

# Рибоциклиб + гормонотерапия в адьювантном режиме при раннем раке молочной железы: профилактика рецидивов. Новые возможности

Н. А. Огнерубов✉

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия

## Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее положение среди всех злокачественных новообразований у женщин во всем мире и 4-е место по смертности. Большинство случаев диагностируют на I–III стадиях. Среди молекулярно-биологических вариантов преобладает люминальный HER2 отрицательный (HER2-), составляющий 70–75%. В настоящее время методы лечения, сочетающие хирургическое вмешательство с химио- и, несколько реже, лучевой терапией, с последующей адьювантной гормонотерапией на протяжении до 10 лет, являются стандартной опцией при РМЖ. Реализация стандарта преследует профилактику раннего рецидива у пациентов в группе высокого риска с первично гормонорезистентной опухолью. Тем не менее по окончании лечения он развивается у 27–57% больных РМЖ II–III стадий. Для их профилактики при раннем HR положительном (HR+) HER2- РМЖ применяют инновационный класс лекарственных препаратов – ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6 – в комбинации с гормонотерапией (ингибиторы ароматазы, антиэстрогены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона), чему и посвящено рандомизированное исследование III фазы NATALEE, оценивающее эффективность и безопасность рибоциклиба в сочетании с эндокринной терапией при раннем нематастатическом РМЖ. В нем принимали участие больные РМЖ II–III стадий, в том числе с NO. Пациентам исследовательской группы назначали рибоциклиб в дозе 400 мг/сут в течение 21 дня в комбинации с ингибиторами ароматазы, а в контроле – только ингибиторы ароматазы. Медиана наблюдения – 34 мес. Трехлетняя выживаемость без инвазивного заболевания составила в группе рибоциклиба 90,7%, у лиц контроля – 87,6%. Риск отдаленного метастазирования и инвазивных заболеваний снижались на 25,1% в группе рибоциклиба. Соответственно, рибоциклиб продемонстрировал тенденцию к улучшению общей выживаемости. Начальная доза 400 мг/сут позволила снизить частоту нежелательных явлений, среди которых преобладают нейтропения (62,5%), артралгия (37,3%) и печеночная токсичность (26,4%). Самыми частыми причинами досрочного прекращения приема рибоциклиба стали печеночная токсичность (8,9%) и артралгия (1,3%). Полученные результаты демонстрируют статистически и клинически превосходящую эффективность применения рибоциклиба в комбинации с гормонотерапией при лечении раннего HR+ HER2- РМЖ с высоким риском развития рецидива.

**Ключевые слова:** ранний рак молочной железы, рецидив, профилактика, ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, ингибиторы ароматазы

**Для цитирования:** Огнерубов Н. А. Рибоциклиб + гормонотерапия в адьювантном режиме при раннем раке молочной железы: профилактика рецидивов. Новые возможности. Современная Онкология. 2023;25(4):432–439. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202548

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующим злокачественным новообразованием у женщин во всем мире и вносит огромный вклад в бремя заболеваемости и смертности. По данным Globocan, в 2020 г. в мире зарегистрировано 2 261 419 новых случаев РМЖ и 684 996 летальных исходов, среди причин которых РМЖ занимает 4-е место [1].

Более чем у 90% больных РМЖ диагностируется на ранних стадиях, при этом он излечим у 3 из 4 пациенток [2]. Среди молекулярно-биологических вариантов наиболее распространенным (70–75%) является люминальный HER2 отрицательный (HER2-) РМЖ [3]. Такая клиническая стадия подлечит локорегионарному лечению, включая хирургический этап в различном объеме, химиотерапию (ХТ) и лучевую терапию (ЛТ) с последующим эндокринным лечением на протяжении до 10 лет в целях профилактики рецидива заболевания [4–6]. Однако возврат болезни наблюдается в 27–37% случаев при II стадий, в 46–57% – у больных с III стадией при HR положительном (HR+) и HER отрицательном (HER-) РМЖ. Вероятность риска развития рецидива наблюдается в первые 10 лет после окончания лечения и сохраняется на протяжении 20 лет [4]. Более длительная гормонотерапия назначается пациентам с повышенным риском возврата заболевания [7, 8]. Соответственно, необходимы более совершенные варианты лечения, нацеленные на предупреждение ранних рецидивов и отдаленных метастазов у данной популяции больных.

Известно, что ранний рецидив в течение первых 2 лет, который развился на фоне гормонотерапии, свидетельствует о наличии эндокринной резистентности опухоли [9, 10]. Преодоление эндокринной резистентности и, соответственно, снижение риска развития отдаленных метастазов являются важной целью любой новой терапии при HR+ HER2- РМЖ, включая современные лекарственные препараты. Среди них – ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6 (CDK4/6), которые показали обнадеживающие результаты в комбинации с эндокринной терапией (ЭТ) у HR+ HER2- больных метастатическим РМЖ в качестве 1 и 2-й линий терапии. Они продемонстрировали стабильную эффективность в виде улучшения выживаемости без прогрессирования и, частично, общей продолжительности жизни в 5 крупных международных клинических исследованиях [11–13].

Рибоциклиб является первым одобренным ингибитором CDK4/6 при HR+ HER2- РМЖ как в монотерапии у предлеченных больных [14], так и в комбинации с гормонотерапией [15, 16]. Добавление препаратов приведенной группы к стандартной гормонотерапии значительно повышает ее эффективность, а также препятствует развитию резистентности к ней, что существенно увеличивает продолжительность и качество жизни [16].

Основным свойством опухолевых клеток является бесконтрольность деления, приводящая к их бессмертию. Одним из механизмов реализации приведенного свойства является нарушение регуляции контрольных точек клеточного цикла [17, 18].

## Информация об авторе / Information about the author

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии и урологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

# Ribociclib + adjuvant hormone therapy in early breast cancer: prevention of recurrence. New opportunities. A review

Nikolai A. Ognerubov✉

Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

## Abstract

Breast cancer (BC) occupies a leading position among all malignant neoplasms in women worldwide and is the 4th deadliest. Most cases are diagnosed in stages I–III. Among the molecular biological variants, luminal HER2 negative (HER2-) prevails, accounting for 70–75%. Currently, therapies combining surgery with chemotherapy and, more rarely, radiation therapy, followed by adjuvant hormone therapy for up to 10 years, are a standard of care in BC. The goal of these regimens is the prevention of early recurrence in patients in the high-risk group with a primary hormone-resistant tumor. However, at the end of treatment, it occurs in 27–57% of patients with stage II–III breast cancer. For its prevention in early HR-positive (HR+) HER2- BC, an innovative class of drugs, cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, is used combined with hormone therapy (aromatase inhibitors, anti-estrogens, gonadotropin-releasing hormone agonists), which is the subject of a randomized phase III NATALEE study evaluating the efficacy and safety of ribociclib in combination with endocrine therapy in early non-metastatic BC. The study enrolled patients with stage II–III breast cancer, including those with NO. Patients of the study group received ribociclib at a dose of 400 mg/day for 21 days in combination with aromatase inhibitors, and in the control group, only aromatase inhibitors. The median follow-up was 34 months. Three-year survival without invasive disease was 90.7% in the ribociclib group and 87.6% in controls. The risk of distant metastasis and invasive diseases was reduced by 25.1% in the ribociclib group. Therefore, ribociclib tended to improve overall survival. The initial dose of 400 mg/day reduced the incidence of adverse events; the most common were neutropenia (62.5%), arthralgia (37.3%) and hepatic toxicity (26.4%). The most common reasons for discontinuing ribociclib were hepatic toxicity (8.9%) and arthralgia (1.3%). The results demonstrate a statistical and clinical superiority of ribociclib in combination with hormone therapy in the treatment of early HR+ HER2- breast cancer with a high risk of recurrence.

**Keywords:** early breast cancer, relapse, prevention, CDK4/6 inhibitors, ribociclib, aromatase inhibitors

**For citation:** Ognerubov NA. Ribociclib + adjuvant hormone therapy in early breast cancer: prevention of recurrence. New opportunities. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):432–439. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202548

Установлено, что сигнальный путь CDK4/6-RB1-E2F является важным для прогрессирования клеточного цикла, который нарушается при большинстве злокачественных опухолей [19]. При РМЖ активация рецепторов эстрогена, а также других митогенов, индуцирующих пролиферацию, стимулирует комплексобразование с циклином D1 CDK4/6 [20]. Показано, что при РМЖ, положительном по рецептору гормонов и отрицательном по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа, наблюдается гиперэкспрессия циклина, что приводит к непрерывной активации комплекса D1-CDK4/6 [21]. Данный механизм через опосредованные реакции обеспечивает пусковой сигнал для деления клеток [22, 23]. В обычных условиях CDK4/6 ингибируется белком p16, однако при раке данный механизм контроля клеточного цикла часто нарушается [20, 24].

Сигнальный путь CDK4 является важным онкогенным фактором при РМЖ, а CDK6 играет ключевую роль в дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток [25, 26]. Ингибиторы палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба имеют значительные различия в селективности киназ. Палбоциклиб и рибоциклиб являются пан-ингибиторами CDK4/6, абемациклиб – CDK4/6/9, в то время как динациклиб – это ингибитор широкого спектра действия, включая CDK2/3/4/6/9 [27].

## Применение ингибиторов CDK4/6 при HR+ HER2-метастатическом РМЖ

Эффективность ингибиторов CDK4/6 палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСИА) изучали при HR+ HER2-распространенном РМЖ в постменопаузе в качестве 1-й линии терапии в 3 крупных рандомизированных исследованиях III фазы: PALOMA-2 – палбоциклиб, MONALEESA-2 – рибоциклиб, MONARCH-3 – абемациклиб [16, 28, 29]. Доказано, что все 3 препарата существенно увеличивали выживаемость без прогрессирования практически с одинаковым коэффициентом риска.

Аналогичные исследования по оценке эффективности указанных препаратов проведены и во 2-й линии терапии с добавлением к фулвестранту в 3 крупных рандомизированных исследованиях: PALOMA-3 (палбоциклиб), MONALEESA-3 (рибоциклиб), MONARCH-2 (абемациклиб). Полученные

результаты показали, что добавление ингибиторов CDK4/6 к ЭТ обеспечивает большую выживаемость без прогрессирования относительно только гормонотерапии у больных в пре- или перименопаузе с метастатическим HR+ HER2-РМЖ (табл. 1) [10, 30, 31].

Исследование MONALEESA-7 – это международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по сравнению рибоциклиба с плацебо в комбинации с ЭТ у женщин в пре- или перименопаузе с HR+ HER2- РМЖ. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в группу рибоциклиба, принимали его в дозе 600 мг/день на протяжении 21 дня 4-недельного цикла, а в группе контроля – плацебо. Больные в обеих группах получали гозерелин 3,6 мг каждые 28 дней, а также НСИА – летрозол или анастрозол либо тамоксифен. У пациентов должен быть локорегионарный рецидив или метастатическое заболевание, не поддающееся радикальной терапии. Первичная конечная точка – это выживаемость без прогрессирования. Вторичная конечная точка представлена общей выживаемостью (ОВ). Медиана продолжительности наблюдения составила 34,6 мес, прием рибоциклиба – около 2 лет, что на 8 мес больше, чем проведенный первичный анализ по безрецидивной выживаемости [33].

Y. Lu и соавт. (2022 г.) опубликовали обновленные результаты анализа ОВ [36]. Согласно полученным данным, медиана ОВ составила 58,7 и 48,0 мес в группах, получавших рибоциклиб и плацебо соответственно. При этом риск смерти был на 24% ниже, а относительный риск – 0,76 (95% доверительный интервал – ДИ 0,61–0,96). Приведенные данные свидетельствуют о значительной эффективности рибоциклиба по сравнению с плацебо и считаются окончательными.

Анализ неблагоприятных событий в обеих группах происходил так же, как и при первичном анализе. Основными неблагоприятными явлениями (НЯ) III–IV степени, представляющими особый клинический интерес, стали нейтропения – 63,5% в группе рибоциклиба против 4,5% в группе плацебо, гепато-билиарные токсические эффекты – 11 и 6,8% соответственно, а также удлинение интервала QT – 1,8 и 1,2%. Удлинение интервала чаще наблюдали у пациентов, получавших в качестве ЭТ тамоксифен. Аналогичные осложнения наблюдали в группе плацебо на фоне приема тамоксифена. Новых НЯ по окончании 2 лет приема рибоциклиба не выявлено.

Таблица 1. Эффективность применения ингибиторов CDK4/6 при HR+ HER2-распространенном РМЖ в качестве 1 и 2-й линии терапии [32]  
Table 1. Efficacy of CDK4/6 inhibitors in HR+ HER2- advanced breast cancer (BC) as I and II lines of therapy [32]

Показатели	Рибоциклиб	Палбоциклиб	Абемациклиб
1-я линия	MONALEESA-2 [32, 33]	PALOMA-2 [32, 34]	MONARCH-3 [12, 32, 35]
Медиана выживаемости без прогрессирования по сравнению с ингибиторами ароматазы, мес	25,3 против 16,0	24,8 против 14,5	28,18 против 14,76
ОР	0,56	0,58	0,54
p	<0,001	<0,001	<0,001
Медиана ОВ, мес	63,9 против 51,4	53,9 против 51,2	66,8 против 53,7
ОР	0,76	0,956	0,804
p	0,008	0,3378	0,0664
2-я линия	MONALEESA-3	PALOMA-3	MONARCH-2
Медиана выживаемости без прогрессирования по сравнению с фулвестрантом, мес	20,5 против 12,8	9,5 против 4,6	16,4 против 9,3
ОР	0,59	0,46	0,55
p	<0,001	<0,001	<0,001
Медиана ОВ, мес	53,7 против 41,5	34,9 против 28	46,7 против 37,3
ОР	0,72	0,81	0,76
p	0,005	0,09	0,014
Токсичность вся / III–IV степень, %			
нейтропения	75/60	80/66	41/22
анемия	18/1	24/5	28/6
повышение АЛТ	46/10	43/2	48/6
повышение креатинина	20/1	–	98/2
диарея	35/1	26/1	81/9
усталость	37/2	37/2	46/3
Режим дозирования, %			
снижение дозы	54	36	43
перерывы в приеме	76	67	56
отмена	7,5	7,4	20
Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза.			

Результаты проведенного исследования показали, что доведение рибоциклиба к ЭТ сопровождается значительной, более длительной общей продолжительностью жизни, чем ЭТ без него у больных HR+ HER2- РМЖ [36].

Существенно большая безрецидивная продолжительность жизни у больных, получающих рибоциклиб, а также меньший на 29% риск смерти, полученные в данном исследовании, показали значительное клиническое преимущество комбинации рибоциклиба с ЭТ над гормонотерапией в монорежиме [13].

На основании изложенных результатов ингибиторы CDK4/6 зарегистрированы для лечения метастатического положительного по рецепторам гормонов и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа РМЖ в качестве терапии 1 и 2-й линий.

В 2022 г. на ESMO D. Yardley и соавт. представили объединенный анализ выживаемости пациентов с распространенным, включая висцеральные метастазы, HR+ HER2- РМЖ, получивших рибоциклиб в комбинации с ЭТ в исследованиях III фазы MONALEESA. В данном анализе оценивали медианы выживаемости без прогрессирования и ОВ у больных: с висцеральными метастазами – 59,5%, метастазами в печень – 26,4%,

висцеральными метастазами с 3 и более метастатическими очагами – 31,6% [37].

Применение ингибиторов CDK4/6 для лечения распространенного рака HR+ HER2- в комбинации с гормонотерапией показало обнадеживающие результаты. Так, рибоциклиб статистически значимо увеличил ОВ и качество жизни независимо от менопаузы у больных с HR+ HER2- РМЖ [33, 38] во всех 3 клинических исследованиях III фазы MONALEESA [39].

В исследовании MONALEESA-2 применение рибоциклиба в лечении больных метастатическим HR+ HER2- РМЖ позволило значительно увеличить ОВ, а относительный риск (ОР) составил 0,52 (95% ДИ 0,36–0,74). Полученные результаты побудили к проведению клинических исследований применения ингибиторов CDK4/6 в адъювантном режиме у больных с HR+ HER2- РМЖ ранних стадий с высоким риском развития рецидива.

Успехи применения ингибиторов CDK4/6 при распространенном HR+ HER2- РМЖ обнадежили и вызвали большой интерес к изучению данных препаратов при раннем РМЖ с целью снижения риска рецидива в адъювантном режиме.

### Применение ингибиторов CDK4/6 при раннем HR+ HER2-неметастатическом РМЖ в адъювантном режиме

Палбоциклиб является первым препаратом из приведенного класса, который обеспечивал значительное увеличение выживаемости без прогрессирования у больных с распространенным РМЖ, что послужило основанием для применения его в адъювантном режиме при раннем РМЖ в комбинации с гормонотерапией.

В 21 стране мира проведено проспективное многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы PALLAS по применению палбоциклиба у HR+ HER2- больных РМЖ на ранних стадиях [40]. В него включены пациенты с гистологическим подтвержденным РМЖ II–III стадии после хирургического лечения и адъювантной ХТ и/или ЛТ.

Пациенты, рандомизированные в группу А, получили палбоциклиб в начальной дозе 125 мг в течение 3 нед с последующим перерывом 7 дней на протяжении двух лет в дополнение к стандартной адъювантной гормонотерапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы, с овариальной супрессией или без нее на протяжении 5 лет. Больные группы В получали только ЭТ в течение 5 лет. Первичной конечной точкой в исследовании являлась инвазивная безрецидивная выживаемость (БРВ), а вторичными – выживаемость без инвазивного рака, выживаемость без отдаленных рецидивов, локорегиональная выживаемость без рака и ОВ. Медиана наблюдения для окончательного анализа составила 31 мес.

Согласно полученным данным, инвазивная БРВ у пациентов, принимающих палбоциклиб и гормонотерапию, практически не отличалась от таковой в группе только гормонотерапии. Показатели 4-летней инвазивной БРВ составили 84,2% в группе А против 84,5% в группе В, ОР 0,96 (95% ДИ 0,81–1,14);  $p=0,65$ . Обе рандомизированные группы также не различались по результатам, полученным при анализе вторичных конечных точек.

Четырехлетняя выживаемость без инвазивного РМЖ в группе А составляла 85,4%, в группе В – 86%, отдаленная БРВ – 86,2 и 87,8%, локорегиональная безрецидивная продолжительность жизни – 96,8 и 95,4%, ОВ – 93,8 и 95,2% соответственно. Аналогичные результаты получены и для инвазивной БРВ в подгруппах больных, причем 44,9% пациентов не завершили 2-летний прием палбоциклиба, что объяснялось в основном нейтропенией.

В заключительном анализе клинического исследования III фазы PALLAS показано, что добавление в адъюванте палбоциклиба к стандартной ЭТ не улучшило результаты по сравнению только с ЭТ при раннем HR+ HER2- РМЖ [40]. Приведенные результаты оказались неожиданными, поскольку на тот момент установлена стабильная эффективность палбоциклиба и других ингибиторов CDK4/6 при распространенном РМЖ.

Абемациклиб в комбинации с ЭТ является первым в мире ингибитором CDK4/6, одобренным в качестве адъювантной терапии HR+ HER2- раннего РМЖ с поражением регионарных лимфатических узлов и высоким риском развития рецидивов [41].

MonarchE – это открытое глобальное рандомизированное клиническое исследование III фазы, в которое с июля 2017 по август 2019 г. включены 5637 больных по двум когортам. В первую (91%) когорту входили пациенты с высоким риском прогрессирования РМЖ на основании следующих клинико-патологических особенностей:

- 4 и более пораженных лимфатических узла;
- 1–3 пораженных лимфоузла и степень злокачественности G3;
- 1–3 пораженных лимфоузла и размер опухоли  $\geq 5$  см.

Во вторую (9%) когорту включали пациентов с наличием метастазов в 1–3 лимфоузлах с индексом пролиферативной активности Ki67  $\geq 20\%$  [41].

Стратификацию осуществляли по предшествующей химиотерапии, менопаузальному статусу и географическому региону.

Цель исследования – лечение больных с первичным эндокринно-резистентным ранним РМЖ и высоким риском развития рецидива, особенно в первые 5 лет.

В качестве первичной конечной точки принимали выживаемость без инвазивного заболевания. Вторичные конечные точки представлены выживаемостью без инвазивного заболевания в популяции с высоким Ki67, выживаемостью без отдаленных метастазов, ОВ, безопасностью, оценкой качества жизни и фармакокинетикой.

Рандомизация проводилась в соотношении 1:1 в исследовательской группе, пациенты которой получали абемациклиб в дозе 150 мг 2 раза в сутки одновременно с гормонотерапией ингибиторами ароматазы или тамоксифеном, а также агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (по выбору врача). В контрольной группе больные получали только гормоны. Длительность лечения в рамках исследования составляла 2 года с последующим наблюдением и продолжением ЭТ на протяжении 3–8 лет. Медиана наблюдения всех пациентов составила 54 мес.

Промежуточный анализ эффективности, проведенный при медиане наблюдения 15,5 мес, продемонстрировал статистически значимое улучшение выживаемости без инвазивного заболевания, а также выживаемости без отдаленных метастазов в группе абемациклиба относительно контрольной группы с гормонотерапией [42, 43].

Обновленные данные проведенного исследования представлены на заседании ESMO в октябре 2021 г. При этом получены аналогичные результаты по первичной и вторичной конечным точкам. Так, 2–3-летняя выживаемость без инвазивного заболевания в группе абемациклиба составила 92,7 и 88,8% соответственно, тогда как в группе контроля – 90 и 83,4%. Новых НЯ за время с предыдущего анализа не зафиксировано [44].

Полученные результаты позволили зарегистрировать в Российской Федерации применение абемациклиба в комбинации с ЭТ для адъювантного лечения положительного по рецепторам гормонов и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа РМЖ на ранних стадиях с поражением регионарных лимфатических узлов и высоким риском развития рецидива.

В 2023 г. обнародованы 5-летние данные по эффективности применения абемациклиба в адъювантном режиме [43, 45]. Согласно результатам исследования, клиническая польза от приема абемациклиба в комбинации с гормонотерапией сохраняется на протяжении 5 лет.

Показано улучшение выживаемости без инвазивного заболевания на 7,6%, снижение риска указанных событий – на 32%, ОР 0,68 (95% ДИ 0,599–0,772);  $p < 0,001$ . При этом 3- и 5-летняя выживаемость в группе абемациклиба составила 89,2 и 83,6% по сравнению с 84,4 и 76% при гормонотерапии соответственно. Выживаемость без отдаленных метастазов

за 5 лет улучшилась на 6,7%, риск указанных событий снизился на 32,5%, ОР 0,675 (95% ДИ 0,588–0,774);  $p < 0,001$  [43, 45].

Профиль безопасности абемациклиба соответствовал предыдущему анализу. Среди НЯ чаще всего выявлены диарея (83,6%), нейтропения любой степени (45,9%), отечность (40,8%), которые представлены в основном низкой степенью выраженности и поддавались лечению с помощью коррекции дозы или поддерживающей терапии [46].

Кроме того, в октябре 2023 г. на ASCO (Е. Hamilton и соавт.) представлены результаты эффективности и безопасности в зависимости от возраста в исследовании MonarchE. При этом эффективность абемациклиба оценивалась у пациентов 2 возрастных групп: менее 65 лет – 84,9%, старше 65 лет – 15,1%. Значимых различий в эффективности адъювантной терапии абемациклибом в комбинации с гормонотерапией у больных HR+ HER2- РМЖ указанных возрастных групп не отмечено. Выявлено преимущество данной комбинации во всех возрастных группах с управляемым профилем безопасности. Кроме того, качество жизни у пациентов оставалось высоким вне зависимости от возраста. У пожилых пациентов чаще всего встречались более высокие показатели НЯ и прекращение лечения, особенно у пациентов старше 75 лет [47].

Дополнительно представлен анализ эффективности лечения в исследуемой группе в зависимости от редукции дозы. Показано, что редукция дозы абемациклиба не влияла на эффективность адъювантной терапии [47]. Установлено, что абемациклиб при постоянном приеме индуцирует мощный и устойчивый апоптотический эффект [48].

Рибоциклиб является селективным ингибитором CDK4/6, оказывая, соответственно, меньше нецелевых эффектов, чем пан-ингибиторы CDK. В доклинических исследованиях показано преимущественное связывание CDK4/6 [49]. Клиническое применение его улучшает ОВ при сохранении или улучшении качества жизни у пациентов с распространенным и метастатическим HR+ HER2- РМЖ [33].

Поражение регионарных лимфатических узлов у больных ранним РМЖ увеличивает риск рецидива заболевания до 30% в течение первых 5 лет [43]. Именно указанная категория пациентов нуждается в интенсификации лечения в адъювантном режиме для профилактики рецидивов. В связи с этим целью оптимальной адъювантной терапии является эрадикация микрометастатического заболевания.

В исследовании MonarchE включали пациентов с поражением лимфоузлов N1, с другими клинико-патологическими признаками высокого риска, в то время как больные с отсутствием метастазов в лимфатических узлах N0, а также II и III стадий из исследования исключались. В результате такого выбора большая часть больных из реальной клинической популяции не могла принять участие в данном исследовании.

Итак, рассмотрим первые исследования. В декабре 2021 г. в Сан-Антонио на симпозиуме по РМЖ, а несколько ранее – на ASCO в 2020 г., L. Spring и соавт. представили результаты **проспективного клинического исследования II фазы LEADER** по оценке добавления рибоциклиба, ингибитора CDK4/6, пациентам с HR+ HER2- РМЖ, которые уже получали адъювантную гормонотерапию [50, 51].

В исследование включали пациентов с локализованным HR+ HER2- РМЖ I–III стадий. Уровень экспрессии рецепторов эстрогенов составлял  $\geq 10\%$ . Всем больным выполняли хирургическое вмешательство с последующей гормонотерапией в адъювантном режиме на протяжении любого количества лет, с оставшимся сроком лечения не менее 1 года или более. Пациенты рандомизированы на 2 группы. Больные 1-й группы получали рибоциклиб в непрерывном режиме в дозе 400 мг/день на протяжении 28-дневного цикла. Пациенты 2-й группы принимали рибоциклиб прерывисто по 600 мг/день на протяжении 3 нед 28-дневного цикла в течение 1 года в комбинации с Аромазином. Лица, находящиеся в пременопаузе, получали агонист гонадотропин-рилизинг-гормона. Оптимальные сроки добавления препарата в схему комбинированного лечения и длительность его применения не известны.

Основная цель приведенного исследования – оценка безопасности и переносимости, а также частоты прекращения приема рибозиклиба в каждом режиме. Переносимость и приверженность лечению являются основными факторами при проведении адъювантной терапии. Токсичность оценивали по критериям STCAE v4.03. Приверженность лечению контролировали путем просмотра дневников пациента и подсчета количества таблеток.

Стратификация по группам включала стадию заболевания (III и более раннюю), продолжительность приема предшествующей ЭТ (в течение 2 лет, 2–5 лет, более 5 лет) и получение больными предшествующей ХТ.

В исследование, проводившееся с февраля 2018 по сентябрь 2019 г., включен 81 больной, из которых 40 получали непрерывный режим рибозиклиба, а 39 – прерывистый. Средний возраст пациентов составил 54 года, из которых чуть более 60% находились в постменопаузе. У большинства больных наблюдались II–III стадии опухолевого процесса.

Досрочно прекратили лечение 25 (31%) пациентов. При этом различий между группами не выявлено. Наиболее распространенной причиной прекращения приема рибозиклиба (60%) стали НЯ III степени и выше. Среди них чаще всего наблюдалась нейтропения – 44%, повышение уровня аланинаминотрансферазы – 28%, аспаратаминотрансферазы – 16%. При этом среди прекративших лечение нейтропения чаще отмечалась во 2-й группе пациентов – у 9 из 12 (75%), тогда как в 1-й – у 2 из 13 (15%). Ни один пациент не прекратил лечение из-за удлинения интервала QT.

Доза рибозиклиба снижена у 22 (27%) пациентов в обеих группах без достоверных различий между ними. Медиана наблюдения составила 20 мес. При этом у 2 больных развился рецидив заболевания. БРВ составила через 1 год 100%, через 2 года – 97% (95% ДИ 88–99%).

Полученные результаты показывают, что частота серьезных НЯ при применении рибозиклиба в различных дозах в адъювантном режиме невелика. Значительное число пациентов прекратили прием рибозиклиба в течение 1 года. За время наблюдения рецидив развился только у 2 больных. Согласно исследованиям, при применении ингибиторов CDK4/6 в адъювантном режиме нужно тщательно учитывать переносимость препарата, выделяя подгруппы пациентов, которые получают наибольшую пользу [50].

Проведенные исследования по снижению дозы до 400 мг/день на протяжении 3 нед 28-дневного цикла при раннем РМЖ показали самое длительное время воздействия среди ингибиторов CDK4/6 [27].

В доклинических исследованиях рибозиклиб продемонстрировал благоприятный противоопухолевый эффект [52]. Кроме того, С. Peucker и соавт. (2022 г.) показали существенное влияние его на периферический врожденный и адаптивный иммунный ответ у пациентов с положительным по рецептору гормонов РМЖ. При этом данные эффекты приводили к активации уже существующего иммунного ответа, а не к изначальной индукции. Полученные результаты дают основание для комбинирования ингибитора CDK4/6 с иммунотерапией при люминальном HER2- РМЖ [52].

Показано, что рибозиклиб вызывает старение опухолевых клеток [53]. Можно предположить, что эффект применения рибозиклиба на поздних метастатических стадиях РМЖ можно транслировать и на ранние, что, вероятно, приведет к предотвращению не только ранних рецидивов, обусловленных циркулирующими опухолевыми клетками, но и поздних, которые могут быть вызваны пробуждением спящих клеток [54]. Описанные при приеме рибозиклиба НЯ хорошо известны из предыдущих исследований, управляемы и протекают большей частью бессимптомно [55].

Включение рибозиклиба и других ингибиторов CDK4/6 показало значительный успех в лечении положительного по рецептору гормонов и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа как на ранних, так и на поздних стадиях РМЖ [32, 37]. Это послужило основанием для проведения дальнейших исследований

по применению рибозиклиба в адъювантном режиме при раннем РМЖ.

NATALEE – это исследование, оценивающее эффективность и безопасность рибозиклиба в сочетании с ЭТ по сравнению только с ЭТ у пациентов с ранним HR+ HER2- неметастатическим РМЖ в адъювантном режиме. Оно представляет собой глобальное многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы с участием женщин, независимо от менопаузального статуса, и мужчин в возрасте старше 18 лет. В исследование включены пациенты с анатомическими стадиями.

Анатомическая стадия ПА.

1. N0:

- 1) II степень злокачественности и признаки высокого риска:
  - Ki67>20%,
  - оценка рецидива МЖ онкотипа DX≥26 или высокий генетический риск согласно геномному профилированию рисков;
- 2) III степень злокачественности.

2. N1.

Анатомическая стадия IIB: N0 или N1.

Анатомическая стадия III: N0, N1, N2, N3.

В исследовании принимали участие пациенты из 384 центров в 20 странах мира.

Стратификация при рандомизации включала анатомические стадии II и III, менопаузальный статус, получение предшествующей неoadъювантной химиотерапии и географическое положение. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в исследовательскую группу для приема рибозиклиба в дозе 400 мг/день на протяжении 3 нед 28-дневного цикла в течение 3 лет в комбинации с НСИА, а у мужчин и женщин в пременопаузе – гозерелин 3,6 мг каждые 28 дней. Препараты-партнеры среди них представлены летрозолом 2,5 мг/день или анастрозолом 1 мг/день. Выбор препарата осуществляли на усмотрение врача. Продолжительность приема рибозиклиба составляла 36 мес, гормонотерапии – 5 лет и более. В эту группу включены 2549 пациентов.

Стандартную гормонотерапию ингибиторами ароматазы – летрозолом или анастрозолом – получали 2552 больных 2-й группы на протяжении 5 лет и более.

С 10 января 2019 по 20 апреля 2021 г. в указанное исследование рандомизирован 5101 пациент.

Первичной конечной точкой выбрана выживаемость без инвазивного заболевания. Вторичные конечные точки представлены БРВ, выживаемостью без отдаленных метастазов, ОВ, безопасностью и переносимостью, оценкой качества жизни по сообщению пациентов и фармакокинетика. Исследовательские конечные точки включали локорегионарную выживаемость без рецидивов, экспрессию генов и изменения в образцах циркулирующей опухолевой РНК и ДНК.

В декабре 2023 г. представлены данные финальной выживаемости без инвазивного заболевания (первичная конечная точка), зарегистрировано 509 событий по состоянию на 21 июля 2023 г. (табл. 2) [56].

При медиане времени наблюдения 33,3 мес рецидив заболевания в исследовательской группе, получающей рибозиклиб в сочетании с ингибиторами ароматазы, возник у 9,3% больных, тогда как среди лиц, получающих только ингибиторы ароматазы, – у 12,4%.

Независимый комитет пришел к выводу о том, что полученные результаты соответствуют критериям, демонстрирующим статистически и клинически значимую превосходящую эффективность применения рибозиклиба в комбинации с ЭТ у пациентов с ранним HR+ HER2- РМЖ.

Исследование показало, что добавление рибозиклиба к гормональной терапии ингибиторами ароматазы привело к значительному улучшению выживаемости без инвазивного заболевания (первичная конечная точка) по сравнению со стандартной гормонотерапией. Трехлетняя выживаемость без инвазивного заболевания составила 90,7% в группе рибозиклиба, тогда как у пациентов, получавших лечение

**Таблица 2. Состояние пациентов при оценке эффективности применения рибоциклиба в комбинации с НСИА**  
**Table 2. Condition of patients when evaluating the efficacy of ribociclib in combination with a nonsteroidal aromatase inhibitor**

Показатели	Рибоциклиб + НСИА n=2549, абс. (%)
Пациенты, продолжающие прием НСИА в группе рибоциклиб + НСИА	1914 (75,1)
Пациенты, продолжающие прием рибоциклиба	528 (20,7)
Пациенты, прекратившие прием рибоциклиба	1996 (78,3)
Пациенты, завершившие 3-летний курс рибоциклиба	1091 (42,8)
Пациенты, досрочно прекратившие прием рибоциклиба	905 (35,5)
Пациенты, прекратившие прием рибоциклиба из-за НЯ	49 (1,9)
Пациенты, продолжающие прием НСИА в контрольной группе	1748 (68,5)
Пациенты, прекратившие прием НСИА	693 (27,2)

ингибиторами ароматазы, – 87%, ОР 0,749 (95% ДИ 0,628–0,892);  $p < 0,0006$  [56]. Абсолютное преимущество выживаемости без инвазивного заболевания в исследовательской группе рибоциклиба в комбинации с НСИА через 3 года составило 3,1% (рис. 1).

Риск инвазивных заболеваний снижен на 25,1% за счет добавления рибоциклиба к ингибиторам ароматазы по сравнению только с гормонотерапией ингибиторами ароматазы [56]. Преимущество, в целом, было одинаковым для всех ключевых, заранее определенных подгрупп пациентов.

Абсолютное преимущество по выживаемости без отдаленных метастазов (вторичная конечная точка) в группе рибоциклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы через 3 года составило 2,7%. При этом риск развития отдаленного метастазирования снизился на 25,1% в исследовательской группе рибоциклиба в сочетании с ингибиторами ароматазы относительно лиц со стандартной гормонотерапией [56].

Трехлетняя продолжительность жизни без отдаленных метастазов у пациентов, принимающих рибоциклиб в комбинации с гормонами, составила 92,9%, тогда как у больных группы гормонотерапии – 90,2%, соответственно, различия статистически значимы, ОР 0,749 (95% ДИ 0,623–0,900);  $p = 0,0010$  (рис. 2) [56].

Данные по ОВ являются незрелыми: при медиане наблюдения 35,8 мес произошло менее 4% событий. ОВ через 3 года составила 97,0 и 96,1% соответственно (ОР 0,892; 95% ДИ 0,661–1,203) [56].

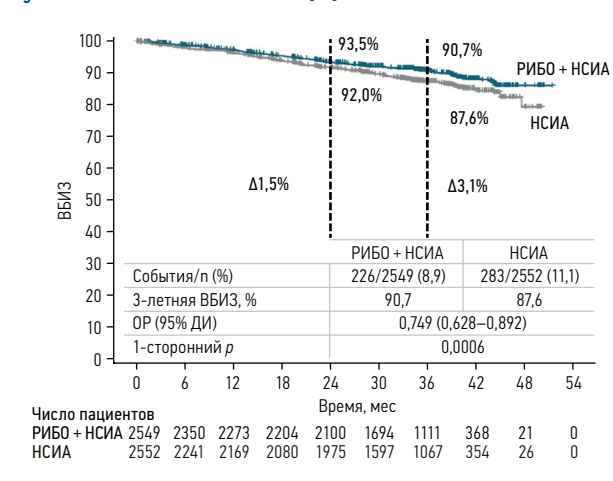
Основными побочными эффектами ингибиторов CDK4/6 являются угнетение костного мозга с развитием анемии, нейтропении и тромбоцитопении, а также желудочно-кишечная токсичность. Выявлены определенные частотные различия указанных НЯ. Так, нейтропения чаще всего наблюдается у пациентов, получающих палбоциклиб (66%) и рибоциклиб (60%). При абемациклибе она встречается у 22% больных. Медиана времени до начала первого эпизода нейтропении III степени и более составляет 28 дней, а средняя продолжительность – 7 дней [57]. Фебрильная нейтропения наблюдается крайне редко, составляя для палбоциклиба и рибоциклиба 2%, для абемациклиба – менее 1%.

Среди желудочно-кишечной токсичности следует отметить диарею различной степени, которая чаще регистрировалась у пациентов, получавших абемациклиб, чем рибоциклиб и палбоциклиб.

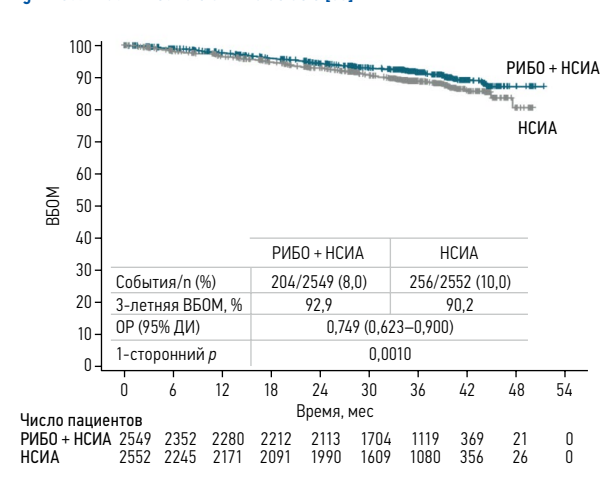
Медиана времени до начала диареи составляет 6 дней при средней продолжительности 6–8 дней. Ее наличие может негативно повлиять на всасывание препарата.

Среди рассмотренных препаратов только прием рибоциклиба может сопровождаться увеличением интервала QTc более 20 мс при рекомендуемых дозах. Это свидетельствует о том, что данное событие, скорее всего, специфично для рибоциклиба. В исследовании MONALEESA-2 в 3,3% случаев диагностировано удлинение QTc > 480 мс в комбинации

**Рис. 1. Выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ), NATALEE, 2023 г. [56].**  
**Fig. 1. Survival without invasive disease [56].**



**Рис. 2. Выживаемость без отдаленного метастазирования (ВБОМ), NATALEE, 2023 г. [56].**  
**Fig. 2. Survival without distant metastasis [56].**



с летрозолом, а в MONALEESA-7 сообщалось о более высокой частоте удлинения QTc > 60 мс от исходного уровня у больных, получающих рибоциклиб в сочетании с тамоксифеном (16%), относительно комбинации рибоциклиба и ингибиторов ароматазы – 7% [13].

Рибоциклиб в дозе 400 мг/сут являлся безопасным и хорошо переносился (табл. 3).

Наиболее частыми НЯ всех степеней в исследовательской группе рибоциклиба в сочетании с НСИА, по сравнению со стандартной гормонотерапией, приводящими к прекращению лечения, являлись поражения печени – в 8,9 и 0,1% соответственно, артралгии – 1,3 и 1,9% [58]. При этом большинство (19%) НЯ, послуживших причиной отмены рибоциклиба, произошли на ранних этапах лечения. В среднем время до прекращения приема исследуемого препарата составило 4 мес.

По сравнению с дозой рибоциклиба 600 мг/сут, применяемой для лечения распространенного РМЖ, доза 400 мг/сут в адъювантном режиме при раннем РМЖ показала меньший уровень дозозависимой токсичности в виде нейтропении и удлинения интервала QTc, частота которых представлена в табл. 4 [59].

Удлинение интервала QTcF более 500 мс наблюдалось редко как в группе пациентов, получавших рибоциклиб в сочетании с ингибиторами ароматазы, так и у лиц со стандартной гормонотерапией, получавших только ингибиторы ароматазы, составляя 0,1 и <0,1% соответственно.

Таблица 3. НЯ при приеме рибоциклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы в адьювантном режиме при HR+ HER2- раннем РМЖ, % [58]  
Table 3. Adverse events during therapy with ribociclib in combination with aromatase inhibitors in adjuvant mode in HR+ HER2- early BC, % [58]

НЯ	Рибоциклиб + ингибиторы ароматазы, n=2524		Только ингибиторы ароматазы, n=2444	
	все	≥ III ст.	все	≥ III ст.
Нейтропения	62,1	43,8	4,5	0,8
Фебрильная нейтропения	0,3	0,3	–	–
Артралгия	36,5	1,0	42,5	1,3
Поражение печени	25,4	8,3	10,6	1,5
Тошнота	23,0	0,2	7,5	0,04
Удлинение интервала QTc	5,2	1,0	1,2	0,5
Электрокардиография, удлиненный интервал QT	4,2	0,2	0,7	–
Головная боль	22	0,4	16,5	0,2
Усталость	21,9	0,7	12,7	0,2
Диарея	14,2	0,6	5,4	0,1
Пневмонит	1,5	–	0,8	0,1
Венозная тромбоземболия	1,4	0,6	0,6	0,2

**Заключение**

Результаты исследования III фазы NATALEE свидетельствуют о том, что рибоциклиб в сочетании с НСИА является новой опцией для адьювантного лечения HR+ HER2- больных ранним РМЖ с высоким риском рецидива. Оно достигло своей основной конечной точки во втором промежуточном анализе эффективности, показав статистически и клинически значимое улучшение выживаемости без инвазивного заболевания при комбинированном приеме рибоциклиба и НСИА. Преимущество выживаемости без инвазивного заболевания отмечено во всех подгруппах пациентов.

Рандомизированное клиническое исследование III фазы NATALEE охватывает более широкую реальную популяцию пациентов с ранним HR+ HER2- РМЖ по сравнению с аналогичными исследованиями за счет включения больных с II–III анатомической стадией, а также при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах N0 при условии высокого риска [G3 или G2 в сочетании с Ki-67>20% или G2 при повышенном риске по данным геномного профилирования

Таблица 4. Профиль безопасности рибоциклиба в дозе 400 мг по сравнению с 600 мг при раннем и распространенном РМЖ, %  
Table 4. Safety profile of ribociclib 400 mg versus 600 mg in early and advanced BC, %

Показатели	NATALEE	MONALEESA (объединенное)
Нейтропения		
все степени	62	74
≥ III степень	44	60
Удлинение интервала QTc		
все степени	4,2	6,5
≥ III степень	0,2	1,2

(OncotypeDx, MammaPrint, PAM50, EndoPredict)]. Оно имеет самую длительную продолжительность лечения (36 мес) среди всех исследований по применению ингибиторов CDK4/6 на ранних стадиях заболевания.

Кроме того, проведенное исследование показало, что доза рибоциклиба 400 мг/сут является оптимальной с точки зрения переносимости и побочных эффектов, сохраняя при этом эффективность. Снижение дозы рибоциклиба до 400 мг/сут минимизирует дозозависимую токсичность без влияния на эффективность. Полученные результаты исследования NATALEE могут удовлетворить многие важные потребности в лечении HR+ HER2- раннего РМЖ и подтверждают, что рибоциклиб является препаратом выбора в популяции пациентов со стадией IIA, IIB и III, включая больных N0 HR+ HER2- раннего РМЖ.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that he has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Globocan cancer observatory. 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr>. Accessed: 09.09.2023.
- Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast Cancer Statistics in the European Union: Incidence and Survival across European Countries. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(6):344–53. DOI:10.1159/000503219
- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216–35. DOI:10.1016/j.annonc.2021.06.023
- Gomis RR, Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol*. 2017;11(1):62–78. DOI:10.1016/j.molonc.2016.09.009
- National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Accessed: 17.06.2022.
- National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (version 4.2020). Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Google Scholar. Accessed: 17.06.2022.
- Jakesz R, Greil R, Gnani M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(24):1845–53. DOI:10.1093/jnci/djm246
- Howell A. Adjuvant aromatase inhibitors for breast cancer. *Lancet*. 2005;366(9484):431–3. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67036-5
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634–57. DOI:10.1093/annonc/mdy192
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed On Endocrine Therapy – MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116–24. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4782
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–72. DOI:10.1200/JCO.2018.78.9909
- Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5. DOI:10.1038/s41523-018-0097-z
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–15. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23:5218–24. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0754
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:2875–84. DOI:10.1200/JCO.2017.73.7585
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–46. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6155

17. O'Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(7):417–30. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.26
18. Santo L, Siu KT, Raje N. Targeting Cyclin-Dependent Kinases and Cell Cycle Progression in Human Cancers. *Semin Oncol*. 2015;42(6):788–800. DOI:10.1053/j.seminoncol.2015.09.024
19. Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, et al. CDK4/6 Inhibitors: The Mechanism of Action May Not Be as Simple as Once Thought. *Cancer Cell*. 2018;34(1):9–20. DOI:10.1016/j.ccell.2018.03.023
20. Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(4):19–24. DOI:10.1530/ERC-11-0112
21. Li H, Zheng B. Overexpression of the Ubiquitin-Specific Peptidase 9X-Linked (USP9X) Gene is Associated with Upregulation of Cyclin D1 (CCND1) and Downregulation of Cyclin-Dependent Inhibitor Kinase 1A (CDKN1A) in Breast Cancer Tissue and Cell Lines. *Med Sci Monit*. 2019;25:4207–16. DOI:10.12659/MSM.914742
22. Classon M, Harlow E. The retinoblastoma tumour suppressor in development and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(12):910–7. DOI:10.1038/nrc950
23. Ding L, Cao J, Lin W, et al. The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1960. DOI:10.3390/ijms21061960
24. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74. DOI:10.1016/j.cell.2011.02.013
25. Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(3):153–66. DOI:10.1038/nrc2602
26. Laurenti E, Frelin C, Xie S, et al. CDK6 levels regulate quiescence exit in human hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2015;16(3):302–13. DOI:10.1016/j.stem.2015.01.017
27. Chen P, Lee NV, Hu W, et al. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2273–81. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-16-0300
28. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–36. DOI:10.1056/NEJMoa1607303
29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–48. DOI:10.1056/NEJMoa1609709
30. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926–36. DOI:10.1056/NEJMoa1810527
31. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–24. DOI:10.1056/NEJMoa1911149
32. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, et al. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021;81(3):317–31. DOI:10.1007/s40265-020-01461-2
33. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, 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
34. Finn R, Rugo H, Dieras V, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol*. 2022;40(17\_suppl.):LBA1003.
35. Goetz M. MONARCH 3: Final overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as first-line therapy in patients with HR+, HER2– advanced breast cancer. Presented at SABCS 2023 (December 06). GS01-12. Abstract 1643629. Available at: <http://www.sabcs.org>. Accessed: 13.09.2023.
36. Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2– Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022;28(5):851–9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3032
37. Yardley DA, Yap YS, Azim HA, et al. 205P Pooled exploratory analysis of survival in patients (pts) with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC) and visceral metastases (mets) treated with ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) trials. *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl. 7):S629. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.239
38. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, et al. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. *JAMA*. 2015;313(2):165–73. DOI:10.1001/jama.2014.17322
39. 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
40. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol*. 2022;40(3):282–93. DOI:10.1200/JCO.21.02554
41. Johnston SRD, 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
42. Johnston SRD, 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
43. Eli Lilly and Company release. Landmark 5-Year monarchE Outcome Data Demonstrate Verzenio® (abemaciclib)'s Long-Term Impact on Cancer Recurrence in High-Risk Early Breast Cancer. October 20, 2023. Available at: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/landmark-5-year-monarche-outcome-data-demonstrate-verzenio>. Accessed: 20.09.2023.
44. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant Abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1571–81. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.015
45. 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 pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *Ann Oncol*. 2023;34(S2):S1255–S56. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.007
46. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2022;33(6):616–27. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.006
47. Hamilton EP, Kim JH, Eigelie N, et al. Efficacy and safety results by age in monarchE: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2–, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*. 2023;41(16\_suppl.):501. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.501
48. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):212–22. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30642-2
49. Kim S, Tiedt R, Loo A, et al. The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models. *Oncotarget*. 2018;9(81):35226–40. DOI:10.18632/oncotarget.26215
50. Spring LM, Scarpetti L, Niemierko A, et al. Phase II study of adjuvant endocrine therapy with CDK4/6 inhibitor, ribociclib, for localized ER+/HER2– breast cancer (LEADER, part 1). *Canc Res*. 2022;82(4\_Suppl.):P1-14-02-P1-14-02. DOI:10.1158/1538-7445.sabcs21-p1-14-02
51. Spring L, Griffin C, Isakoff SJ, et al. Phase II study of adjuvant endocrine therapy with CDK4/6 inhibitor, ribociclib, for localized ER+/HER2– breast cancer (LEADER). *J Clin Oncol*. 2020;38(15\_suppl.):531. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.531
52. Peuker CA, Yaghobramzi S, Grunert C, et al. Treatment with ribociclib shows favourable immunomodulatory effects in patients with hormone receptor-positive breast cancer—findings from the RIBECCA trial. *Eur J Cancer*. 2022;162:45–55. DOI:10.1016/j.ejca.2021.11.025
53. Rao P, Tullai J, Aspesi P, et al. Characterization of cancer cell lines made senescent by exposure to ribociclib, doxorubicin, or TGFβ1, and identification of genes required for entry into senescence and senescent cell survival. In: AACR Annual Meeting. 10–15 April and 17–21 May. 2021.
54. Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;124(1):13–26. DOI:10.1038/s41416-020-01161-4
55. Tripathy D, S-a IM, Colleoni M, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- and perimenopausal patients with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) +/- ribociclib. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 8–11, 2020.
56. 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. Presented at SABCS 2023. GS03-03. Available at: <http://www.sabcs.org>. Accessed: 12.12.2023.
57. Dieras V, Harbeck N, Joy AA, et al. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2– Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *Oncologist*. 2019;24(12):1514–25. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0019
58. Slamon D, Stroyakovskiy D, Yardley D, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(17\_suppl.):LBA500. DOI:10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA500
59. Burris HA, Chan A, Bardia A, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;125(5):679–86. DOI:10.1038/s41416-021-01415-9

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 30.10.2023

Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU