочной железы в различные периоды наблюдения в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов [6]

Fig. 1. The rate of distant recurrence of breast cancer during different periods of observation depending on the status of regional lymph nodes [6]

прохождения метастатического каскада, и срок возникновения рецидива заболевания [7].

Адъювантная системная терапия направлена на эрадикацию микрометастазов, уже существующих на момент лечения первичной опухоли, при этом ХТ, используемая при агрессивных вариантах заболевания, направлена на их разрушение, а ЭТ — на подавление роста и состаривание опухолевых клеток. Блокада ключевого сигнального пути в эстроген-рецептор-зависимых опухолевых клетках осуществляется либо путем конкурентного захвата рецепторов эстрогенов тамоксифеном, либо путем ингибирования ароматазы — фермента, осуществляющего превращение андрогенов в эстрогены. Как результат, в опухолевых клетках останавливается клеточный цикл, они стареют и гибнут путем апоптоза [1, 6–9]. При этом пул «дремлющих» опухолевых клеток (dormancy cells) остается интактным, что и приводит в дальнейшем к развитию поздних рецидивов заболевания [7–9].

Механизм противоопухолевой активности ингибиторов CDK4/6 сводится к блокаде передачи сигнала

к делению опухолевой клетки на уровне 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 [2, 3, 10–12]. При постоянном и длительном применении ингибиторов CDK4/6 увеличиваются промежутки времени между делениями опухолевых клеток, что приводит к изменениям в их морфологии (они укрупняются и уплощаются) и метаболизме (снижаются активность ферментов и интенсивность макромолекулярных синтезов) и, как результат, к глубоким функциональным и органическим повреждениям опухолевого пула и его гибели [2, 3, 10–12]. Более того, в настоящее время описан и иммуномодулирующий эффект ингибиторов CDK4/6: стареющая опухолевая клетка приобретает особый секреторный фенотип (SASP), продуцируя особые факторы роста, протеазы, цито- и хемокины, привлекающие иммунокомпетентные клетки, которые, в свою очередь, и уничтожают стареющую клетку путем либо цитолиза, либо запуска апоптоза [13–18]. Таким образом, в основе противоопухолевого эффекта ингибиторов CDK4/6 может лежать не только ингибирование клеточного цикла и необратимое старение пролиферирующего пула микрометастазов, но и, вероятно, необратимое старение пула дремлющих опухолевых клеток. Понимание биологии опухолевой прогрессии позволяет объяснить необходимость патогенетической эскалации лечения у больных HR+ HER2– РМЖ II–III стадии, направленной на профилактику развития как раннего, так и позднего рецидива заболевания.

Рандомизированное контролируемое исследование III фазы NATALEE: первые успехи и новые вопросы

Эффективность и безопасность эскалации адъювантной ЭТ с ингибитором CDK4/6 рибоциклибом была изучена в крупном международном РКИ III фазы NATALEE с включением 5101 пациента (женщин и мужчин) в возрасте ≥ 18 лет с HR+ HER2– РМЖ II–III стадий. Согласно дизайну NATALEE, на момент включения в исследование и рандомизации пациенты



Рис. 2. Ключевые этапы метастатического каскада при раке молочной железы (схематично)

Fig. 2. Key stages of the metastatic cascade in breast cancer (schematically)

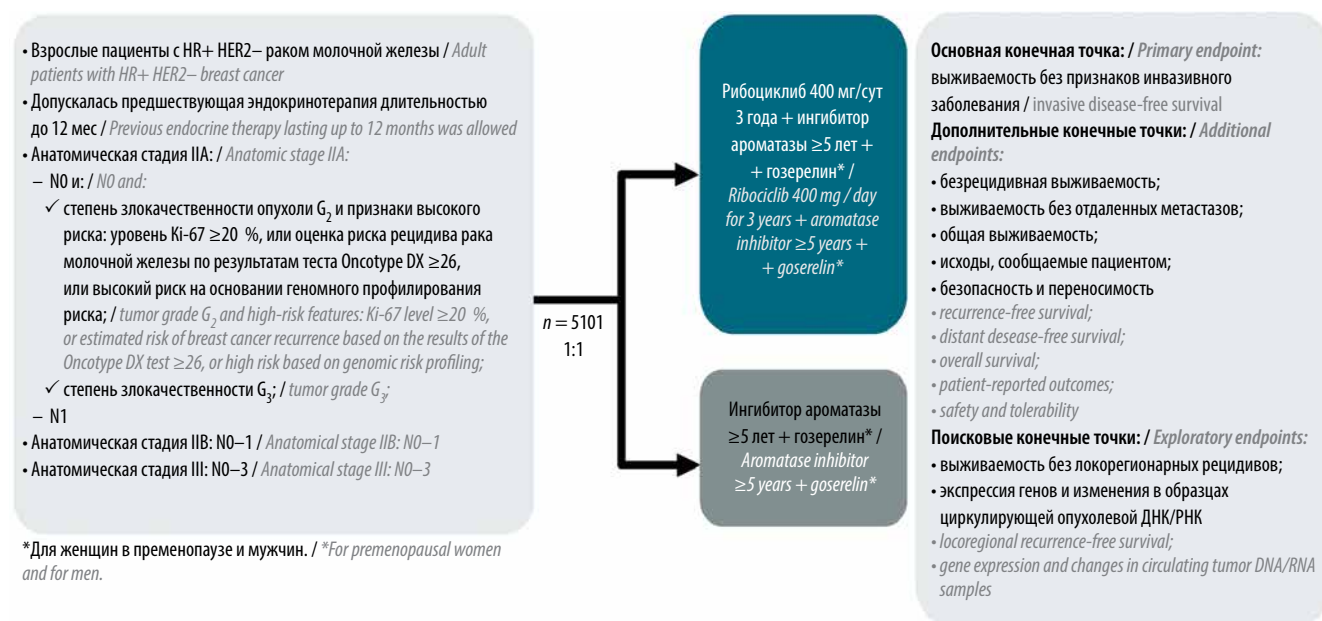


Рис. 3. Дизайн рандомизированного контролируемого исследования NATALEE [3]

Fig. 3. Design of the randomized controlled trial NATALEE [3]

должны были завершить стандартное хирургическое ± лучевое лечение, неоадъювантную или адъювантную ХТ (при наличии показаний к ней) и могли уже начать адъювантную ЭТ с ОС или без нее (длительностью не более 12 мес) [3, 19].

Когорта пациентов в РКИ NATALEE была достаточно широкой и включала пациентов как с пораженными ЛУ, так и с N0-статусом при условии наличия дополнительных факторов риска развития рецидива, а именно:

- стадия T3–4N0;
- стадия T2N0 в сочетании со степенью злокачественности G₃;
- стадия T2N0 в сочетании со степенью злокачественности G₂ и высоким уровнем Ki-67 (≥20 %) либо высоким генетическим риском по шкале Oncotype DX, Prosigna/PAM50, MammaPrint или EndoPredict;
- поражение регионарных ЛУ (N+-статус) вне зависимости от размера первичной опухоли.

Пациенты, соответствующие указанным критериям, были рандомизированы в группы:

- основная группа, получавшая комбинированную ЭТ по схеме: рибоциклиб 400 мг/сут 3 нед, 1 нед перерыв + ингибитор ароматазы (ИА) (анастрозол 1 мг или летрозол 2,5 мг);
- контрольная группа, получавшая ИА без ингибитора CDK4/6.

Терапия рибоциклибом проводилась в течение 3 лет, ЭТ ИА – ≥60 мес; пременопаузальные женщины и мужчины получали ОС гозерелином в течение всего периода ЭТ (рис. 3) [3].

Ключевые характеристики пациентов (возраст и стадия заболевания, полученное лечение и биологические характеристики опухолей) были хорошо сбалансированы в группах: медиана возраста – 52 (24–90) года; мужчины и женщины в пременопаузе – 44 %, женщины в менопаузе – 56 %; стадия РМЖ IIA, IIB и III – 20, 20 и 60 % случаев соответственно. Статус ЛУ N0 имели 15 % пациентов, N1 – 42 %, N2–3 – 43 %. Предшествующая ХТ (неоадъювантная или адъювантная) проведена 88 % больных [3, 19].

Как видно из дизайна исследования, ключевой научной целью исследования NATALEE было изучение эффективности и безопасности пролонгированной до 3 лет терапии рибоциклибом у пациентов групп умеренного и высокого риска рецидива, а также улучшение профиля безопасности лечения за счет использования редуцированной дозы ингибитора CDK4/6 [3, 19].

Первые данные по эффективности и безопасности лечения при медиане срока наблюдения 33,3 мес были представлены в 2023 г.: подтверждено значимое преимущество рибоциклиба в снижении риска развития инвазивного рецидива на 25 % и увеличении 3-летней выживаемости без инвазивного заболевания (ВБИЗ) – 90,7 % против 87,6 %, Δ3,1 % [19]. Преимущество от эскалации адъювантной ЭТ отмечено у пациентов вне зависимости от возраста, статуса менопаузы, степени злокачественности опухоли, уровня Ki-67 и наличия предшествующей ХТ. Более того, значимое преимущество от добавления рибоциклиба по сравнению с моноЭТ имели пациенты как с II стадией (3-летняя ВБИЗ – 94,2 % против 92,6 %, снижение риска

рецидива и смерти на 30 %), так и с III стадией (88,1 % против 83,8 % соответственно, снижение риска рецидива и смерти на 25 %, $p = 0,0006$) [19]. Схожие результаты были продемонстрированы при оценке подгрупп пациентов как с поражением ЛУ (3-летняя ВБИЗ – 90,3 % против 87,1 % в пользу рибоциклиба, снижение риска рецидива и смерти на 25 %), так и при N0-статусе (93,2 % против 90,6 % соответственно, снижение риска на 28 %) [19].

Анализ выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) также подтвердил значимое преимущество рибоциклиба в снижении риска развития рецидива на 26 % и увеличении 3-летней ВБОМ – 92,9 % против 90,2 %, $p = 0,001$ [19].

Особое внимание было уделено анализу безопасности лечения: в группе рибоциклиба чаще отмечены нейтропения (всех степеней – в 62,5 % случаев, $\geq$ III степени – в 44,3 %) и повышение уровня печеночных ферментов (всех степеней – в 26,4 % случаев, $\geq$ III степени – в 8,6 %), в то время как в группе монотерапии ИА чаще отмечена артралгия (всех степеней – в 43,3 % случаев, $\geq$ III степени – в 1,3 %). При этом досрочно прекратили лечение рибоциклибом всего 19 % пациентов, лечение ИА прекратили из-за токсичности 5 и 4 % пациентов основной и контрольной групп соответственно [19].

Таким образом, первые результаты РКИ NATALEE оказались весьма обнадеживающими и интригующими: комбинированная ЭТ с рибоциклибом показала значимое преимущество в снижении риска развития

инвазивного рецидива и отдаленных метастазов у пациентов как с поражением ЛУ, так и с N0-статусом высокого риска рецидива. Однако среди онкологов сохранялся некий скепсис как в отношении клинической значимости достигнутого преимущества от эскалации лечения ингибитором CDK4/6 (Δ 3,1 % – для 3-летней ВБИЗ, Δ 2,7 % – для 3-летней ВБОМ), так и в отношении целесообразности применения данной стратегии лечения для пациентов с N0-статусом. Ввиду этого 4-летние результаты РКИ NATALEE были очень долгожданными в рядах как сторонников, так и сомневающихся в целесообразности применения рибоциклиба в адъювантных режимах лечения раннего HR+ HER2– РМЖ.

Четырехлетние результаты применения рибоциклиба при раннем HR+ HER2– раке молочной железы: кто же нуждается в эскалации эндокринотерапии?

На конференциях ESMO 2024 и SABCS 2024 были представлены обновленные 4-летние результаты РКИ III фазы NATALEE, в которых авторы проанализировали показатели не только ВБИЗ, но и ВБОМ как в общей группе, так и в различных клинических подгруппах пациентов [20, 21].

При медиане срока наблюдения 44 мес преимущество рибоциклиба в снижении риска развития инвазивного рецидива стало еще более значимым: показатели 4-летней ВБИЗ в общей группе пациентов достигли 88,5 % (с рибоциклибом) по сравнению

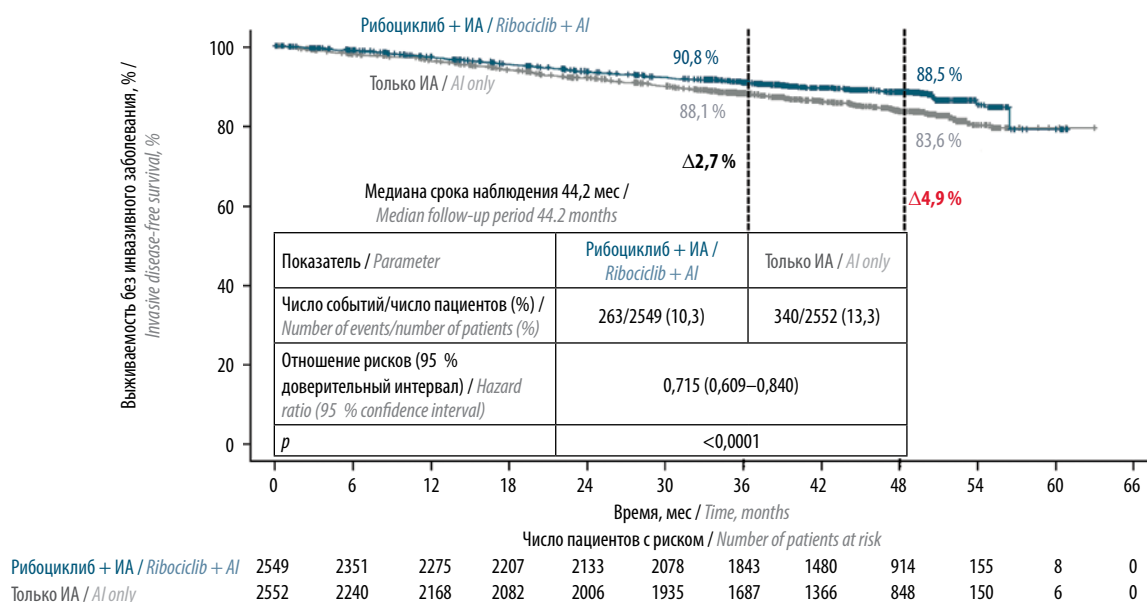


Рис. 4. Показатели 4-летней выживаемости без инвазивного заболевания в общей группе пациентов. ИА – ингибитор ароматазы [20]

Fig. 4. 4-year invasive disease-free survival rates in the overall group of patients. AI – aromatase inhibitor [20]

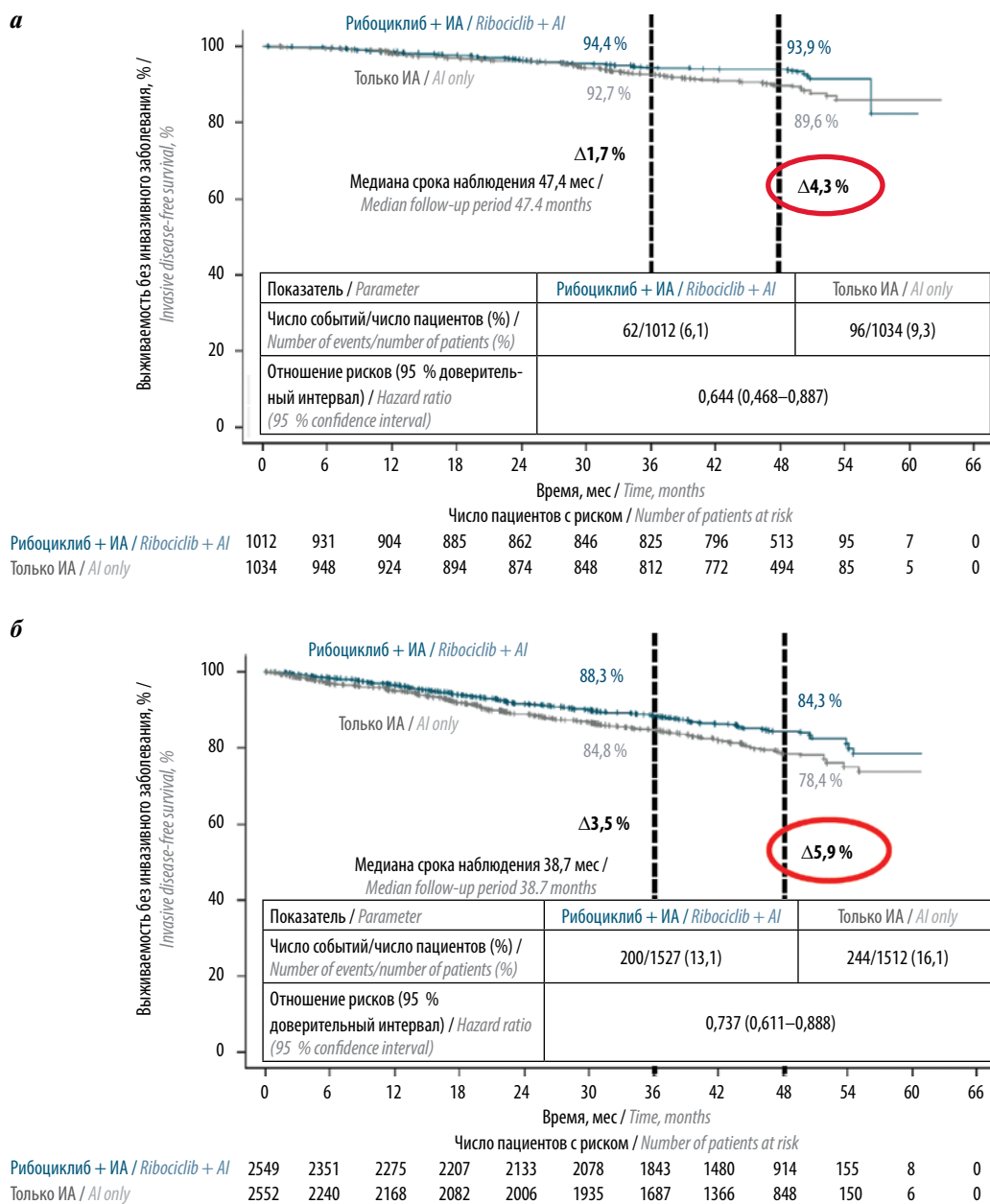


Рис. 5. Показатели 4-летней выживаемости без инвазивного заболевания при стадии II (а) и III (б) рака молочной железы. ИА – ингибитор ароматазы [20]

Fig. 5. 4-year invasive disease-free survival rates in stage II (a) and III (б) of breast cancer. AI – aromatase inhibitor [20]

с 83,6 % (без ингибитора CDK4/6), абсолютное увеличение ВБИЗ составило $\Delta 4,9 \%$, снижение риска рецидива – 29 % (рис. 4) [20].

Важно отметить, что преимущество от интенсификации адъювантного лечения пациенты имели вне зависимости от стадии заболевания (II и III) и статуса регионарных ЛУ. Так, абсолютный прирост 4-летних показателей ВБИЗ при применении рибоциклиба составил $\Delta 4,3 \%$ при II стадии и достиг $\Delta 5,9 \%$ при III стадии, снижение риска инвазивного рецидива – 36 и 27 % в пользу назначения ингибитора CDK4/6 (рис. 5) [20].

Аналогичные результаты продемонстрированы и при оценке в подгруппах с различным статусом ЛУ: абсолютное преимущество рибоциклиба достигло $\Delta 5,1 \%$ при N0-статусе и $\Delta 5,0 \%$ у пациентов с пораженными ЛУ, снижение риска развития инвазивного рецидива – 33 и 27 % соответственно (рис. 6) [20].

Таким образом, 4-летний период наблюдения не только подтвердил, но и упрочил позиции рибоциклиба у пациентов с ранним HR+ HER2– PMЖ умеренного и высокого риска рецидива. Следует отметить, что абсолютное преимущество в показателях

Таблица 1. Показатели выживаемости без отдаленных метастазов при 3- и 4-летнем периоде наблюдения в различных подгруппах пациентов [21]
Table 1. Distant metastases-free survival rates at 3- and 4-year follow-up in different patient subgroups [21]

Подгруппа Subgroup	Число событий/число пациен- тов (%) Number of events/number of patients (%)		3-летняя ВБОМ, % 3-year DMFS, %		4-летняя ВБОМ, % 4-year DMFS, %		ΔВБОМ (4 года) ΔDMFS (4 years)	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)
	Рибоциклиб + ИА Ribociclib + AI	Только ИА AI only	Рибоциклиб + ИА Ribociclib + AI	Только ИА AI only	Рибоциклиб + ИА Ribociclib + AI	Только ИА AI only		
Пременопауза Premenopause	88/1125 (7,8)	125/1132 (11,0)	92,8	90,0	91,7	86,6	Δ5,1	0,658 (0,501–0,865)
Постменопауза Postmenopause	152/1424 (10,7)	186/1420 (13,1)	90,7	88,6	87,7	83,6	Δ4,1	0,771 (0,623–0,956)
Ki-67 ≤20 %	95/1199 (7,9)	134/1236 (10,8)	92,7	90,7	91,0	86,7	Δ4,3	0,699 (0,538–0,910)
Ki-67 >20 %	103/920 (11,2)	133/937 (14,2)	90,0	87,4	87,3	82,2	Δ5,1	0,727 (0,562–0,940)
<40 лет <40 years	24/250 (9,6)	38/293 (13,0)	92,2	86,7	90,4	82,3	Δ8,1	0,593 (0,356–0,990)
≥40 лет ≥40 years	216/2299 (9,4)	273/2259 (12,1)	91,6	89,5	89,3	85,2	Δ4,1	0,745 (0,623–0,890)
<65 лет <65 years	199/2142 (9,3)	248/2186 (11,3)	91,8	89,8	89,8	86,1	Δ3,7	0,764 (0,634–0,921)
≥65 лет ≥65 years	41/407 (10,1)	63/366 (17,2)	90,7	86,0	87,4	78,3	Δ9,1	0,568 (0,383–0,841)

Примечание. ВБОМ — выживаемость без отдаленных метастазов.

Note. DMFS — distant metastases-free survival.

Таблица 2. Сайты отдаленного метастазирования у пациентов в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы NATALEE, n (%) [21]
Table 2. Distant metastasis sites in patients in the randomized controlled phase 3 NATALEE trial, n (%) [21]

Локализация отдаленных метастазов Localization of distant metastases	Рибоциклиб + ИА Ribociclib + AI n = 2549	Только ИА AI only n = 2552	Все пациенты All patients n = 5101
Кости Bones	109 (4,3)	142 (5,6)	251 (4,9)
Печень Liver	52 (2,0)	82 (3,2)	134 (2,6)
Легкие/плевра Lungs/pleura	37 (1,5)	58 (2,3)	95 (1,9)
Отдаленные лимфатические узлы Distant lymph nodes	28 (1,1)	40 (1,6)	68 (1,3)
Центральная нервная система Central nervous system	16 (0,9)	19 (0,7)	35 (0,7)
Другие Others	12 (0,5)	15 (0,6)	27 (0,5)

Примечание. ИА — ингибитор ароматазы.
Note. AI — aromatase inhibitor.

выживаемости при добавлении рибоциклиба значимо выросло всего за 1 дополнительный год наблюдения за пациентами и вплотную приблизилось к $\Delta 5$ %, что рассеивает все сомнения в целесообразности применения данного ингибитора CDK4/6 у пациентов как с поражением регионарных ЛУ, так и с N0-статусом высокого риска рецидива.

Для большинства онкологов показатели ВБОМ имеют более значимую прогностическую роль по сравнению с ВБИЗ ввиду непосредственной связи с угрозой для жизни пациентов при реализации диссеминированного опухолевого процесса. По этой причине показатели ВБОМ для режимов эскалации адъювантной системной терапии находятся в особенном фокусе онкологов, что не стало исключением и для РКИ III фазы NATALEE.

На конференции SABCS 2024 был представлен развернутый отчет по анализу ВБОМ как в общей группе, так и в отдельных подгруппах пациентов [21]. Добавление рибоциклиба к ЭТ демонстрирует значимое преимущество в снижении риска отдаленного метастазирования на 29 % и увеличении показателей 4-летней ВБОМ вне зависимости от статуса ЛУ, стадии заболевания, возраста пациентов и менструального статуса, а также уровня Ki-67 в опухоли (табл. 1) [21]. При этом в большинстве подгрупп абсолютное 4-летнее преимущество ингибитора CDK4/6 вплотную приблизилось к $\Delta 5$ %, а в ряде клинических ситуаций оказалось еще более впечатляющим. Так, у пациентов моложе 40 лет абсолютное преимущество от добавления рибоциклиба превысило $\Delta 8$ %, показатели ВБОМ составили 90,4 % с рибоциклибом против 82,3 %

при только ЭТ, а снижение риска отдаленного метастазирования достигло 41 % в пользу эскалации адъювантной ЭТ. Интересно, что аналогичные преимущества при добавлении рибоциклиба имели и пациенты старше 65 лет: 4-летние показатели ВБОМ составили 87,4 % (при рибоциклибе) против 78,3 % (без него), $\Delta 9,1$ %, а снижение риска отдаленного метастазирования достигло 44 % (см. табл. 1) [21]. Следует отметить, что рибоциклиб демонстрирует значимые преимущества в показателях 4-летней ВБОМ как у пациентов с N0-статусом (92,9 % против 88,7 %, $\Delta 4,2$ %), так и у больных с поражением регионарных ЛУ (88,9 % против 84,3 %, $\Delta 4,6$ %) [21].

Авторы анализа отметили существенное преимущество рибоциклиба по сравнению с только ЭТ в меньшей частоте развития метастазов в костях, печени, легких и плевре, отдаленных ЛУ и поражениях центральной нервной системы (табл. 2) [21].

Важно отметить, что 4-летние результаты наблюдения не выявили каких-либо новых сигналов по безопасности терапии; редукция дозы рибоциклиба потребовалась 27,2 % больных, медиана времени до редукции дозы — 3,3 мес [22]. При этом продолжительность приема рибоциклиба составила 35,7 мес и не зависела от факта редукции дозы, а показатель интенсивности дозы рибоциклиба (RDI) не влиял на исходы ВБИЗ: пациенты с низким (от 0 до $<82,27$ %), средним (от 82,27 до $<97,44$ %) и высоким RDI ($\geq 97,44$ %) имели идентичные показатели ВБИЗ, отношение рисков составило 0,931 [22].

Таким образом, 4-летние результаты интенсификации адъювантного лечения у больных с II–III стадией HR+ HER2– PMЖ доказали значимое преимущество

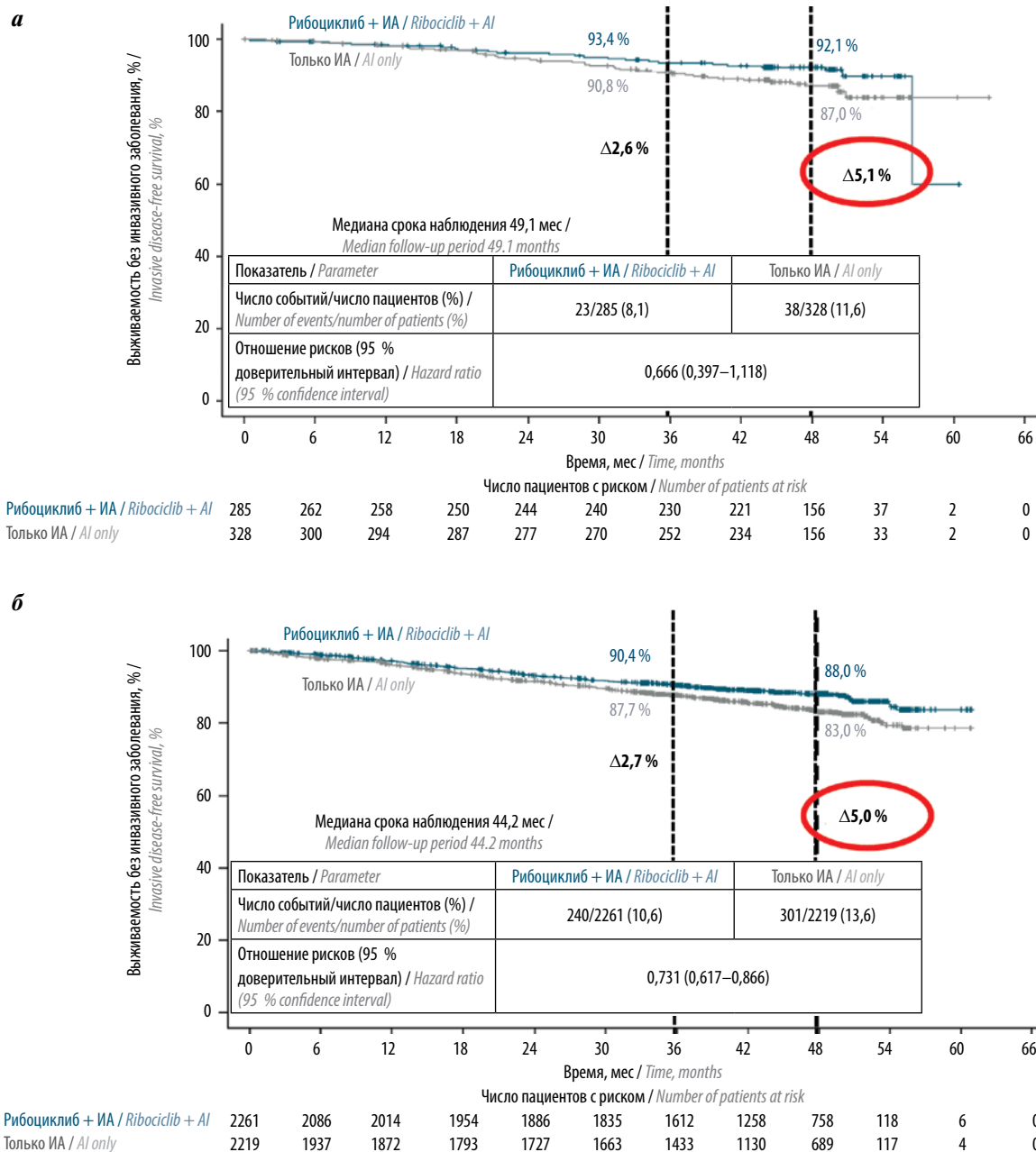


Рис. 6. Показатели 4-летней выживаемости без инвазивного заболевания при N0-статусе (а) и при поражении регионарных лимфатических узлов (б). ИА — ингибитор ароматазы [20]

Fig. 6. 4-year invasive disease-free survival rates in breast cancer patients with N0 status (a) and with regional lymph node involvement (б). AI — aromatase inhibitor [20]

рибоциклиба в отношении снижения как риска развития инвазивного рецидива, так и отдаленного метастазирования и рассеяли все сомнения в отношении целесообразности эскалации лечения не только у больных с метастатическим поражением ЛУ, но и при N0-статусе высокого риска рецидива. Сочетание высокой эффективности и безопасности терапии рибоциклибом открывает новую главу в лечении HR+ РМЖ умеренного и высокого риска рецидива.

Осмысление результатов рандомизированного контролируемого исследования III фазы NATALEE: “feedback” международных экспертов

Констатация преимущества рибоциклиба в лечении пациентов с HR+ HER2– РМЖ умеренного и высокого риска рецидива вызвала неподдельный интерес и отклик у онкологов разных стран; назрел вопрос сравнения исходов «традиционных» лекарственных

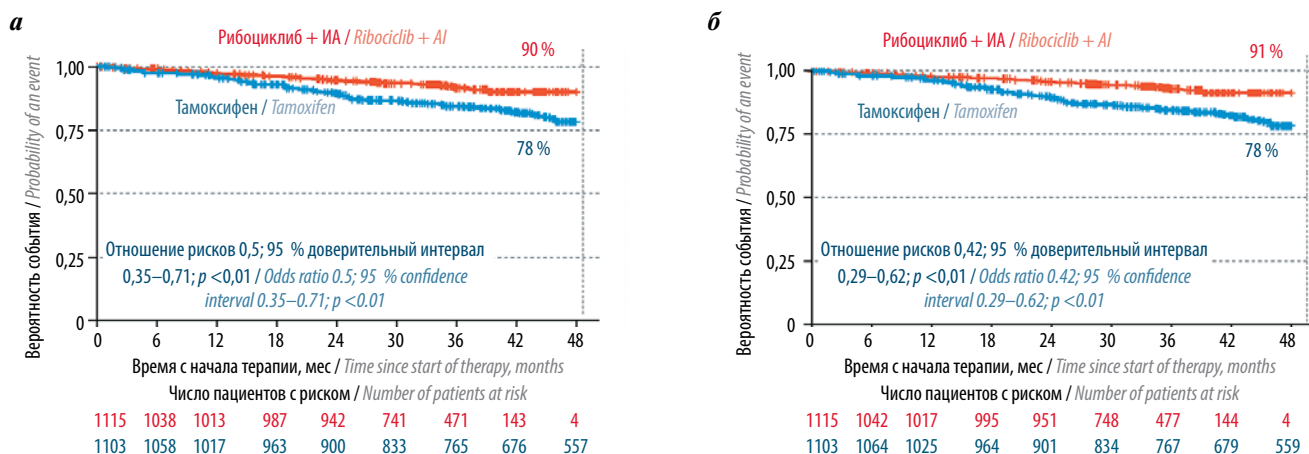


Рис. 7. Выживаемость без инвазивного рецидива (а) и любого рецидива (б) при непрямом сравнении комбинированной эндокринотерапии с рибоциклибом и тамоксифеном с овариальной супрессией или без нее у пациентов с ранним гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы с идентичными характеристиками. ИА – ингибитор ароматазы [23]

Fig. 7. Invasive recurrence-free (a) and any recurrence-free (b) survival in an indirect comparison of combination endocrine therapy with ribociclib and tamoxifen with or without ovarian suppression in patients with early hormone-dependent HER2-negative breast cancer with identical characteristics. AI – aromatase inhibitor [23]

режимов в реальной практике с комбинированной ЭТ с рибоциклибом у пациентов с аналогичными характеристиками, а также оценки размера схожей популяции пациентов (соответствующей критериям NATALEE), которые могли бы иметь потенциал применения рибоциклиба в реальной практике. Результаты данных анализов были впервые представлены немецкими и китайскими онкологами на конференции St. Gallen 2025 [23, 24].

Немецкие авторы представили анализ непрямого сравнения онкологических исходов 1115 больных, включенных в РКИ NATALEE (рибоциклиб + ИА + ОС), и результатов лечения 822 больных, соответствующих аналогичным критериям, включенных в контролируемые исследования NCT05870813 и AGO-B-059 (Германия), получивших ЭТ тамоксифеном ± ОС; сравниваемые популяции были полностью сбалансированы по ключевым характеристикам [23]. При непрямом сравнении комбинированная ЭТ с рибоциклибом имела значимое преимущество перед ЭТ тамоксифеном ± ОС в значимом снижении риска развития инвазивного рецидива на 50 % и в снижении риска развития любого рецидива на 58 % уже в первые 4 года наблюдения (рис. 7) [23].

При непрямом сравнении результатов лечения пациенток с аналогичными характеристиками рибоциклиб с ЭТ имел значимое преимущество перед тамоксифеном ± ОС в снижении риска отдаленного метастазирования на 48 % и в снижении риска смерти на 66 % уже в первые 4 года (рис. 8) [23].

Таким образом, результаты исследования немецких коллег подтверждают абсолютное преимущество эскалации лечения у пациентов с HR+HER2– РМЖ с критериями, идентичными таковым в РКИ NATALEE.

Рибоциклиб с ЭТ является лучшей лечебной стратегией в данной клинической ситуации в отношении снижения риска рецидива и смерти.

Еще одно исследование, представленное на конференции St. Gallen 2025, заслуживает пристального внимания; в нем были оценены онкологические исходы пациентов в рутинной китайской практике с критериями, идентичными таковым в РКИ NATALEE [24]. Авторами проведен уникальный анализ китайской Национальной базы данных (2013–2022 гг.) с включением 28 623 пациентов с ранним HR+/HER2– РМЖ. Медиана возраста пациентов составила 49 (19–80) лет; распределение стадий РМЖ было следующим: I – 30,28 %, II – 49,43 %, III – 20,29 %; поражение регионарных ЛУ имели 46,5 % пациентов [24].

Первым этапом китайского исследования была оценка размера популяции пациентов с критериями, соответствующими таковым в РКИ NATALEE; этот показатель составил 58,5 %. В данной выборке больных поражение ≥4 ЛУ имели 32,3 %, N1-статус – 48,4 %, N0-статус с дополнительными факторами риска (T3–4, T2 и G₃, T2 и G₂ и Ki-67 ≥20 %) – 19,3 % пациентов (рис. 9) [24]. Аджьювантная ХТ проведена 79 % пациентов в данной отобранной популяции.

Вторым этапом анализа было проведено сравнение выживаемости больных, соответствующих критериям РКИ NATALEE и не соответствующих таковым; 5-летняя ВБИЗ составила 81,4 % (критерии соответствуют NATALEE) против 93,4 % (соответствие критериям отсутствует), отношение рисков 3,03, $p < 0,0001$ (рис. 10) [24].

Важно отметить, что авторы доказали на примере анализа рутинной практики, что пациенты с N0-статусом высокого риска имеют такой же риск рецидива,

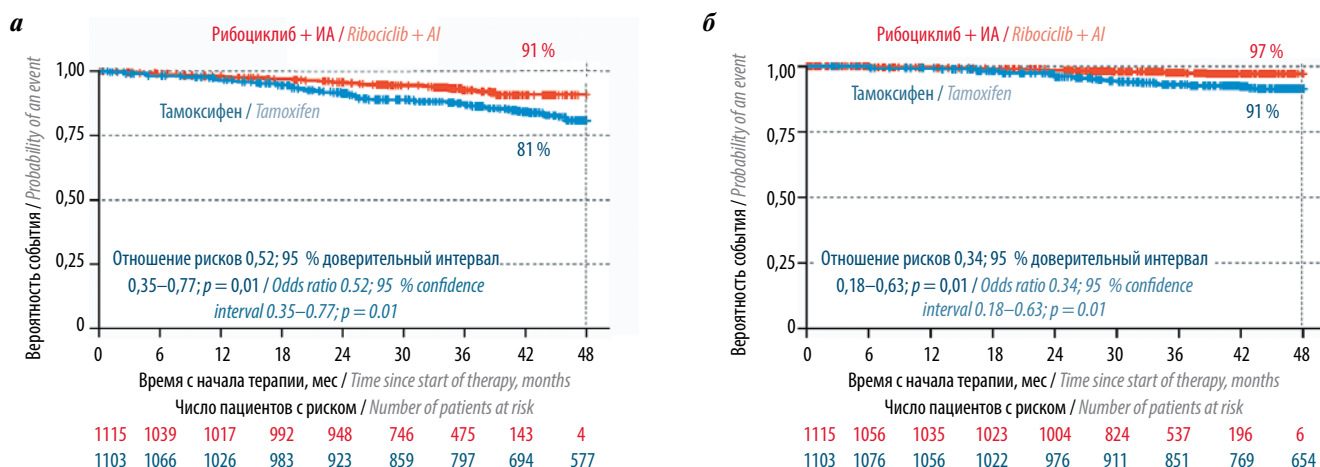


Рис. 8. Выживаемость без отдаленных метастазов (а) и общая выживаемость (б) при непрямом сравнении комбинированной эндокринотерапии с рибоциклибом и тамоксифена с оварийной супрессией или без нее у пациентов с ранним гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы с идентичными характеристиками. ИА — ингибитор ароматазы [23]

Fig. 8. Distant disease-free survival (a) and overall survival (b) in an indirect comparison of combination endocrine therapy with ribociclib and tamoxifen with or without ovarian suppression in patients with early hormone-dependent HER2-negative breast cancer with identical characteristics. AI — aromatase inhibitor [23]

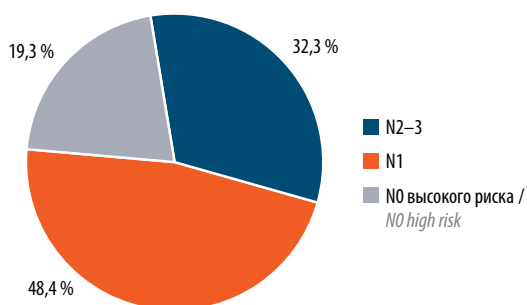


Рис. 9. Характеристика китайских пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы в рутинной практике, соответствующих критериям исследования NATALEE [24]

Fig. 9. Characteristics of Chinese patients with hormone-dependent HER2-negative breast cancer in routine practice who met the NATALEE trial criteria [24]

что и пациенты с поражением 1–3 ЛУ (N1-статусом) (рис. 11) [24].

Заключение

В настоящее время назрела клиническая необходимость по-новому взглянуть на оценку риска рецидива и потребность в эскалации лечения в популяции пациентов с HR+ HER2– РМЖ. Традиционно пациенты с N0-статусом воспринимались онкологами как популяция больных с благоприятным исходом заболевания, однако как данные РКИ NATALEE, так и данные рутинной практики говорят о неоднородности этого показателя в отношении отдаленного онко-

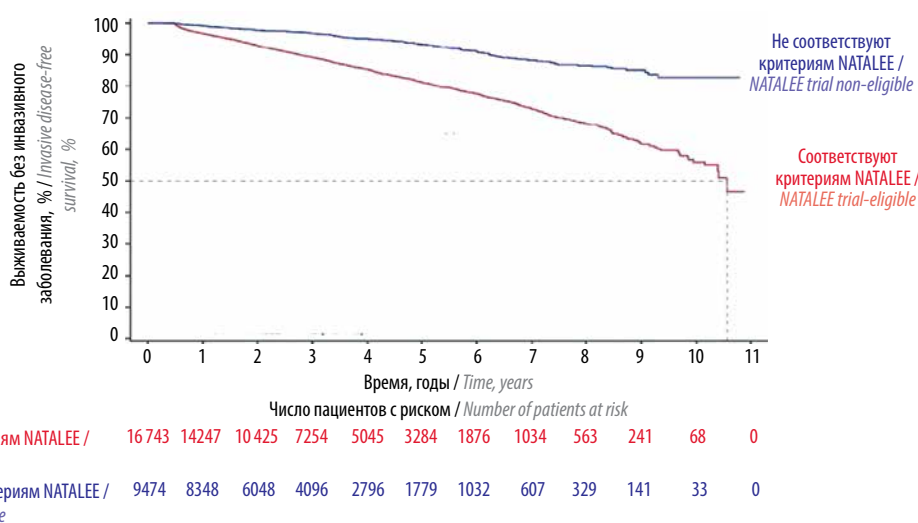


Рис. 10. Выживаемость без инвазивного заболевания у пациентов, соответствующих критериям исследования NATALEE и не соответствующих таковым [24]

Fig. 10. Invasive disease-free survival in patients eligible and non-eligible for NATALEE trial criteria [24]

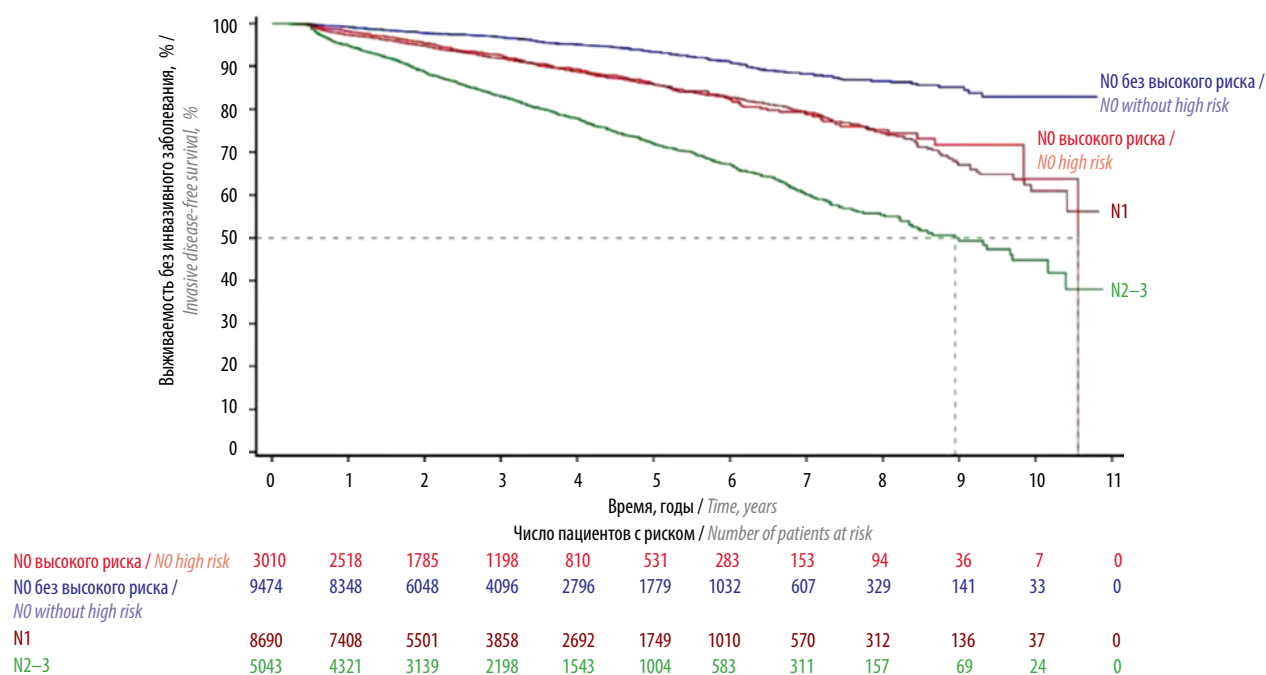


Рис. 11. Выживаемость без инвазивного заболевания у пациентов с различным статусом лимфатических узлов и соответствующих критериям исследования NATALEE [24]

Fig. 11. Invasive disease-free survival in patients with different lymph node status eligible for NATALEE trial criteria [24]

логического прогноза. При наличии биологических характеристик, свойственных агрессивному заболеванию — степени злокачественности G_3 , высокого индекса пролиферативной активности Ki-67, высокого генетического риска, — биологическое поведение опухоли у пациентов с N0-статусом делается таким же неблагоприятным, как и у пациентов с поражением регионарных ЛУ, что требует индивидуализации

и эскалации патогенетического лечения. Становится очевидно, что не только больные с N+—статусом, но и пациенты с N0-статусом высокого риска рецидива, соответствующие критериям РКИ NATALEE, имеют абсолютное и весомое преимущество от добавления рибосиклиба к адъювантной ЭТ, что должно учитываться в рутинной клинической практике при планировании оптимального лечебного алгоритма.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):32–81. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01
Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N. et al. Breast cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2): 32–81. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01
2. 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. DOI: 10.21037/tbcr-21-27
3. Slamon D., Fasching P.A., Hurvitz S. et al. 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;15:17588359231178125. DOI: 10.1177/ 17588359231178125
4. Johnston S., Toi M., O'Shaughnessy J. et al. 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
5. Harbeck N., Rastogi P., O'Shaughnessy J. et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2—, high-risk early breast cancer: Results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. Ann Oncol 2023;34(Suppl 2):S1254–335. DOI: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2
6. 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
7. Beckwitt C. Breast cancer metastatic dormancy and emergence, a role for adjuvant statin therapy. University of Pittsburgh, 2018.

8. Tremont A. Endocrine therapy for early breast cancer: Updated review. *Ochsner J* 2017;17(4):405–11.
9. Zhang N., Pan L., Weng T. et al. Chemotherapy combined with endocrine therapy: Old wine in a new bottle? *Clin Breast Cancer* 2024;24(8):e737–47. DOI: 10.1016/j.clbc.2024.08.018
10. Herbig U., Ferreira M., Condel L. et al. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006;311(5765):1257. DOI: 10.1126/science.1122446
11. 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
12. Мамедов М. К 25-летию открытия теломеразы. Репликативное старение клеток: итоги полувекового изучения. *Биомедицина* 2010;(3):34–8. (In Russ.).
Mamedov M. On the 25th anniversary of the discovery of telomerase. Replicative aging of cells: Results of half a century of study. *Biomeditsina = Biomedicine* 2010;(3):34–8. (In Russ.).
13. Kovatcheva M., Liu D., Dickson M. 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
14. Faget D.V., Ren Q., Stewart Sh. Unmasking senescence: Context-dependent effects of SASP in cancer. *Nat Rev Cancer* 2019;19:439–53. DOI: 10.1038/s41568-019-0156-2
15. Petroni G., Formenti S., Chen-Kiang S. et al. Immunomodulation by anticancer cell cycle inhibitors. *Nat Rev Immunol* 2020;20:669–79. DOI: 10.1038/s41577-020-0300-y
16. 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
17. Laphanuwat P., Jirawatnotai S. Immunomodulatory roles of cell cycle regulators. *Front Cell Dev Biol* 2019;7:23. DOI: 10.3389/FCCELL.2019.00023
18. Chaikovskiy A.C., Sage J. Beyond the cell cycle: Enhancing the immune surveillance of tumors via CDK4/6 inhibition. *Molecular Cancer Res* 2018;16:1454–7. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0201
19. Hortobagyi G. Final iDFS analysis from the NATALEE trial – ribociclib + NSAI as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– eBC. *SABCS 2023. Abstract* 12-1-23.
20. Fasching P., Stroyakovskiy D., Yardley D. et al. Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2– early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. *Ann Oncol* 2024;35(Suppl 2): 1–72. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2251
21. Hurvitz S., Jarzab M., Mateu M.M. et al. Distant disease free survival DDFS across key subgroups from the phase 3 NATALEE trial of ribociclib RIB plus a nonsteroidal aromatase inhibitor NSAI in patients with HR+/HER2– early breast cancer. *SABCS 2024. Poster* 4-09-22.
22. Hamilton E., Decker T., Rugo H.S. et al. Impact of ribociclib dose reduction on efficacy in patients with hormone receptor positive human epidermal growth factor receptor 2 negative HR+/HER2– early breast cancer EBC in NATALEE. *SABCS 2024. Poster* 1-11-16.
23. Lüftner D., Banys-Paluchowski M., Hartkopf A.D. et al. Indirect comparison suggests ribociclib combined with nonsteroidal aromatase inhibitors is significantly more effective than tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer. *19th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2025. Poster* 014.
24. Li Q., Jiang M., Liu J. et al. Clinicopathologic features, adjuvant treatment patterns and clinical outcomes of HR+/HER2– early breast cancer in China. *19th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2025. Poster* 265.

ORCID автора / ORCID of authorИ.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.