

Новая стратегия адъювантной терапии гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы: обновленные результаты исследования абемациклиба при ранних и местнораспространенных стадиях заболевания

Т. А. Титова¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра онкологии и лучевой терапии, Москва

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра онкологии и торакальной хирургии, Москва

РЕЗЮМЕ

Абемациклиб – пероральный ингибитор CDK4/6 – отличается по спектру подавления циклин-зависимых киназ от других препаратов этой группы и доказанно улучшает показатели выживаемости в различных линиях лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ). В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы у больных с ранним гормонозависимым HER2-негативным (Гр+ HER2-) раком молочной железы (РМЖ) с высоким риском прогрессирования абемациклиб в комбинации со стандартной адъювантной эндокринотерапией (АЭТ) значительно увеличивает выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) и выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ). Отдаленные результаты исследования monarchE с 5-летним сроком наблюдения за пациентками показали, что добавление абемациклиба к АГТ увеличивает 5-летнюю ВБИЗ с 76,0 до 83,6 % (ОР=0,680; 95% ДИ 0,599–0,772; $p<0,001$) и 5-летнюю ВБОМ с 79,2 до 86,0 %. (ОР=0,675; 95% ДИ 0,588–0,774; $p<0,001$). Нежелательные явления (НЯ) 3-й степени и выше отмечены у 45,5 % пациентов на фоне терапии абемациклибом и у 12,7 % в группе контроля и преимущественно представлены нейтропенией (18,6 и 0,7 %) и диареей (7,6 и 0,1 %). Профиль токсичности был ожидаемым и управляемым. Обоснованное снижение дозы абемациклиба не приводило к ухудшению отдаленных результатов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: абемациклиб, ранний рак молочной железы, адъювантная терапия, гормонотерапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New treatment strategy for early hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: updated results of adjuvant abemaciclib trial in operable and locally advanced breast cancer

T. A. Titova¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹ N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Dept of Oncology and Radiation Therapy at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Dept of Oncology and Thoracic Surgery at M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Abemaciclib is an oral inhibitor 4 and 6 (CDK4/6). Abemaciclib differs from other drugs in this group in suppression spectrum of cyclin-dependent kinases and is proven to improve survival rates in different treatment lines of metastatic breast cancer. In randomized clinical trials 3rd phase in patients with early hormone-dependent HR+ HER2 negative breast cancer high risk of progression abemaciclib in conjunction with hormone therapy significantly improves invasive disease-free survival (IDFS) and distant relapse-free survival (DRFS). Long-term outcome studies monarchE with 5-year follow-up of patients showed that abemaciclib adding to ET increases 5-year IDFS from 76 to 83.6 % (HR 0.680; 95% CI 0.599 to 0.772; $p<0.001$) and 5-year DRFS from 79.2 to 86.0 % (HR 0.675; 95% CI 0.588 to 0.774; $p<0.001$). Adverse events of 3rd degree and higher are registered in 45.5 % of patients in abemaciclib group and in 12.7 % in control group and mainly presented by neutropenia (18.6 and 0.7 %) and diarrhea (7.6 and 0.1 %). Toxicity profile was expected and controlled. The reasonable dose reduction of abemaciclib did not lead to deterioration of long-term treatment result.

KEYWORDS: abemaciclib, early breast cancer, adjuvant therapy, endocrine therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием в мире и основной причиной смерти от рака у женщин [17]. Заболеваемость гормонозависимым (Гр+) HER2-негативным (HER2-) РМЖ составляет примерно 68 % от общего числа всех случаев РМЖ, более чем в 90 % случаев Гр+ HER2- РМЖ диагностируется на ранних I–III стадиях [18].

Стандартный подход к лечению раннего Гр+ HER2- РМЖ I–III стадии включает хирургическое лечение, +/- лучевую терапию, +/- нео/адъювантную химио- и гормонотерапию. Решение о тактике адъювантного лечения основывается на стадии заболевания и сочетании клинических и патоморфологических факторов.

В целом прогноз при раннем Гр+ HER2- РМЖ более благоприятный, однако у 20–30 % пациентов возникает

локорегинарный или отдаленный (метастазы) рецидив заболевания в течение первых 10 лет после установления диагноза. Максимальный риск прогрессирования наблюдается в течение первых 2 лет после радикального лечения [3, 4, 8]. Такие клинические и/или патоморфологические факторы, как размер первичной опухоли, количество метастатических лимфатических узлов (л/у), степень злокачественности (G) 2–3 и высокий уровень Ki-67 ассоциированы с высоким риском рецидива заболевания [1, 7, 11]. Таким образом, значительная часть пациенток нуждается в интенсификации адъювантного этапа лечения, а улучшение результатов адъювантной терапии при ГР+ HER2- РМЖ особенно важно для пациентов с высоким риском прогрессирования, поскольку в большинстве случаев диссеминация РМЖ носит системный характер и переводит заболевание в неизлечимую метастатическую форму [19].

Абемациклиб – пероральный ингибитор CDK4/6 – зарегистрирован как в монотерапии, так и в комбинации с эндокринной терапией для лечения диссеминированного ГР+ HER2- РМЖ. Абемациклиб является уникальным по спектру активности ингибитором CDK4/6, так как в 14 раз сильнее ингибирует CDK4 по сравнению с CDK6. Эта особенность препарата реализуется в меньшей гематологической токсичности, что позволяет применять его в непрерывном режиме и устойчиво подавлять пролиферацию клеток опухоли с сохранением эффекта в течение более чем 6 недель после прекращения терапии [13]. Именно стойкое нарушение клеточного цикла, приводящее к апоптозу, и позволило рассматривать абемациклиб в качестве потенциально эффективного препарата в адъювантной терапии ГР+ HER2- РМЖ [13]. Забегая вперед скажем, что на основании результатов исследования monarchE абемациклиб в сочетании гормонотерапией одобрен в качестве опции адъювантного лечения при гормонозависимом HER2-негативном раннем раке молочной железы с высоким риском прогрессирования.

MonarchE (NCT03155997) – открытое рандомизированное исследование III фазы, в котором изучалась целесообразность добавления абемациклиба к адъювантной эндокринотерапии (АЭТ) ГР+ HER2- РМЖ у пациентов с высоким риском рецидива заболевания [2]. В исследование включались больные ГР+ HER2- РМЖ старше 18 лет, ECOG 0–1, с метастазами ≥ 4 подмышечных лимфатических узлах или с метастазами в 1–3 лимфатических узлах в сочетании с одним из следующих факторов: или G3, или размер опухоли ≥ 5 см, или Ki-67 $\geq 20\%$ в биопсийном материале до лечения.

Пациенты рандомизировались на две группы – абемациклиб 2 года + стандартная АЭТ ≥ 5 лет + или только АЭТ (+ плацебо). Терапию абемациклибом должны были начать в течение 16 мес. после операции и в первые 12 нед. адъювантной эндокринотерапии.

Первичной конечной точкой исследования monarchE была выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ – выживаемость без локорегионарного рецидива, отдаленных метастазов, ипсилатерального и контралатерального инвазивного РМЖ, другого рака или смерти от любой причины).

MonarchE дизайн исследования



Рисунок 1. Дизайн исследования monarchE

Основные вторичные конечные точки – ВБИЗ в популяции с высоким Ki-67 ($\geq 20\%$), выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ), общая выживаемость (ОВ) и безопасность.

С июля 2017 г. по август 2019 г. 5637 пациентов из 38 стран были включены в две когорты:

Когорта 1 (n=5,120 (91%)) – больные с метастазами не менее чем в 4 подмышечных лимфатических узлах или в 1–3 лимфатических узлах в сочетании такими неблагоприятными факторами прогноза, как G3 или опухоль более ≥ 5 см.

Когорта 2 (n=517 (9%)) – пациенты с метастазами в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и высоким Ki-67 ($\geq 20\%$).

Пациенты обеих когорт рандомизированы в две лечебные группы:

- n=2808 – эндокринотерапия (летрозол/анастрозол/тамоксифен) в течение 5–10 лет в комбинации с абемациклибом 150 мг 2 раза в день в течение первых двух лет;
- n=2829 – эндокринотерапия (летрозол/анастрозол/тамоксифен) в течение 5–10 лет в комбинации с плацебо в течение первых двух лет.

У пациенток в пременопаузе к терапии добавлялись аналоги ГНРГ.

Выполняли стратификацию по таким факторам, как химиотерапия (неоадъювантная/адъювантная), статус менопаузы и регион проживания.

Пациенты в когортах были сбалансированы по полу, возрасту, статусу менопаузы, уровню гормональных рецепторов, числу пораженных лимфатических узлов, стадии заболевания, уровню ki67, нео/адъювантной химиотерапии в анамнезе и лучевой терапии.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 51,0 года (12,6% пациентов моложе 40 лет), преимущественно это были женщины (99,3 и 99,5%) в менопаузе (56,5 и 56,5%) с метастазами в 4 и более лимфатических узлах (59,8 и 59,3%). 58% пациентов в лечебных группах получали адъювантную химиотерапию.

Большинству пациентов абемациклиб/плацебо назначен в комбинации с ингибиторами ароматазы (69,1 и 67,5%), треть пациентов получала абемациклиб/плацебо в сочетании с тамоксифеном (30,7 и 32,1%).

Таблица 1
Эффект от добавления абемациклиба увеличивается с течением времени

Временной ориентир анализа	ВБИЗ			ВБОМ		
	События		HR* (95% CI)	События		HR* (95% CI)
	Абемациклиб + ЭТ	Только ЭТ		Абемациклиб + ЭТ	Только ЭТ	
Год 0–1	93	116	0,795 (0,589; 1,033)	67	91	0,732 (0,520; 0,987)
Год 1–2	98	146	0,681; (0,523; 0,869)	85	129	0,675; (0,507; 0,875)
Год 2+	41	71	0,596 (0,397; 0,855)	39	58	0,692 (0,448; 1,032)
Год 4+	336	499	0,664 (0,578; 0,762)	281	421	0,659 (0,567; 0,767)
Год 5+	407	585	0,680 (0,599; 0,772)	345	501	0,675 (0,588; 0,774)

Результаты исследования monarchE

Абемациклиб статистически достоверно и клинически значимо улучшил результаты АЭТ пациенток с ГР+ HER2-негативным РМЖ высокого риска. При медиане времени наблюдения 54 мес. добавление абемациклиба к адъювантной ГТ во всей популяции (ИТТ – intent-to-treat) увеличило 5-летнюю ВБИЗ с 76,0 до 83,6% (+7,6%) и снизило риск рецидива на 32,0% (ОР=0,680; 95% ДИ 0,599–0,772; $p<0,001$).

При подгрупповом анализе максимальный выигрыш в ВБИЗ от добавления абемациклиба к ЭТ отмечен в когорте пациентов моложе 65 лет (ОР=0,658; 95% ДИ 0,571–0,757), с ECOG-0 (ОР=0,654; 95% ДИ 0,569–0,751), III стадией заболевания (ОР=0,661; 95% ДИ 0,574–0,761) и не зависел от статуса менопаузы, нео/адъювантной химиотерапии, размера первичной опухоли, количества пораженных лимфатических узлов и комбинаторного партнера (ингибитор ароматазы или тамоксифен) [5].

Отдаленные метастазы являются основной причиной смерти радикально пролеченных пациенток, поэтому улучшение выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) – чрезвычайно важная цель любой адъювантной программы. В исследовании показано, что комбинация абемациклиба с ЭТ по сравнению с одной АЭТ в ИТТ популяции увеличивает 5-летнюю ВБОМ с 79,2 до 86,0% (+6,7%) и снижает риск прогрессирования на 32,5% (ОР=0,675; 95% ДИ 0,588–0,774; $p<0,001$).

В настоящий момент исследование продолжается и данные по общей выживаемости являются предварительными, однако уже можно отметить меньшее количество смертельных исходов за 5 лет в группе абемациклиба по сравнению с одной ЭТ – 208 и 234 соответственно.

Интересен тот факт, что выигрыш от назначения абемациклиба нарастает с течением времени: при последовательном анализе данных ИТТ популяции отмечается все большее снижение риска в отношении ВБИЗ (с 20,5 до 33,6%) и ВБОМ (с 26,8 до 34,1%) с сохранением лечебного эффекта на протяжении 4 лет наблюдения.

Результаты терапии в когорте 1

Дизайн исследования предполагал распределение больных в две когорты в зависимости от факторов риска прогрессирования заболевания. В настоящий момент представлены результаты терапии в 1 когорте (метастазы более чем в 4 лимфатических узлах или в 1–3 лимфатических узлах в сочетании такими неблагоприятными факторами прогноза, как с G3 или опухоль более ≥ 5 см).

В марте 2023 года FDA исключил показатель Ki-67 $\geq 20\%$ в качестве отдельного критерия отбора для адъювантного

назначения абемациклиба, тем самым приведя популяцию пациентов в соответствие с критериями когорты 1.

Комбинация абемациклиба с ГТ в сравнении с одной ГТ в когорте 1 увеличивает 5-летнюю ВБИЗ с 75,3 до 83,2% (+7,9%) и снижает риск рецидива на 35,0% (ОР=0,67; 95% ДИ 0,588–0,764; $p<0,001$).

Добавление абемациклиба к ГТ в когорте 1 увеличивает 5-летнюю ВБОМ с 78,5 до 85,6% (+7,1%) и снижает риск прогрессирования на 33,5% (ОР=0,665; 95% ДИ 0,577–0,765; $p<0,001$).

Таким образом, при медиане времени наблюдения 5 лет, а именно этот интервал особо важен для адъювантных исследований при раннем РМЖ (риск прогрессирования болезни максимален у пациенток с факторами неблагоприятного прогноза), добавление абемациклиба к эндокринотерапии приводит к стойкому улучшению абсолютных показателей в ИТТ популяции выживаемости без инвазивного заболевания (разница 7,6% по сравнению с использованием ЭТ) и выживаемости без отдаленных метастазов (разница 6,7% соответственно) в когорте 1 разница составила 7,9% по показателю ВБИЗ и 7,1% по показателю ВБОМ.

Интересен анализ эффективности абемациклиба в комбинации с гормонотерапией после курсов неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) у пациенток ГР+ HER2- РМЖ. 36% больных, включенных в исследование, получали НАХТ. В поданализе показано, что комбинация абемациклиба с ЭТ позволяет увеличить как ВБОМ с 82,8 до 89,5% (ОР=0,61; 95% ДИ 0,46–0,81; $p=0,0006$), так и ВБИЗ с 80,6 до 87,2% (ОР=0,61; 95% ДИ 0,47–0,78; $p=0,0003$). Таким образом, в подгруппе пациенток, получавших НАХТ, абемациклиб обеспечил впечатляющее снижение риска неблагоприятного события на 39% по обоим показателям выживаемости (ВБОМ и ВБИЗ).

В нескольких работах показано, что у 3,5–16,0% больных с cN0 после получения гистологического заключения статус поражения лимфатических узлов оценивается уже как pN2 [15]. В настоящий момент пациентам с cN0 рутинно выполняется биопсия сигнальных сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ). Остается открытым вопрос о целесообразности назначения абемациклиба в комбинации с ГТ в адъюванте больным с метастазами в 1–2 сторожевых лимфатических узлах, которым подмышечная лимфаденэктомия не была выполнена (при отсутствии других неблагоприятных факторов, таких как G3, или $T \geq 5$ см, или Ki-67 $> 20\%$ – критерии включения пациентов в исследование monarchE при поражении 1–3 лимфоузлов).

Токсичность терапии

Нежелательные явления (НЯ) любой степени в лечебных группах с абемациклибом и без были преимущественно

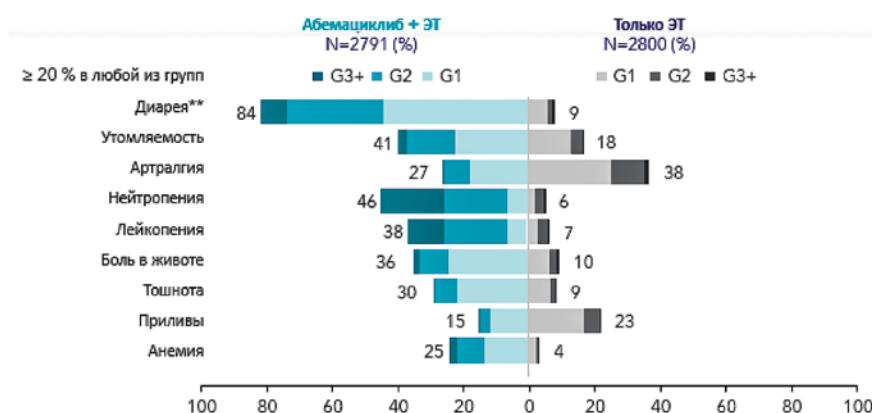
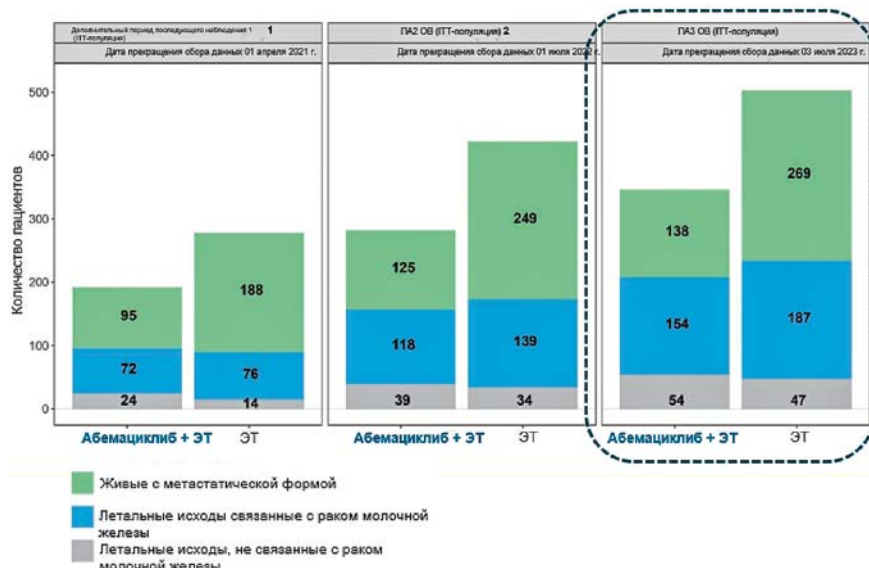


Рисунок 2. Токсичность терапии

представлены диареей (84 и 9%), утомляемостью (41 и 18%), артралгией (27 и 38%), нейтропенией (46 и 6%), лейкопенией (38 и 7%), болью в животе (36 и 10%), тошнотой (30 и 9%), приливами (15 и 23%) и анемией (25 и 4%).

НЯ 3-й степени и выше отмечены у 45,5% пациентов на фоне терапии абемациклибом и у 12,7% в группе контроля, наиболее часто регистрировались такие НЯ, как нейтропения (18,6 и 0,7%), лейкопения (10,0 и 0,4%), диарея (7,6 и 0,1%),

ИТ популяция



Когорта 1

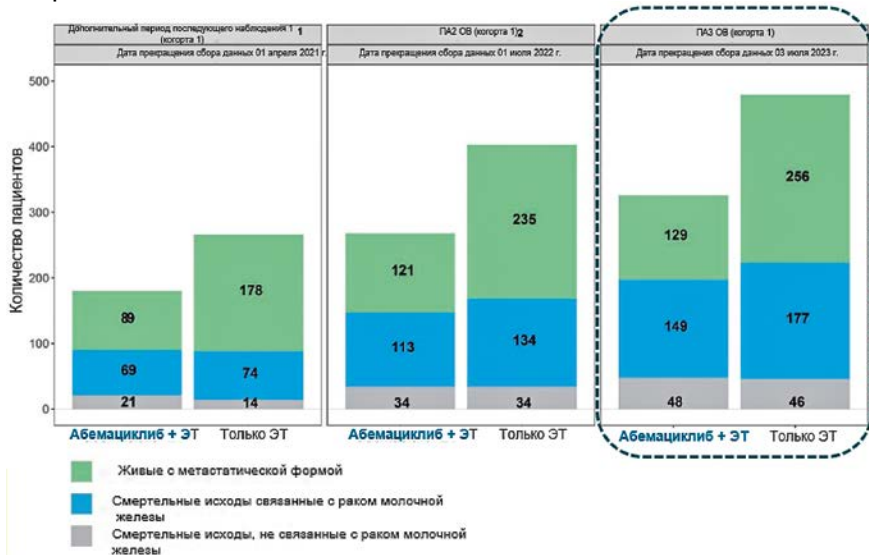


Рисунок 3. Метастатические рецидивы и летальность по данным третьего промежуточного анализа

лимфопения (5,1 и 0,5%), слабость (2,8 и 0,1%), повышение уровня АСТ (1,6 и 0,5%) и АЛТ (2,3 и 0,6%) [16].

По данным литературы, адъювантная эндокринная терапия ассоциирована с развитием различных тромбозных осложнений у 1–6% пациентов, особенно на фоне приема тамоксифена [20]. Вопрос об увеличении риска при добавлении к ЭТ абемациклиба актуален. В исследовании monarchE венозная тромбозная выявлена у 2,5% больных в группе с абемациклибом и у 0,7% в группе только эндокринотерапии, ТЭЛА – у 1,0 и 0,1%. К сожалению, в результатах не указан комбинаторный партнер абемациклиба у пациентов с тромбозными осложнениями (тамоксифен или ингибитор ароматазы).

Коррекция дозы абемациклиба выполнена у 43,6% больных (29,5% – один уровень редукции, 13,9% – два уровня редукции), досрочно завершили терапию в связи с НЯ 18,5% пациентов (8,9% после снижения дозы), большинство – в течение первых 6 месяцев, в связи с диареей – в 5,3% случаев. У пациентов с 4 и более хроническими заболеваниями, в менопаузе, старше 65 лет, с ECOG 1, проживающими в странах Азии, риск прекращения терапии абемациклибом был значимо выше. Необходимо отметить, что более чем у половины пациентов, завершивших прием абемациклиба досрочно из-за НЯ, снижения дозы абемациклиба выполнено не было [6].

Грамотная противодиарейная терапия и своевременная коррекция дозы препарата позволяет продолжить терапию абемациклибом, сохранить приверженность больного к лечению и сохранить качество жизни.

При анализе результатов снижения дозы абемациклиба не приводило к ухудшению отдаленных результатов лечения [6].

По данным 5 лет наблюдений отмечается меньше пациентов с метастатическим заболеванием в группе абемациклиба по сравнению с плацебо как в общей популяции, так и отдельно в когорте 1.

Заключение

Несколько метаанализов показали, что примерно у каждой шестой больной ГР+ HER2- РМЖ развивается рецидив

болезни в течение первых 5 лет после начала адъювантной гормонотерапии, достигая пика в период 1–3 года. С учетом того, что почти у каждого четвертого (24,0%) пациента в исследовании monarchE в группе, получавшей только ЭТ, в течение первых 5 лет зарегистрировано прогрессирование заболевания, результаты этой работы крайне актуальны и демонстрируют важность разработки более эффективных методов адъювантного лечения.

В исследовании monarchE показано, что проведение комбинированной адъювантной эндокринотерапии с абемациклибом у больных ГР+ HER2- РМЖ II–III стадии с поражением регионарных лимфоузлов и факторами высокого риска рецидива (N2-N3 или N1 в комбинации с G3, или размером опухоли более 5 см, или высоким уровнем ki67) в сравнении с монотерапией позволяет снизить риск рецидива РМЖ, нового инвазивного рака или смерти на 32% ($p < 0,001$) и отдаленного метастазирования или смерти на 32,5% ($p < 0,001$).

Больные, получающие адъювантную эндокринотерапию в комбинации с абемациклибом, должны тщательно мониторироваться врачом с целью своевременного выявления нежелательных явлений, особенно в возрасте старше 65 лет с отягощенным коморбидным фоном [14]. Рациональная симптоматическая терапия и своевременная редукция дозы абемациклиба позволяют продолжить лечение с получением максимального выигрыша от новой стратегии. На основании серии подгрупповых анализов можно говорить о том, что эффективность адъювантной терапии абемациклибом при обоснованной коррекции дозы не снижается [6]. В качестве дополнительной рекомендации возможно обсуждать с пациентом, получающим абемациклиб в комбинации с тамоксифеном, назначение профилактической антикоагулянтной терапии.

В настоящий момент в Российской Федерации абемациклиб в адъювантной терапии рекомендован пациентам:

- с поражением 4 и более регионарных лимфатических узлов (N2-N3);
- при поражении 1–3 лимфатических узлов (N1) в сочетании со степенью злокачественности G3, получавших неоадъювантную химиотерапию ПХТ и не достигших pCR в первичной опухоли и/или лимфатических узлах.

Список литературы / References

1. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol.* 2022;18: 2667–2682.
2. 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: 77–90.
3. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005; 365: 60–62.
4. Salvo EM, Ramirez AO, Cuelo J, et al. Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2021; 57: 5–17.
5. Hamilton EP, Kim JH, Eigeliene N, et al. Efficacy and safety results by age in monarchE: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-negative, high-risk early breast cancer (EBC). *J. Clin. Oncol.* 2023; 41: 501.
6. Matthew P G, Irfan C, Laura T, et al. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the monarchE study NPJ Breast Cancer. 2024 Apr 26; 10(1): 34. DOI: 10.1038/s41523-024-00639-1
7. Miguel M, Eva C., Alvaro R.L. Long-term outcomes of high-risk HR-positive and HER2-negative early breast cancer patients from GEICAM adjuvant studies and El Alamo IV registry. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2023; 201: 151–159. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07002-1>
8. 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: 1341–1352. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
9. Sledge G.W., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. 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: 2875–2884. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585
10. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T. 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
11. Smith I., Robertson J., Kilburn L., Wilcox M., Evans A., Holcombe C. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 1443–1454. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30458-7
12. 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: 5218–5224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754
13. Neil O., Dylan C., Richard B, et al. Preclinical Activity of Abemaciclib Alone or in Combination with Antimetabolites and Targeted Therapies in Breast Cancer. DOI: 10.1158/1535-7163.
14. O'Connor, T.N.; Schultz, E.; Wang, J. et al. Real-World Experience among Elderly Metastatic Breast Cancer Patients Treated with CDK4/6 Inhibitor-Based Therapy. *Cancers* 2024; 16: 1749. <https://doi.org/10.3390/cancers16091749>
15. Rocco N, Ghilli M, Curcio A, Bartul M, et al. Is routine axillary lymph node dissection needed to tailor systemic treatments for breast cancer patients in the era of molecular oncology? A position paper of the Italian National Association of Breast Surgeons (ANIS). *Eur. J. Surg. Oncol.* 2024 Feb; 50 (2): 107954. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.107954. Epub 2024 Jan 6
16. Johnston S., Harbeck N., Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR1, HER22, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE) *J. Clin. Oncol.* 38: 3987–3998. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>
17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71: 209–249.
18. Salvo EM, Ramirez AO, Cuelo J, et al. Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2021; 57: 5–17.
19. Di Cosimo S, Parcu L, Cardoso F. CDK 4/6 inhibitors mired in uncertainty in HR positive and HER2 negative early breast cancer. *Breast.* 2021; 55: 75–78.
20. D'Onofrio R., Sperduti I., Piacentini F, et al. Thromboembolism and Adjuvant Endocrine Therapy (AET) in Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer (EBC): Did Treatment Evolution Change Incidence of the Adverse Event? A Meta-Analysis. *Clin. Breast. Cancer.* 2023 Dec; 23 (8): e534–e541. DOI: 10.1016/j.clbc.2023.09.002. Epub 2023 Sep 9

Статья поступила / Received 24.05.24
Получена после рецензирования / Revised 03.06.24
Принята в печать / Accepted 05.06.24

Сведения об авторах

Титова Татьяна Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения № 1¹. E-mail: tatiana.tifovadoc@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
² ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра онкологии и лучевой терапии, Москва
³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра онкологии и торакальной хирургии, Москва

Автор для переписки: Титова Татьяна Александровна.
E-mail: tatiana.tifovadoc@gmail.com

About authors

Titova Tatiana A., PhD Med, researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹. E-mail: tatiana.tifovadoc@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia
² Dept of Oncology and Radiation Therapy at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
³ Dept of Oncology and Thoracic Surgery at M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Titova Tatiana A. E-mail: tatiana.tifovadoc@gmail.com

Для цитирования: Титова Т.А., Артамонова Е.В. Новая стратегия адъювантной терапии гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы: обновленные результаты исследования абемациклиба при ранних и местнораспространенных стадиях заболевания. *Медицинский алфавит.* 2024; (17): 53–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-53-57>

For citation: Titova T.A., Artamonova E.V. New treatment strategy for early hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: updated results of adjuvant abemaciclib trial in operable and locally advanced breast cancer. *Medical alphabet.* 2024; (17): 53–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-53-57>

