

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-4-71-84>

От клинических исследований к рутинной практике: 7-летние результаты рандомизированного клинического исследования monarchE и опыт применения абемациклиба при гормонозависимом HER2-отрицательном раннем раке молочной железы высокого риска рецидива

И.В. Колядина, С.В. Хохлова, Ю.В. Бикеев, Н.А. Зайцев, И.В. Поддубная

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

Представлены 7-летние результаты рандомизированного клинического исследования monarchE по эскалации адьювантной эндокринотерапии с абемациклибом у пациентов с ранним гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы высокого риска рецидива. Проанализирован 3-летний опыт применения абемациклиба у 64 больных в реальной практике при раннем гормонозависимом HER2-отрицательном раке молочной железы, оценены критерии выбора комбинированной эндокринотерапии, а также профиль безопасности при эскалации лечения. Проведено не прямое сравнение данных российского анализа и рандомизированного клинического исследования monarchE по эскалации адьювантной эндокринотерапии у пациентов группы высокого риска рецидива. Представлены клинические случаи применения абемациклиба в рутинной практике у российских пациенток.

Ключевые слова: гормонозависимый ранний рак молочной железы, микрометастазы при раке молочной железы, «спящие» опухолевые клетки, комбинированная адьювантная эндокринотерапия, ингибитор CDK4/6, абемациклиб, диарея при приеме абемациклиба, абемациклиб-индуцированный пневмонит, абемациклиб в рутинной практике

Для цитирования: Колядина И.В., Хохлова С.В., Бикеев Ю.В. и др. От клинических исследований к рутинной практике: 7-летние результаты рандомизированного клинического исследования monarchE и опыт применения абемациклиба при гормонозависимом HER2-отрицательном раннем раке молочной железы высокого риска рецидива. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(4):71–84.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-4-71-84>

From clinical trials to routine practice: 7-year results of the monarchE randomized clinical trial and experience with the use of abemaciclib in hormone-dependent, HER2-negative, high-risk, early breast cancer

I.V. Kolyadina, S.V. Khokhlova, Yu.V. Bikeev, N.A. Zaytsev, I.V. Poddubnaya

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 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 117997, Russia

Contacts: Irina Vladimirovna Kolyadina irinakolyadina@yandex.com

The 7-year results of the monarchE randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy escalation with abemaciclib in patients with hormone-dependent, HER2-negative, high-risk, early breast cancer. Three-year experience with the use of abemaciclib in 64 patients with hormone-dependent, HER2-negative, early breast cancer in real-world practice is analyzed, and the criteria for selecting combination endocrine therapy and the safety profile of treatment escalation are assessed. An indirect comparison of data from the Russian analysis and the randomized clinical monarchE trial of adjuvant endocrine therapy escalation in patients with a high risk of recurrence is conducted. Clinical cases of abemaciclib use in routine practice in Russian patients are presented.

Keywords: hormone-dependent early breast cancer, micrometastases of breast cancer, dormant cancer cells, combination adjuvant endocrine therapy, CDK4/6 inhibitor, abemaciclib, diarrhea while taking abemaciclib, abemaciclib-induced pneumonitis, abemaciclib in routine practice

For citation: Kolyadina I.V., Khokhlova S.V., Bikeev Yu.V. et al. From clinical trials to routine practice: 7-year results of the monarchE randomized clinical trial and experience with the use of abemaciclib in hormone-dependent, HER2-negative, high-risk, early breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(4):71–84. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-4-71-84>

Введение

История адъювантной эндокринотерапии (ЭТ) раннего рака молочной железы (РМЖ) насчитывает множество десятилетий, пройдя многоступенчатую эволюцию от 2-летней терапии тамоксифеном до комбинированных режимов с ингибиторами CDK4/6 [1–4]. При этом спектр вопросов, касающихся эскалации лечения при гормонозависимом HER2-отрицательном (HR+ HER2–) раннем РМЖ, остается неизменно широким, прежде всего ввиду необходимости четкого понимания критериев высокого риска рецидива [5–8]. Еще в ранних исследованиях по применению адъювантной ЭТ было подмечено, что пациенты с пораженными лимфатическими узлами (ЛУ) имеют наиболее неблагоприятный прогноз и нуждаются в эскалации лечения [5]. Объединенный анализ крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы TEXT/SOFT показал значимо более высокие показатели отдаленной выживаемости при применении ингибиторов ароматазы с овариальной супрессией (ОС) после химиотерапии у женщин в пременопаузе, имеющих критерии высокого риска рецидива (статус N+, крупные размеры опухоли, III степень злокачественности (G₃), а также высокий индекс пролиферативной активности опухоли (Ki-67)) [9, 10].

При продленном сроке наблюдения (спустя 10 лет и более) за пациентами с ранним HR+ HER2– РМЖ отмечается не только сохранение, но и нарастание доли рецидивов в такие поздние сроки после первичного лечения [11]. Так, у пациентов с N1-статусом отмечен рост доли рецидивов от 19 % (при 10-летнем периоде наблюдения) до 31 % (к 20 годам наблюдения), а у больных с массивным поражением ЛУ (статус N2–3) – от 36 до 52 % [5–8]. По-видимому, именно пациенты с пораженными ЛУ и составляют основной пул пациентов группы высокого риска рецидива как в ранние, так и в поздние сроки после первичного лечения,

что требует максимальной эскалации не только химиотерапевтического компонента лечения, но и ЭТ, что и явилось ключевой научной идеей в РКИ III фазы monarchE [4, 11–13].

Механизмы противоопухолевой активности ингибиторов CDK4/6 при раннем РМЖ многогранны: с одной стороны, снижение риска рецидива заболевания за счет ингибирования комплекса циклинзависимой киназы 4-го типа и циклина D в уже существующих микрометастазах, которые не были элиминированы предшествующим неоадъювантным или адъювантным системным лечением, позволяет предотвратить их активный рост и переход в макрометастатическую форму заболевания [4], с другой – запуск процессов репликативного старения и апоптоза приводит к глубоким функциональным и органическим изменениям в опухолевых клетках (dormant tumor cells) [4, 14, 15]. Кроме того, стареющая опухолевая клетка становится прекрасной мишенью для иммунокомпетентных клеток, поскольку модулирует иммунный ответ за счет продукции особых химических агентов (факторов роста, протеаз, цито- и хемокинов), повышения экспрессии антигенов гистосовместимости и продукции провоспалительных цитокинов IL-2 в опухолевом микроокружении, а также благодаря перераспределению классов иммунокомпетентных клеток (снижению числа T-reg-лимфоцитов и увеличению количества T-эффекторных клеток) [4, 16, 17].

Рандомизированное клиническое исследование monarchE и его обновленные 7-летние результаты

В открытое РКИ III фазы monarchE было включено 5637 пациентов (женщин и мужчин в возрасте от 18 лет и старше) с HR+ HER2– РМЖ II–III стадий с высоким риском рецидива, которые после законченного

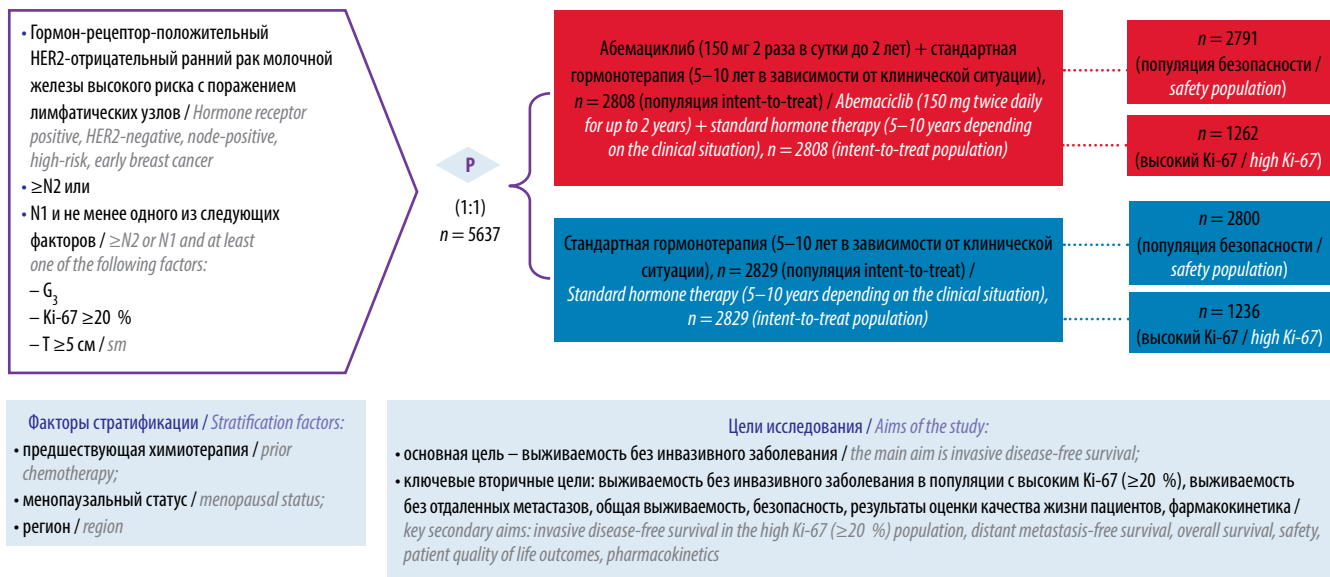


Рис. 1. Дизайн и ключевые точки рандомизированного клинического исследования monarchE
Fig. 1. Design and key points of the randomized clinical trial monarchE

локального лечения (радикальной операции с лучевой терапией (ЛТ) или без нее), неоадьювантной или адьювантной химиотерапии были рандомизированы в 2 группы: 1) комбинированная ЭТ с абемациклизбом 150 мг 2 раза в день 2 года; 2) только стандартная ЭТ без ингибитора CDK4/6. В качестве адьювантной ЭТ в течение 5–10 лет пациенты получали ингибиторы ароматазы или тамоксифен с ОС либо без нее (рис. 1) [11–13, 18].

Критерием включения в исследование monarchE было наличие поражения ≥ 4 ЛУ (статус N2–3; около 60 % пациентов) либо поражения от 1 до 3 ЛУ (статус N1) в сочетании с дополнительным фактором риска рецидива (размер опухоли ≥ 5 см, степень злокачественности G_3 , Ki-67 $\geq 20\%$). Медиана возраста пациентов в исследовании составила 51 год (12,6 % пациентов были моложе 40 лет). Проведенное лечение включало радикальную операцию (у всех пациентов), ЛТ (у 95,4 % пациентов), неоадьювантную или адьювантную химиотерапию – в 37 и 58,3 % случаев соответственно. Адьювантная ЭТ проводилась ингибиторами ароматазы (68,3 % пациентов) с ОС у 14,2 % женщин либо тамоксифеном (31,4 % пациентов) с ОС у 7,6 % женщин [11–13, 18].

Продленные 7-летние результаты РКИ monarchE были представлены в 2025 г. на конгрессе ESMO [19]. При медиане срока наблюдения 76,2 мес значимое преимущество комбинированной ЭТ с абемациклизбом было подтверждено как в отношении снижения риска развития инвазивного рецидива и отдаленных метастазов, так и в отношении общей выживаемости (ОВ).

В общей популяции пациентов (когорта 1 + 2) показатели 7-летней выживаемости без инвазивного

рецидива (ВБИЗ) достигли 77,4 % (при добавлении абемациклизба) против 70,9 % (ЭТ без ингибитора CDK4/6), снижение риска рецидива составило –27 % в пользу комбинированной ЭТ (отношение рисков (ОР) 0,734; $p < 0,0001$) (рис. 2) [19].

Аналогичное преимущество было продемонстрировано и в отношении снижения риска отдаленного метастазирования на 26 % и значимого увеличения показателей 7-летней выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) при включении абемациклизба в адьювантный режим лечения пациентов (ОР 0,746; $p < 0,0001$) (рис. 3) [19].

В 2025 г. впервые было продемонстрировано статистически значимое преимущество абемациклизба, заключающееся в снижении риска смерти на 16 % и увеличении показателей 7-летней ОВ (86,8 % против 85 %) в общей популяции пациентов (ОР 0,842; $p = 0,0273$) (рис. 4) [19].

Особым интересом в исследовании был дополнительный анализ когорты 1 (91 % пациентов в исследовании), имеющей анатомический риск рецидива, а именно поражение ≥ 4 ЛУ либо статус N1 в сочетании с G_3 или размером опухоли ≥ 5 см, вне зависимости от уровня Ki-67 [19]. В данной когорте преимущество от добавления абемациклизба к ЭТ было еще более значимым: снижение риска инвазивного рецидива достигло 27,4 % (абсолютное преимущество в 7-летней ВБИЗ $\uparrow 6,9\%$, $p < 0,0001$), снижение риска отдаленного метастазирования – 26,4 % (абсолютное преимущество в 7-летней ВБОМ $\uparrow 5,5\%$, $p < 0,0001$), а снижение риска смерти – 16,5 % (абсолютное преимущество в 7-летней ОВ $\uparrow 2\%$, $p = 0,0239$) (рис. 5–7) [19].

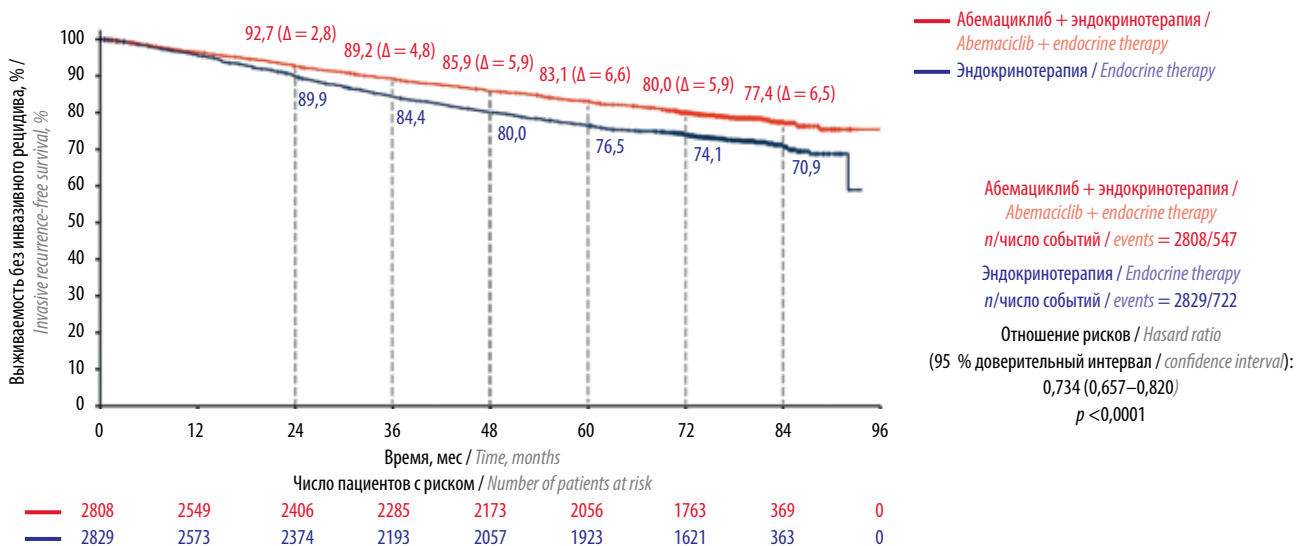


Рис. 2. Показатели выживаемости без инвазивного рецидива в рандомизированном клиническом исследовании monarchE в общей популяции при медиане срока наблюдения 76,2 мес [19]
Fig. 2. Invasive recurrence-free survival rates in the monarchE randomized clinical trial in general population with a median follow-up of 76.2 months [19]

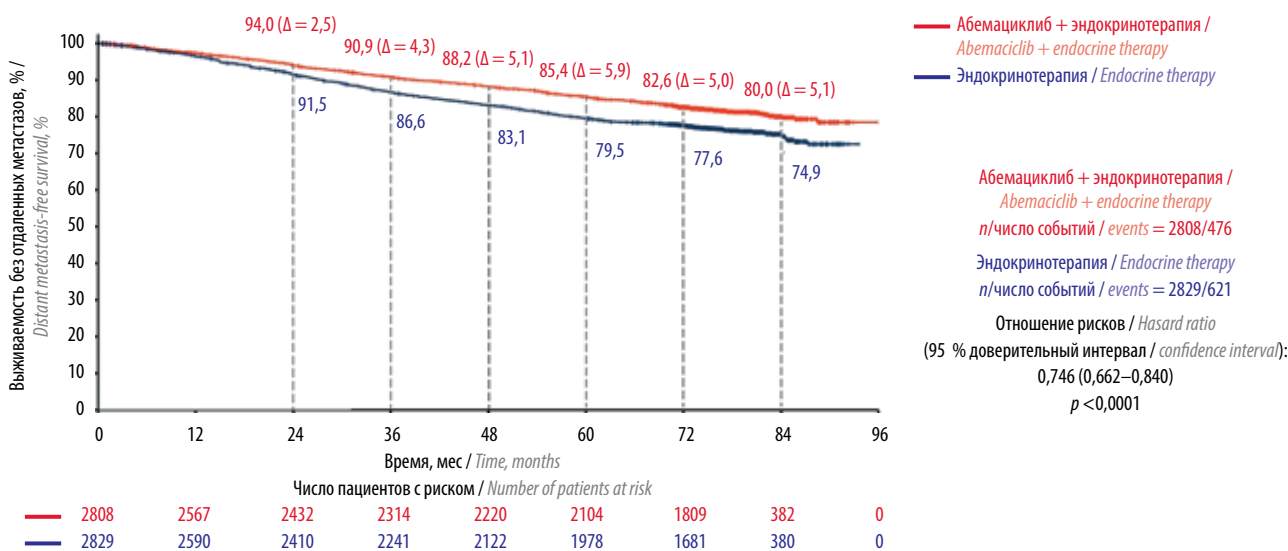


Рис. 3. Показатели выживаемости без отдаленных метастазов в рандомизированном клиническом исследовании monarchE в общей популяции при медиане срока наблюдения 76,2 мес [19]
Fig. 3. Distant metastasis-free survival rates in the monarchE randomized clinical trial in general population with a median follow-up of 76.2 months [19]

Следует отдельно подчеркнуть, что авторами исследования была выделена подгруппа пациентов «суперответчиков», у которых преимущество комбинированной ЭТ с абемациклибом было максимально значимым и достоверным: пациенты с анатомическим риском рецидива (когорта 1) с высокими показателями Ki-67 (≥20 %). В данной клинической ситуации преимущество от добавления ингибитора CDK4/6 становится безопасным: 7-летняя ВБИЗ – 75,5 % против 68,1 %, ▲ 7,4 %, ОР 0,677, p < 0,00001;

7-летняя ВБОМ – 77,8 % против 71,3 %, ▲ 7,4 %, ОР 0,682, p < 0,00005; 7-летняя ОВ – 85 % против 80,3 %, ▲ 4,7 %, ОР 0,718, p = 0,00457 [19].

Анализ безопасности лечения в отдаленном периоде наблюдения не показал значимых различий между основной группой лечения с абемациклибом и группой контроля по всем ключевым показателям, в том числе и по числу возникших вторых опухолей [19].

Таким образом, отдаленные 7-летние результаты исследования monarchE упрочили позицию абемациклиба,

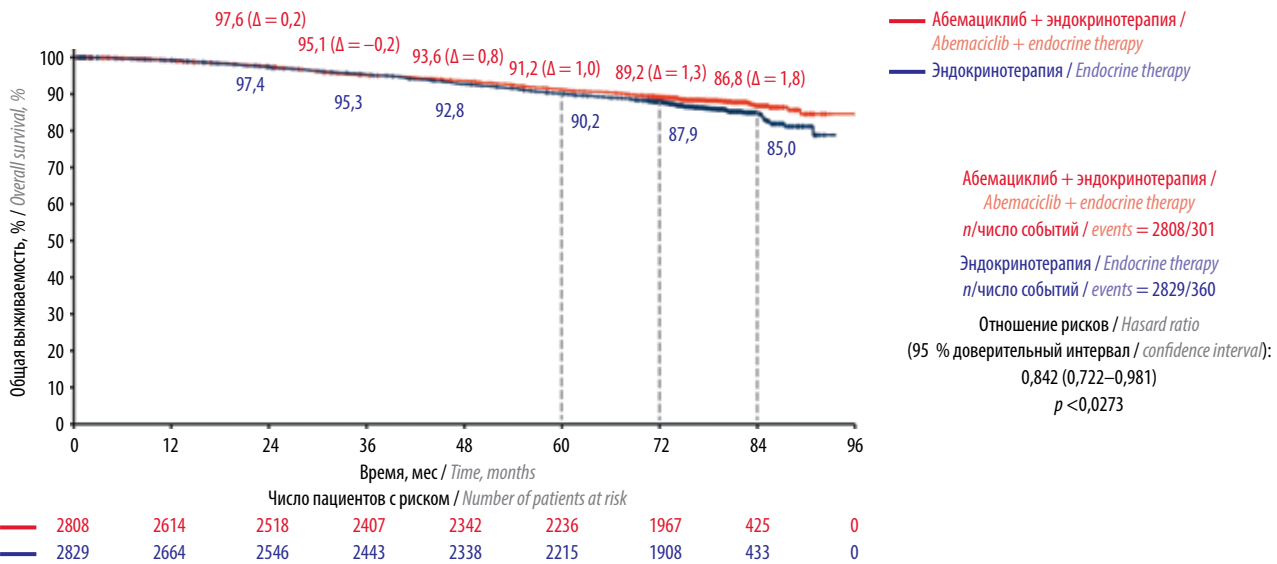


Рис. 4. Показатели общей выживаемости в рандомизированном клиническом исследовании monarchE в общей популяции при медиане срока наблюдения 76,2 мес [19]

Fig. 4. Overall survival rates in the monarchE randomized clinical trial in general population with a median follow-up of 76.2 months [19]

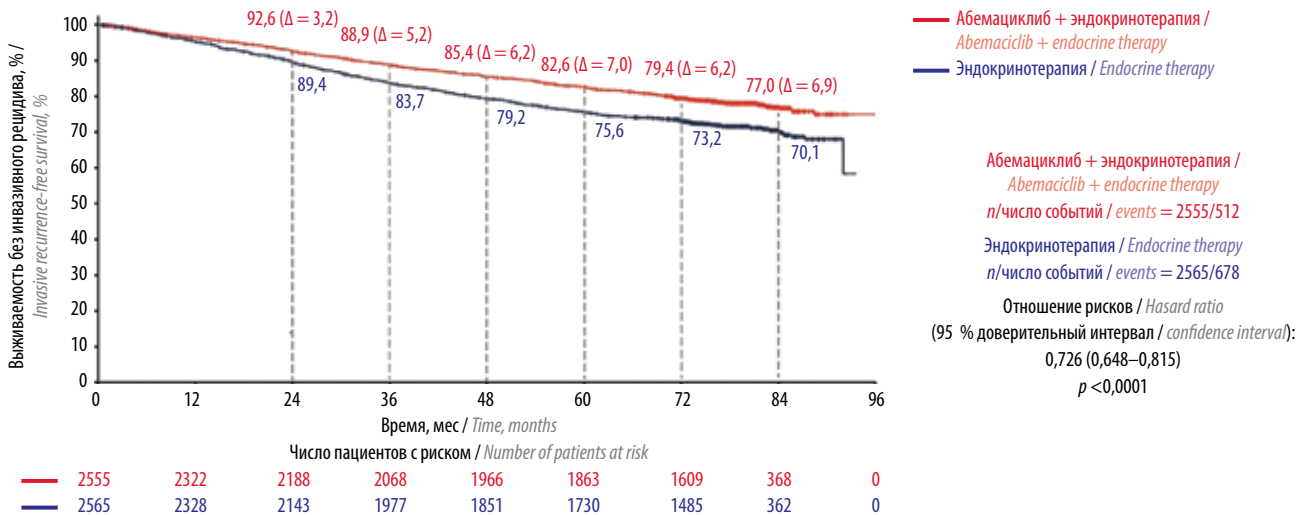


Рис. 5. Показатели выживаемости без инвазивного рецидива в рандомизированном клиническом исследовании monarchE в когорте 1 при медиане срока наблюдения 76,2 мес [19]

Fig. 5. Invasive recurrence-free survival rates in the monarchE randomized clinical trial in cohort 1 with a median follow-up of 76.2 months [19]

как важнейшего патогенетического компонента эскалации лечения пациентов группы высокого риска рецидива не только в отношении значимого снижения риска прогрессирования (в том числе и отдаленного), но и в отношении значимого снижения риска смерти, что подтверждает целесообразность более широкого применения комбинированной ЭТ с абемациклибом в рутинной практике.

Опыт адъювантной терапии абемациклибом в рутинной практике

Нами проанализированы собственные результаты адъювантной терапии абемациклибом в рутинной

практике с июля 2022 г. по сентябрь 2025 г., в анализ включены 64 женщины, получившие не менее 1 полного цикла терапии абемациклибом. Были проанализированы клиничко-морфологические характеристики, ставшие критериями для эскалации ЭТ, показатели выживаемости и безопасности; результаты нашего анализа были сопоставлены с данными РКИ monarchE (табл. 1).

Клиничко-морфологические характеристики пациенток и критерии для назначения абемациклиба. Возраст российских пациенток, получивших лечение абемациклибом в рутинной практике, составил 28–80 лет, медиана – 49 лет, распределение по возрасту было следующим:

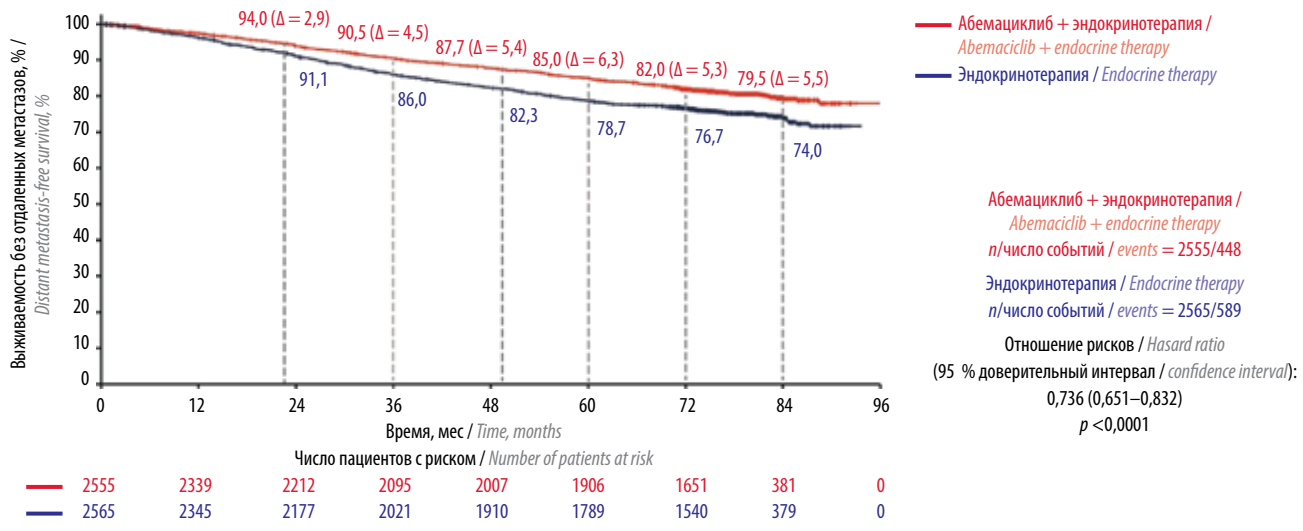


Рис. 6. Показатели выживаемости без отдаленных метастазов в рандомизированном клиническом исследовании monarchE в когорте 1 при медиане срока наблюдения 76,2 мес [19]
Fig. 6. Distant metastasis-free survival rates in the monarchE randomized clinical trial on cohort 1 with a median follow-up of 76.2 months [19]

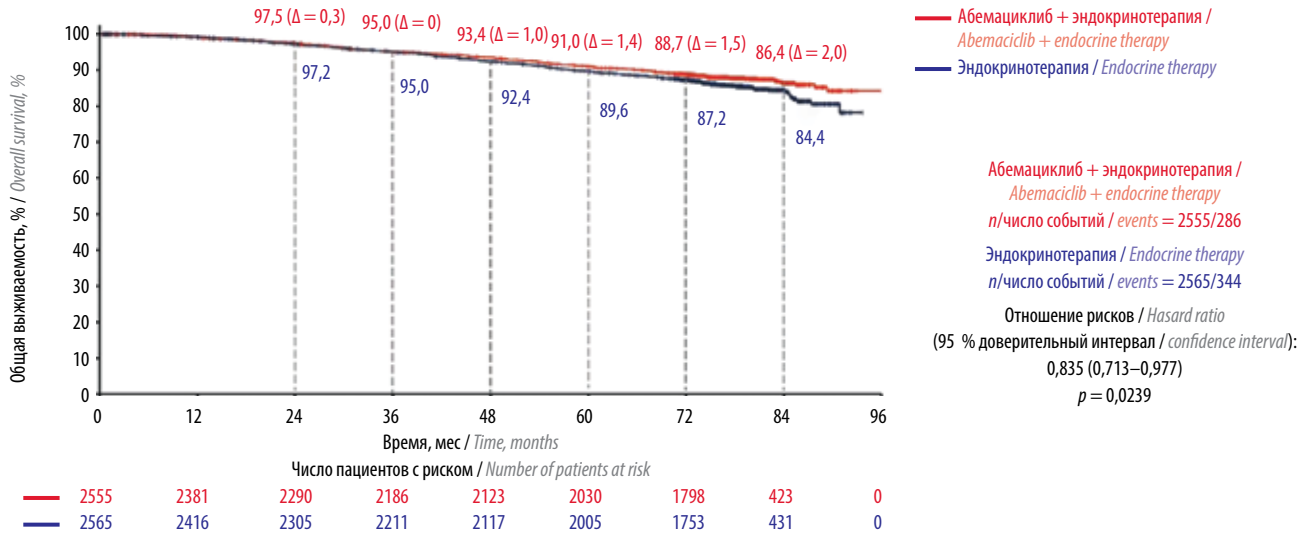


Рис. 7. Показатели общей выживаемости в рандомизированном клиническом исследовании monarchE в когорте 1 при медиане срока наблюдения 76,2 мес [19]
Fig. 7. Overall survival rates in the monarchE randomized clinical trial in cohort 1 with a median follow-up of 76.2 months [19]

40 лет и моложе – 28 % пациенток, 41–64 года – 59 %, 65 лет и старше – 13 %. Доли женщин в пременопаузе и в менопаузе не различались (48 и 52 % соответственно).

Все российские пациентки, получившие адъювантную терапию абемациклибом в рутинной практике, имели критерии высокого риска рецидива (морфологически подтвержденные макрометастазы в ≥4 аксиллярных ЛУ либо поражение 1–3 ЛУ + дополнительные критерии риска (крупный размер опухоли или степень злокачественности G₃)), что послужило основанием для тщательного первичного стадирования. Компью-

терная томография грудной, брюшной полости и малого таза с контрастированием была выполнена всем пациенткам, дополнительно в 40 (62,5 %) случаях была выполнена позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией. Во всех случаях было исключено отдаленное метастазирование опухоли.

Радикальное хирургическое лечение было выполнено всем нашим пациенткам (радикальная мастэктомия с реконструкцией или без нее – 42 (62,5 %) пациенткам, органосохраняющее лечение – 22 (37,5 %)). Всем пациенткам в нашем исследовании проведена аксиллярная

Таблица 1. Характеристики российских пациенток, получивших адъювантную терапию абемациклибом в рутинной практике, и основной когорты больных в рандомизированном клиническом исследовании monarchE (непрямое сравнение) [11–13, 18, 19]

Table 1. Characteristics of Russian patients received adjuvant therapy with abemaciclib in routine practice and the main cohort of patients in the randomized clinical trial monarchE (indirect comparison) [11–13, 18, 19]

Показатель Parameter	Когорта российских пациенток, получавших адъювантную терапию абемациклибом в рутинной практике, n = 64 Cohort of Russian patients received adjuvant abemaciclib therapy in routine practice, n = 64	Исследование monarchE, группа абемациклиба, n = 2808 monarchE trial, abemaciclib group, n = 2808
Возраст, лет, %: Age, years, %:		
≤40	28	15,0
41–64	59	69,4
≥65	13	15,6
Медиана возраста Median age	49 (28–80)	51 (23–89)
Менопаузальный статус, %: Menopausal status, %:		
пременопауза premenopause	48	43,5
менопауза menopause	52	56,5
Хирургическое лечение, %: Surgical treatment, %:		
радикальная операция radical surgery	100	НД ND
радикальная мастэктомия с реконструкцией или без нее radical mastectomy with or without reconstruction	62,5	НД ND
органосохраняющее лечение organ-preserving treatment	37,5	НД ND
аксиллярная лимфодиссекция axillary lymph node dissection	100	НД ND
Предшествующая лекарственная терапия, %: Previous drug therapy, %:		
неoadъювантная химиотерапия neoadjuvant chemotherapy	62,5	37,0
адъювантная химиотерапия adjuvant chemotherapy	32,9	58,5
неoadъювантная эндокринотерапия neoadjuvant endocrine therapy	4,6	4,5
Статус лимфатических узлов, %: Lymph node status, %:		
N0	0	0,2
N1	34,4	39,9
N2–3	65,6	59,8
Размер первичной опухоли (pT/ypT) (см), %: Primary tumor size (pT/ypT) (sm), %:		
T1 (<2,0)	7,8	27,8
T2 (2–5)	59,4	48,8
T3–4 (≥5)	32,8	21,7
Уровень Ki-67 в опухоли, %: Ki-67 level in tumor, %:		
<20 %	35,9	33,9
≥20 %	64,1	44,9
нет оценки not assessed	0	21,1

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Когорта российских пациенток, получавших адъювантную терапию абемациклибом в рутинной практике, n = 64 Cohort of Russian patients received adjuvant abemaciclib therapy in routine practice, n = 64	Исследование monarchE, группа абемациклиба, n = 2808 monarchE trial, abemaciclib group, n = 2808
Статус рецепторов прогестерона, %: Progesterone receptors status, %:		
положительный positive	90,6	86,2
отрицательный negative	8,4	10,6
Степень злокачественности опухоли, %: Tumor grade, %:		
G ₁₋₂	56,3	56,3
G ₃	33,7	38,8
Гистологический тип рака, %: Histological type of cancer, %:		
протоковый ductal	64,0	НД ND
дольковый lobular	23,6	НД ND
другой other	12,5	НД ND

Примечание. Здесь и в табл. 2: НД – нет данных.
Note. Here and in table 2: ND – no data.

Таблица 2. Режимы адъювантной эндокринотерапии у российских пациенток, получивших абемациклиб в рутинной практике, и в рандомизированном клиническом исследовании monarchE (непрямое сравнение) [11–13, 18, 19], %

Table 2. Adjuvant endocrine therapy regimens in Russian patients who received abemaciclib in routine practice and in the randomized clinical trial monarchE (indirect comparison) [11–13, 18, 19], %

Режим адъювантной эндокринотерапии Adjuvant endocrine therapy regimen	Когорта российских пациенток, получавших адъювантную терапию абемациклибом в рутинной практике, n = 64 Cohort of Russian patients received adjuvant abemaciclib therapy in routine practice, n = 64	Исследование monarchE, группа абемациклиба, n = 2808 monarchE trial, abemaciclib group, n = 2808
Тамоксифен Tamoxifen	–	30,7
Тамоксифен + овариальная супрессия Tamoxifen + ovarian suppression	0	6,9
Торемифен Toremifene	–	0,2
Ингибиторы ароматазы Aromatase inhibitors	100	69,1
Ингибиторы ароматазы + овариальная супрессия Aromatase inhibitors + ovarian suppression	48	14,7
Остеомодифицирующие агенты (бисфосфонаты, препараты кальция, витамин D ₃) Osteomodifying agents (bisphosphonates, calcium supplements, vitamin D ₃)	100	13,9

лимфодиссекция (с биопсией сторожевого ЛУ или без нее либо с таргетной лимфодиссекцией) в связи с выявленным макрометастатическим поражением регионарных ЛУ.

Предшествующее лекарственное лечение в популяции наших больных включало неадъювантную либо адъювантную химиотерапию (в 40 (62,5 %) и 21 (32,9 %) случае соответственно). У 3 (4,6 %) женщин

Таблица 3. Безопасность терапии абемациклибом у российских пациенток в рутинной практике и в рандомизированном клиническом исследовании monarchE (непрямое сравнение) [11–13, 18, 19], %

Table 3. Safety of abemaciclib therapy in Russian patients in routine practice and in the randomized clinical trial monarchE (indirect comparison) [11–13, 18, 19], %

Показатель Parameter	Когорта российских пациенток, получавших адъювантную терапию абемациклибом в рутинной практике, n = 64 Cohort of Russian patients received adjuvant abemaciclib therapy in routine practice, n = 64	Исследование monarchE, группа абемациклиба, n = 2808 monarchE trial, abemaciclib group, n = 2808
Нежелательные явления (все степени) Adverse events (all grades)	89,0	98,4
Наиболее частое нежелательное явление: диарея (все степени/III степень) The most common adverse event: diarrhea (all grades/grade 3)	80,0/7,8	82,6/7,7
Нежелательные явления особого интереса: Adverse events of special interest:		
венозная тромбоэмболия venous thromboembolism	0	2,4
легочная тромбоэмболия pulmonary thromboembolism	0	0,9
интерстициальная болезнь легких interstitial lung disease	1,6	2,9
Редукция дозы абемациклиба Abemaciclib dose reduction	20,0	41,2
Досрочное прекращение терапии из-за нежелательных явлений Early discontinuation of therapy due to adverse events	3,1	16,6

в возрасте ≥ 75 лет абемациклиб был назначен после неoadъювантной ЭТ и хирургического лечения.

Размер первичной опухоли у большинства российских пациенток превышал 2,0 см: до 5,0 см – у 38 (59,4 %), $\geq 5,0$ см – у 21 (32,8 %) женщины. При морфологическом исследовании поражение ≥ 4 ЛУ имели 42 (65,6 %) пациентки, статус N1 был установлен у 22 (34,4 %) женщин. Преобладающим гистологическим типом опухоли был протоковый рак (39 (64 % случаев)), дольковый рак обнаружен у 15 (23,6 %) пациенток, другие типы инвазивного рака выявлены в 8 (12,5 %) случаях. Экспрессия рецепторов эстрогенов (estrogen receptors, ER) у всех пациенток была положительной и составляла >50 %, статус рецепторов прогестерона (progesterone receptors, PR) был положительным у 58 (90,6 %) пациенток. Высокий уровень Ki-67 (≥ 20 %) в опухоли был установлен в 23 (64,1 %) случаях. Степень злокачественности РМЖ соответствовала G₁₋₂ и G₃ у 36 (56,3 %) и 28 (33,7 %) пациенток соответственно.

При непрямом сравнении наших данных и характеристик пациентов в РКИ monarchE следует отметить более неблагоприятные клинико-морфологические характеристики у российских пациенток (см. табл. 1). Молодой возраст, крупные размеры новообразования, а также факторы агрессивности опухоли (высокий уровень Ki-67 и степень злокачественности G₃) преоблада-

дали у российских пациенток, что послужило основанием для назначения неoadъювантной химиотерапии в большинстве случаев и выполнения в дальнейшем агрессивного хирургического лечения.

При оценке режимов адъювантной ЭТ было отмечено, что все наши пациентки, получившие адъювантную терапию абемациклибом в рутинной практике, имели критерии высокого риска рецидива и получали ингибиторы ароматазы параллельно с приемом ингибитора CDK4/6 (в пременопаузе – все с ОС), в то время как в РКИ monarchE 30,7 % пациентов получали тамоксифен (в 6,9 % случаев – с ОС), ингибиторы ароматазы использованы в 69,1 % случаев (с ОС – в 14,7 %) (табл. 2). Кроме того, с целью снижения риска развития остеопороза и костного метастазирования всем нашим пациенткам параллельно с ЭТ была назначена терапия остеомодифицирующими агентами (бисфосфонаты, препараты кальция и витамин D₃).

Эффективность и безопасность лечения. Любые нежелательные явления на фоне терапии абемациклибом в нашей рутинной практике были отмечены у 57 (89 %) из 64 пациенток, наиболее частой была диарея (любой степени – 80 %, III степени – 5 (7,8 %) случаев). Тромбоэмболические осложнения отсутствовали, в 1 (1,6 %) случае при компьютерной томографии на старте лечения абемациклибом зарегистрирована интерстициальная болезнь легких I степени, проявления

которой купировались полностью после завершения 2-летней терапии абемациклибом.

Редукция дозы в нашем исследовании потребовалась 11 (20 %) больным, 2 (2,9 %) пациентки прекратили терапию абемациклибом на старте лечения из-за диареи III степени в 2022 г. Следует отметить, что с 2024 г. пациентки стали получать абемациклиб с постепенным наращиванием дозы: в 1-й месяц терапии – 150 мг 1 раз в день, далее, со 2-го месяца терапии, – 150 мг 2 раза в день, что позволило существенно снизить частоту развития диареи всех степеней, особенно тяжелой. Как результат, частота редукции дозы и отмены терапии по причине токсичности была минимальна среди наших пациенток.

При непрямом сравнении наших данных с результатами РКИ monarchE хочется отметить схожий и управляемый профиль безопасности лечения ингибитором CDK4/6 у больных ранним РМЖ (табл. 3).

На момент финализации оценки наших данных (сентябрь 2025 г.) 18 больных завершили 2-летний прием абемациклиба, у 44 женщин в настоящее время терапия продолжается. Все пациентки находятся на активном динамическом наблюдении, признаков прогрессирования опухолевого процесса (местного или отдаленного) не выявлено ни в одном случае. Все пациентки живы, сохраняют хорошее качество жизни и социальную активность.

Клинический случай 1

Пациентка А., 42 лет. Первичное обращение – сентябрь 2021 г.

Анамнез заболевания: за 7 мес до обращения к онкологу пациентка родила второго ребенка, после родоразрешения отметила уплотнение и увеличение в размерах правой молочной железы, наблюдалась у акушера-гине-

колога по месту жительства с диагнозом «лактационный мастит справа». Проводимая консервативная терапия (компрессы, спазмолитики) не оказала эффекта, в связи с чем пациентка обратилась на консультацию к онкологу. Лактация прекращена.

При обследовании (магнитно-резонансная томография, маммография, ультразвуковое исследование молочных желез) выявлен рак правой молочной железы cT4dN3M0 (инвазивный протоковый рак G₃, ER – 8 баллов, PR – 6 баллов, HER2 – 0, Ki-67 – 45 %), метастазы в аксиллярные и подключичные ЛУ справа (верифицированы).

При дообследовании по данным позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией признаков системного прогрессирования не обнаружено.

При медико-генетическом консультировании (секвенирование нового поколения) патогенных герминальных мутаций генов BRCA1/2 не выявлено.

I этап лечения: неoadъювантная химиотерапия по схеме: 4 цикла ddAC → 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² с первичной профилактикой препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, с частичным ответом (рис. 8).

II этап лечения: радикальная мастэктомия справа с сохранением грудных мышц.

Плановое морфологическое исследование: на фоне фиброза и дистрофических изменений в ткани молочной железы на площади 5 × 4 см определяются комплексы неинвазивного протокового рака (протоковая карцинома in situ, G₃), в 9 из 18 ЛУ регионарной клетчатки – метастазы РМЖ. В 4 аксиллярных ЛУ – признаки полного лечебного патоморфоза (pCR), в 3 аксиллярных и 2 подключичных ЛУ – признаки выраженного лечебного патоморфоза III степени. Класс остаточной опухолевой

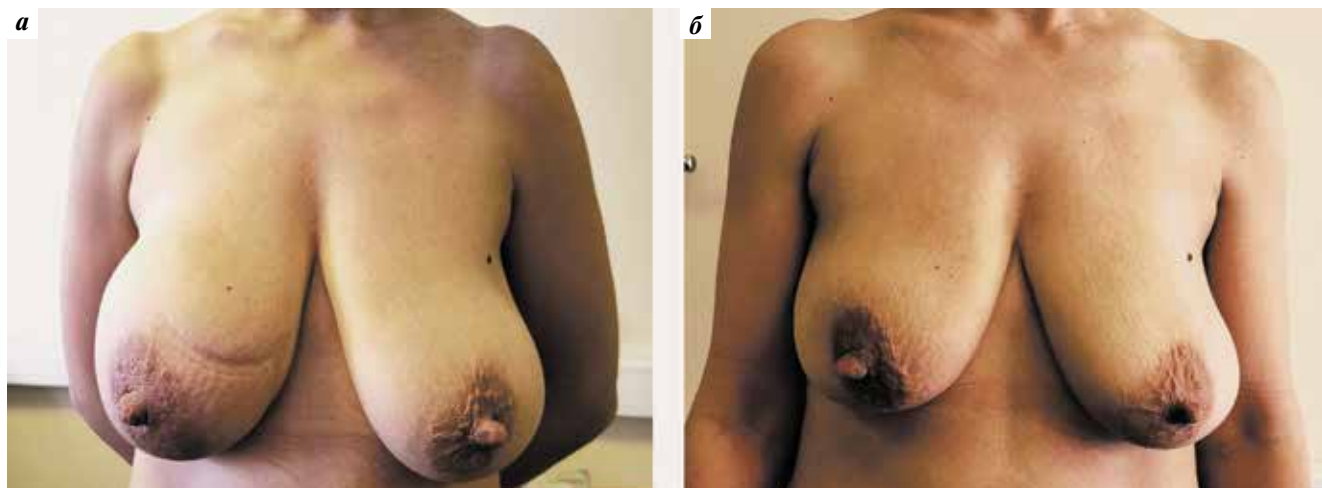


Рис. 8. Локальный статус пациентки А. перед началом неoadъювантной химиотерапии (а) и после ее окончания, перед операцией (б)

Fig. 8. Local status of patient A. before the start of neoadjuvant chemotherapy (a) and after its completion, before surgery (b)

нагрузки – RCB III. Иммуногистохимическое исследование (ЛУ): ER – 7 баллов, PR – 5 баллов, HER2 – 1+, Ki-67 – 10 %.

Этапы адъювантного лечения:

- ЛТ на грудную стенку и зоны лимфооттока;
- ЭТ ингибиторами ароматазы (летрозол 2,5 мг + ОС гозерелином 3,6 мг 1 раз в 28 дней), начата параллельно с ЛТ;
- после окончания ЛТ – прием абемациклиба 150 мг 2 раза в день в течение 2 лет;
- остеомодифицирующие агенты: золедроновая кислота 4 мг 1 раз в 6 мес, препараты кальция 1,0 г/сут и витамин D₃ 1000 МЕ/сут.

Переносимость лечения удовлетворительная, отмечена диарея I степени в первые 2 мес лечения абемациклибом (сообщение о нежелательном явлении репортировано согласно законодательству Российской Федерации, № RU-23–122-IN), нежелательное явление купировалось самостоятельно. Терапия абемациклибом в течение 2 лет закончена без редукции дозы.

Статус на сентябрь 2025 г.: признаков прогрессирования заболевания нет, пациентка продолжает адъювантную ЭТ ингибиторами ароматазы (планируется продленный режим, 8 лет) на фоне ОС, планируется отсроченная реконструкция правой молочной железы.

Клинический случай 2

Пациентка В., 31 года. Первичное обращение – сентябрь 2024 г.

Анамнез заболевания: на фоне беременности (на сроке 28 нед) пациентка самостоятельно обнаружила опухоль в правой молочной железе, при дообследовании верифицирован рак левой молочной железы cT2N1M0.

При комплексном обследовании по данным рентгенографии грудной клетки и маммографии с абдоминальной защитой, ультразвукового исследования брюшной полости и малого таза признаков метастатического поражения не обнаружено. При медико-генетическом консультировании (секвенирование нового поколения) значимых герминальных мутаций генов BRCA1/2, PALB2, TP53, PTEN не выявлено.

При биопсии: инвазивный рак неспецифического типа G₃, люминальный В подтип (ER – 8 баллов, PR – 6 баллов, HER2 – 0, Ki-67 – 90 %), статус N1 подтвержден при тонкоигольной аспирационной биопсии аксиллярного ЛУ.

В опухоль и ЛУ установлены титановые маркеры.

I этап лечения: неoadъювантная химиотерапия (на фоне беременности) по схеме: ddAC, каждые 2 нед, 4 цикла (до 36 нед), с первичной профилактикой препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Родоразрешение на 38-й неделе (здоровый мальчик), подавление лактации.

После родоразрешения выполнена позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией (признаков отдаленного прогрессирования не выявлено), продолжена неoadъювантная химиотерапия – 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м². Эффект лечения – полный клинико-рентгенологический ответ (рис. 9).

II этап лечения: радикальная резекция правой молочной железы в онкопластическом варианте с таргетной лимфодиссекцией. В 2 из 4 таргетных сигнальных ЛУ, включая маркированный, выявлены макрометастазы, в связи с чем выполнена аксиллярная лимфодиссекция + симметризирующая органосохраняющая операция слева (рис. 10).

Патоморфологическое исследование: урT0N2, RCB III, в молочной железе признаки полного лечебного патоморфоза. В 5 из 15 аксиллярных ЛУ – макрометастазы РМЖ. Иммуногистохимическое исследование (ЛУ): ER – 8 баллов, PR – 8 баллов, HER2 – 0, Ki-67 – 5 %.

Локальный статус пациентки после операции (5-е сутки) наглядно представлен на рис. 11.

Этапы адъювантного лечения:

- адъювантная ЛТ на правую молочную железу и зоны лимфооттока;
- адъювантная ЭТ: летрозол + ОС (начата параллельно с ЛТ), планируется продленный режим 7–8 лет;
- абемациклиб 150 мг 2 раза в день (начат после окончания адъювантной ЛТ), планируется прием в течение 2 лет. Переносится без осложнений;



Рис. 9. Локальный статус пациентки В. после окончания неoadъювантной химиотерапии

Fig. 9. Local status of patient B. after completion of neoadjuvant chemotherapy

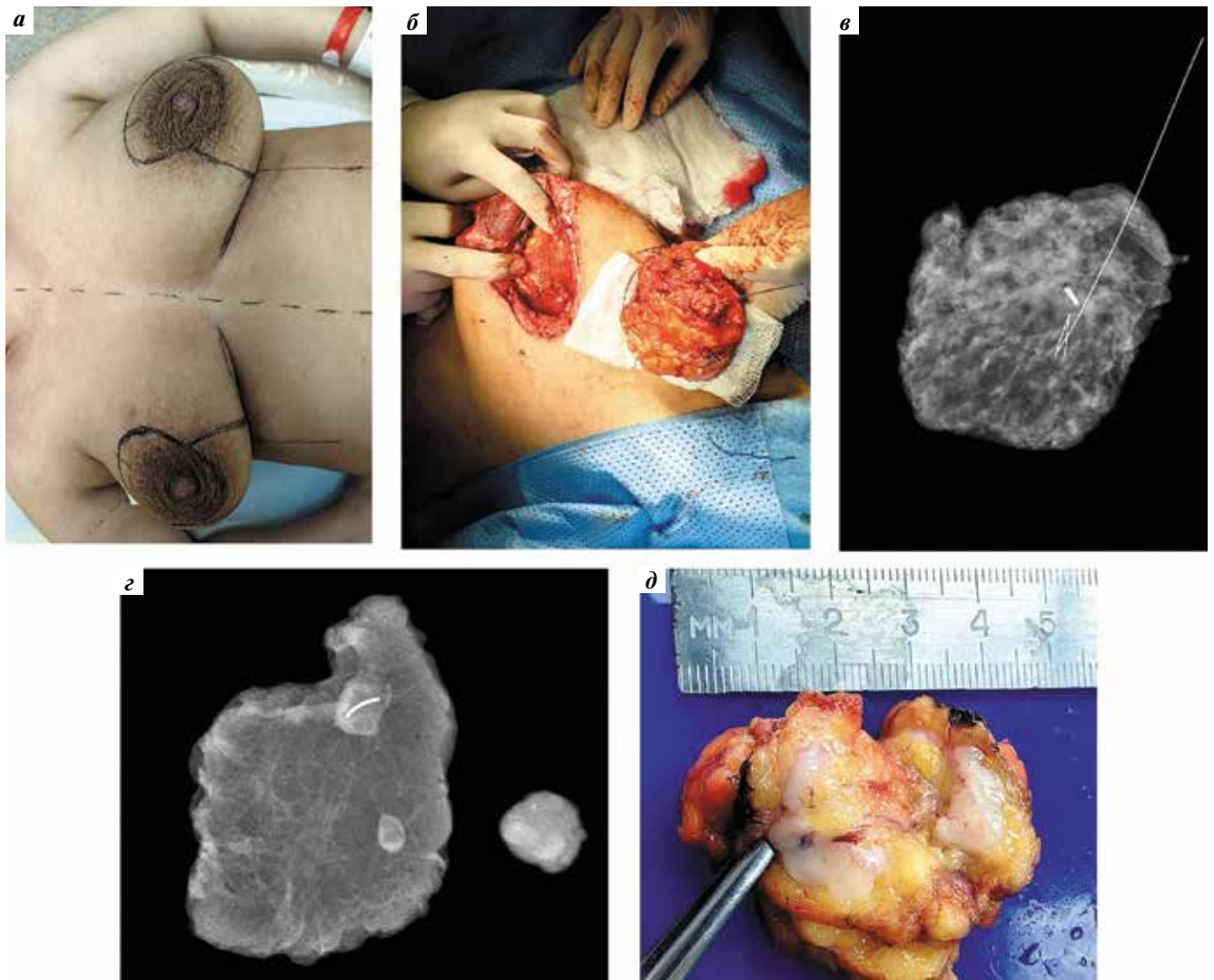


Рис. 10. Этапы хирургического лечения пациентки В.: а – предоперационная разметка; б – удаление сектора правой молочной железы, опухоль маркирована якорной иглой; в – рентген-контроль удаленного сектора (визуализация опухолевого ложа с меткой и якорной иглой); г – рентген-контроль сигнальных лимфатических узлов после таргетной лимфодиссекции (визуализация маркированного лимфатического узла); д – макропрепарат таргетных лимфатических узлов (визуализация маркированного лимфатического узла)

Fig. 10. Stages of surgical treatment of patient B.: а – preoperative marking; б – removal of a sector of the right breast, the tumor is marked with an anchor needle; в – X-ray control of the removed sector (visualization of the tumor bed with a mark and an anchor needle); г – X-ray control of sentinel lymph nodes after targeted lymph node dissection (visualization of the marked lymph node); д – gross specimen of the targeted lymph nodes (visualization of the marked lymph node)



Рис. 11. Локальный статус пациентки В. после операции (5-е сутки)

Fig. 11. Local status of patient B. after surgery (fifth day)

- *остеомодифицирующие агенты: золедроновая кислота 4 мг 1 раз в 6 мес, препараты кальция 1,0 г/сут и витамин D₃ 1000 МЕ/сут.*

Статус на сентябрь 2025 г.: пациентка продолжает адъювантную ЭТ по намеченному плану, сохраняет высокое качество жизни на фоне проводимого лечения.

Заключение

Современный персонализированный подход к лечению раннего HR+ HER2– РМЖ требует аккуратной оценки факторов риска развития рецидива и, при необходимости, интенсификации адъювантного лечения. Ключевым патогенетическим вариантом системной терапии при люминальных карциномах является ЭТ; при этом включение ингибиторов CDK4/6 в комби-

нированные режимы лечения наиболее оправданно прежде всего у пациентов с высоким риском рецидива. Семилетние результаты РКИ monarchE по оценке эффективности и безопасности адъювантной ЭТ с абемациклибом подтвердили научную и практико-ориентированную ценность эскалации лечения у пациентов с пораженными ЛУ; убедительное преимущество ингибитора CDK4/6, выразившееся в снижении риска развития инвазивного рецидива и отдаленного метастазирования, транслировалось и в значимое увеличение показателей ОВ. Наш клинический опыт использования абемациклиба в адъювантных режимах лечения подтвердил его высокую эффективность, безопасность и сохранение качества жизни пациентов на протяжении всего лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schiavon G., Smith I. Status of adjuvant endocrine therapy for breast. *Breast Cancer Res* 2014;16:206. Available at: <http://breast-cancer-research.com/content/16/2/206>.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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.
3. 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
4. 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
5. 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(19):1836–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830
6. 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 estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1
7. Rea D.W., Gray R., Bowden S. 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:S298–449.
8. 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 Oct;7(5):449–57. DOI: 10.21037/gs.2018.08.03
9. Pagani O., Francis P., Fleming G. 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
10. Hyun-Ah K. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: a randomized phase III trial. DOI: 10.1200/JCO.19.00126
11. Toi M., Boyle F., Im Y.-H. et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy: efficacy results in monarchE cohort 1. *Oncologist* 2023;28(1):e77–81. DOI: 10.1093/oncolo/oyac234
12. 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
13. 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
14. Herbig U., Ferreira M., Condel L. et al. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006;311(5765):1257. DOI: 10.1126/science.1122446
15. 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
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., Pirawatnotai S. Immunomodulatory roles of cell cycle regulators. *Front Cell Dev Biol* 2019;7:23. DOI: 10.3389/fcell.2019.00023
18. 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
19. Johnston S., Martin M., O'Shaughnessy J. et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Ann Oncol* 2025;S0923-7534(25)04948-8. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.10.005

Вклад авторов

И.В. Колядина: дизайн работы, получение данных и их анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
С.В. Хохлова: получение данных и их анализ;
Ю.В. Бикеев, Н.А. Зайцев: получение данных и их анализ, обзор публикаций по теме статьи;
И.В. Поддубная: дизайн работы, анализ полученных данных.

Authors' contributions

I.V. Kolyadina: study design, data collection and analysis, review of relevant publications, article writing;
S.V. Khokhlova: data collection and analysis;
Yu.V. Bikeev, N.A. Zaitsev: data collection and analysis, review of relevant publications;
I.V. Poddubnaya: study design, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>
С.В. Хохлова / S.V. Khokhlova: <https://orcid.org/0000-0002-4597-172X>
Ю.В. Бикеев / Yu.V. Bikeev: <https://orcid.org/0009-0000-3757-5025>
Н.А. Зайцев / N.A. Zaitsev: <https://orcid.org/0000-0002-7303-7213>
И.В. Поддубная / I.V. Poddubnaya: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients signed written informed consent to the publication of their data.