



© Л.Г. Жукова¹, К.С. Гречухина¹, Д.А. Филоненко¹, М.В. Сухова¹,
 Д.В. Попов¹, М.А. Иванюк¹, И.И. Андреяшкина¹, А.С. Данилова², Д.Л. Строяковский²,
 Т.Г. Антонова³, И.А. Покатаев³, В.И. Евдокимов⁴, М.Ю. Федянин⁴, Н.Ю. Соколов⁵, И.Е. Хатков¹

Абемациклиб в реальной клинической практике адъювантной терапии HR+/HER2-рака молочной железы высокого риска: опыт якорных центров г. Москвы

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы, городской округ Красногорск, пос. Истра, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

⁵Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

© Lyudmila G. Zhukova¹, Katerina S. Grechukhina¹, Daria A. Filonenko¹, Margarita V. Sukhova¹,
 Dmitriy V. Popov¹, Mariya A. Ivanuyk¹, Irina I. Andreyashkina¹, Anastasia S. Danilova²,
 Daniil L. Stroyakovskiy², Tatyana G. Antonova³, Ilya A. Pokataev³, Vladimir I. Evdokimov⁴,
 Mikhail Yu. Fedyanin⁴, Nikolay Yu. Sokolov⁵, Igor E. Khatkov¹

Abemaciclib in the Real-World Clinical Practice of Adjuvant Therapy for High-Risk HR+/HER2-Breast Cancer: Experience of Anchor Centers in Moscow

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, the Russian Federation

²Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation

³Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, the Russian Federation

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center Kommunarka, Moscow, the Russian Federation

⁵Botkin Hospital, Moscow, the Russian Federation

Введение. Несмотря на то, что прогноз люминального рака молочной железы (РМЖ) является значимо более благоприятным, чем при других подтипах, пациенты с факторами риска прогрессирования (поражением лимфоузлов, высоким Ki-67 и G) имеют значительную вероятность рецидива и требуют интенсификации лечения. Исследование monarchE продемонстрировало: добавление абемациклиба к стандартной эндокринотерапии снижает риск прогрессирования заболевания и отдаленных метастазов на 32–33 %, что подтверждается улучшением пятилетней выживаемости без инвазивного заболевания и без отдаленных метастазов.

Цель. Изучить применение абемациклиба в адъювантной терапии люминального HER2-негативного рака молочной железы (HR+/HER2-РМЖ) высокого риска в реальной клинической практике г. Москвы.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены 163 пациентки с HR+/HER2-РМЖ высокого риска. На момент анализа данных (декабрь 2024 г.) 28 пациенток завершили этап терапии абемациклибом. Медиана периода наблюдения составила 21,0 мес. (размах — 5,5–46,1). Характеристика включенных пациенток сопоставима с таковой в исследовании monarchE, однако следует отметить значительно более высокую долю пациенток, получивших неoadъювантную химиотерапию (61,9 против 37,0 %), а

Introduction. Although the prognosis for luminal HER2-negative breast cancer (HR+/HER2-BC) is significantly better than for other subtypes, patients with risk factors for progression, such as lymph node involvement, high Ki-67 and G, have a significant risk of relapse and require more intensive treatment. The monarchE study demonstrated that adding abemaciclib to standard endocrine therapy reduces the risk of disease progression and distant metastases by 32–33%. This is supported by improvements in five-year survival without invasive disease (IDFS) and without distant metastases (DRFS).

Aim. To study the use of abemaciclib in the adjuvant therapy of early high-risk luminal HR+/HER2-BC in real-life clinical practice in Moscow.

Materials and Methods. A prospective observational study was conducted, which included 163 patients with high-risk HR+/HER2-BC. By the time the data was analysed in December 2024, 28 patients had completed the abemaciclib therapy stage. The median follow-up period was 21.0 months (range 5.5–46.1). While the characteristics of the included patients are comparable to those in the monarchE study, it should be noted that a significantly higher proportion of patients received neoadjuvant chemotherapy (61.9 vs. 37.0%), and a higher percentage of patients had at least four affected

также больший процент пациенток с поражением не менее четырех лимфатических узлов (84,7 против 59,8 %). Оценивали выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) и без отдаленных метастазов (ВБОМ).

Результаты. События ВБИЗ были зарегистрированы у 7 пациенток (4,3 %): у 3 из них наблюдались локорегионарные рецидивы, у 3 — отдаленные метастазы, у 1 — развитие метастатического заболевания. Шестимесячный показатель ВБИЗ составил 99,4 %, 12-месячный — 97,1 %, 18-месячный — 95,7 %, что сопоставимо с данными monarchE. Основные нежелательные явления включали нейтропению (13,8 %) и диарею (10,6 %), однако в большинстве случаев они были управляемыми.

Выводы. Таким образом, абемациклиб в сочетании с эндокринотерапией является эффективной стратегией адъювантного лечения HR+/HER2-РМЖ высокого риска, позволяющей снизить вероятность системного рецидива, а его профиль безопасности делает препарат доступным для клинического применения.

Ключевые слова: рак молочной железы; адъювантная эндокринотерапия; абемациклиб; люминальный рак молочной железы; ранний рак молочной железы

Для цитирования: Жукова Л.Г., Гречухина К.С., Филоненко Д.А., Сухова М.В., Попов Д.В., Иванюк М.А., Андреяшкина И.И., Данилова А.С., Стройковский Д.Л., Антонова Т.Г., Pokataev И.А., Евдокимов В.И., Федянин М.Ю., Соколов Н.Ю. Абемациклиб в реальной клинической практике адъювантной терапии HR+/HER2-рака молочной железы высокого риска: опыт якорных центров г. Москвы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 604-613.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2319

✉ Контакты: Гречухина Катерина Сергеевна, dr.grechukhina@gmail.com

Введение

Несмотря на то, что мы привыкли относиться к раннему люминальному HER2-негативному раку молочной железы (РМЖ) как к индолентному заболеванию, которое часто даже «перелечивается» за счет проведения адъювантной химиотерапии и/или продленной эндокринотерапии, многие пациентки с этим подтипом продолжают рецидивировать и даже погибать от прогрессирования заболевания как на фоне «чистой» эндокринотерапии, так и при добавлении цитостатического лечения. Особенно это касается больных с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками: опухоль более 5 см, N+, высокий уровень KI-67, высокая степень злокачественности G3, низкая экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона. Так, по данным Burstein H.J. et al., риск прогрессирования заболевания в течение пяти лет после завершения радикального лечения у пациенток высокого риска достигает 30 % [1], а в исследовании Sheffield K.M. et al. продемонстрировано, что пятилетняя выживаемость без инвазивного заболевания в группе высокого риска на 20,7 % ниже по сравнению с группой низкого риска (рис. 1) [2].

И действительно, при стадии N1 (то есть при поражении 1–3 регионарных лимфоузлов) пятилетний кумулятивный риск рецидива составляет

lymph nodes (84.7% vs. 59.8%). IDFS and DRFS were assessed.

Results. IDFS events were reported in seven patients (4.3 %), of whom three had locoregional recurrences and three had distant metastases and one had metachronous cancer. The 6-month IDFS rate was 99.4%, the 12-month — 97.1%, and the 18-month — 95.8%, which is comparable to the monarchE data. The main adverse events were neutropenia (13.8%) and diarrhea (10.6%), but these were manageable in most cases.

Conclusion. Thus, the combination of abemaciclib and endocrine therapy is an effective adjuvant treatment strategy for high-risk HR+/HER2- BC, reducing the likelihood of systemic relapse. The drug's favorable safety profile makes it suitable for clinical use.

Keywords: breast cancer; adjuvant endocrine therapy; abemaciclib; luminal breast cancer; early breast cancer

For Citation: Lyudmila G. Zhukova, Katerina S. Grechukhina, Daria A. Filonenko, Margarita V. Sukhova, Dmitriy V. Popov, Mariya A. Ivanuyk, Irina I. Andreyashkina, Anastasia S. Danilova, Daniil L. Stroyakovskiy, Tatyana G. Antonova, Ilya A. Pokataev, Vladimir I. Evdokimov, Mikhail Yu. Fedyanin, Nikolay Yu. Sokolov, Igor E. Khatkov. Abemaciclib in the real-world clinical practice of adjuvant therapy for high-risk HR+/HER2- breast cancer: experience of anchor centers in Moscow. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 604-613.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2319

26 %, а при N2 — 34 %. Стоит отметить, что среди пациенток с вовлечением лимфоузлов около 16,7 % сталкиваются с прогрессированием заболевания уже в первые 5 лет после проведения радикального лечения [4]. В связи с этим пациентки группы высокого риска прогрессирования, хоть формально и относятся к «благоприятному» люминальному HER2-негативному подтипу РМЖ, очевидно требуют дополнительных методов адъювантной терапии для предотвращения системного рецидива заболевания и, увы, высокой вероятности смерти от метастатической болезни, следующей за таким рецидивом.

Одним из ключевых механизмов прогрессирования люминального рака молочной железы является гиперэкспрессия циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6), что способствует пролиферации опухолевых клеток посредством фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb). Это дало основание предположить, что перспективным направлением в адъювантной терапии может стать использование ингибиторов CDK4/6, эффективность одного из которых, абемациклиба, была подтверждена в исследованиях серии Monarch [5].

Для того чтобы оценить роль адъювантной терапии абемациклибом в снижении риска развития рецидива при HR+/HER2-РМЖ, было инициировано исследование monarchE, в которое

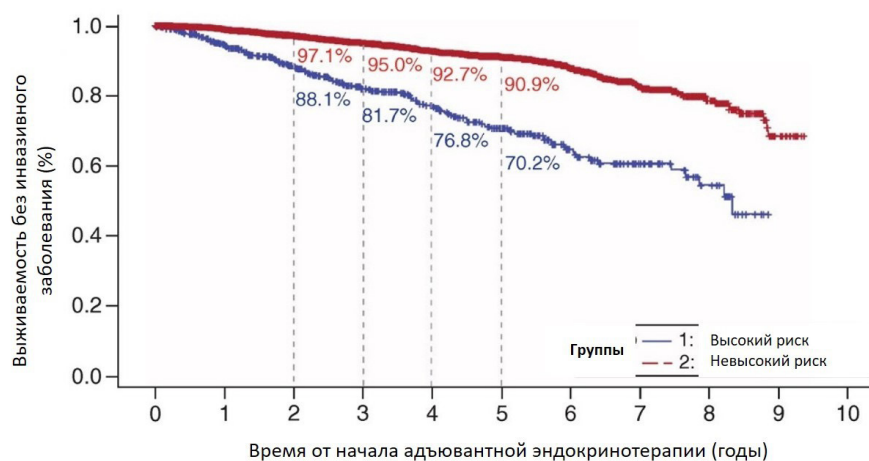


Рис. 1. Риск развития инвазивного заболевания в группах высокого и невысокого риска прогрессирования при люминальном РМЖ [адаптировано из 2]

Fig. 1. Risk of developing invasive disease in high and low risk groups of progression in luminal breast cancer [adapted from 2]

суммарно были включены 5637 пациентов (как женщины в любом статусе менопаузы, так и мужчины), ранее радикально прооперированные по поводу HR+/HER2- РМЖ высокого риска [6]. К факторам высокого риска прогрессирования были отнесены ≥ 4 метастатически пораженных регионарных лимфоузлов или 1–3 метастатических лимфоузла и не менее одного из следующих факторов: высокая степень злокачественности опухоли (G3) и/или Ki-67 ≥ 20 % и/или размер опухоли ≥ 5 см. В monarchE не включали пациенток со стадией N0 или с отечно-инфильтративной формой РМЖ. Также критерием исключения было наличие в анамнезе синкоп сердечно-сосудистой этиологии, желудочковых нарушений ритма, тромбоза глубоких вен. Пациенты были рандомизированы в две группы (1 : 1): первая получала стандартную эндокринотерапию (ЭТ), вторая – эндокринотерапию в сочетании с абемациклибом.

Первичной конечной точкой исследования стала выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ). Вторичными конечными точками были выбраны выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ), общая выживаемость, безопасность терапии, оценка качества жизни пациентов. С учетом того, что ВБИЗ и ВБОМ являются достаточно непривычными показателями, стоит дифференцировать эти понятия. ВБИЗ включает в себя локорегионарный рецидив, развитие контралатерального РМЖ, развитие отдаленных метастазов, возникновение второго первичного рака (не молочной железы) и любой летальный исход. ВБОМ — более узкое понятие, которое учитывает только развитие отдаленных метастазов и летальный исход.

Группы пациентов были хорошо сбалансированы, подробная характеристика представлена в табл. 1. Также отдельно была проанализирована подгруппа пациентов, подпадающих под крите-

рии высокого риска с 1–3 пораженными лимфатическими узлами (табл. 2).

При третьем промежуточном анализе, при медиане наблюдения за пациентами 54 мес., на пятилетнем срезе было отмечено увеличение ВБИЗ в группе абемациклиба на 7,6 %: 83,6 против 76,0 % в группе чистой эндокринотерапии, при этом отмечено снижение относительного риска развития инвазивного заболевания на 32 % (HR = 0,68; 95 % CI 0,6–0,77) [7]. Примечательно, что кривые ВБИЗ, начав расходиться после завершения двухлетнего периода приема абемациклиба (рис. 2а), сохраняют эту тенденцию и при последующих срезах наблюдения. Промежуточный анализ также продемонстрировал преимущество во ВБОМ при добавлении абемациклиба к стандартной эндокринотерапии: так, пятилетний показатель составил 86,0 % в изучаемой группе против 79,2 % в стандартной эндокринотерапии; при этом относительный риск развития отдаленных метастазов или смерти снижался на 33 % (HR = 0,67, 95 % CI 0,59–0,77) (рис. 2б).

Безусловно, одной из наиболее волнующих конечных точек исследования являлась общая выживаемость. При последнем промежуточном анализе (срез данных был проведен 3 июля 2023 г.) количество произошедших событий было достаточно малым, чтобы можно было судить о статистической значимости, поэтому окончательные выводы можно будет сформулировать при окончательном анализе, который запланирован либо по истечении 10 лет с даты рандомизации последнего включенного пациента, либо при наступлении 390 событий в любой из исследуемых групп. На момент последнего среза данных статистически значимой разницы между группами получено не было: HR = 0,9; 95 % CI 0,75–1,09 (рис. 2в), однако количество событий в группе чистой эндокринотерапии было несколько

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование monarchE [6]

Характеристика		Абемациклиб + эндокринотерапия N = 2808, n (%)	Только эндокринотерапия N = 2829, n (%)
Возраст	Медиана (размах)	51 (23-89)	51 (22-86)
Возрастные категории	< 65 лет	2371 (84,4)	2416 (85,4)
	≥ 65 лет	437 (15,6)	413 (14,6)
Пол	Женщины	2787 (99,3)	2814 (99,5)
	Мужчины	21 (0,7)	15 (0,5)
Менопаузальный статус	Пременопауза	1221 (43,5)	1232 (43,5)
	Постменопауза	1587 (56,5)	1597 (56,5)
Предшествующее лечение	Неoadъювантная химиотерапия	1039 (37,0)	1048 (37,0)
	Адъювантная химиотерапия	1642 (58,5)	1647 (58,2)
	Без химиотерапии	127 (4,5)	134 (4,7)
Число положительных лимфоузлов	0	7 (0,2)	7 (0,2)
	1–3	1119 (39,9)	1143 (40,4)
	≥ 4	1680 (59,8)	1679 (59,3)
Гистологическая степень злокачественности	G1	209 (7,4)	215 (7,6)
	G2	1373 (48,9)	1395 (49,3)
	G3	1090 (38,8)	1066 (37,7)
Размер первичной опухоли по данным патоморфологического анализа после радикальной операции	< 20 мм	780 (27,8)	765 (27,0)
	20–50 мм	1369 (48,8)	1419 (50,2)
	≥ 50 мм	610 (21,7)	612 (21,6)
Ki-67 по централизованной оценке	< 20 %	953 (33,9)	973 (34,4)
	≥ 20 %	1262 (44,9)	1233 (43,6)
	Нет оценки	593 (21,1)	623 (22,0)
Статус рецепторов прогестерона	Положит.	2421 (86,2)	2453 (86,7)
	Отрицат.	298 (10,6)	294 (10,4)

Table 1. Characteristics of patients included in the monarchE study [6]

Characteristics		Abemaciclib + endocrine therapy N = 2808, n (%)	Endocrine therapy N = 2829, n (%)
Age	Median (range)	51 (23–89)	51 (22–86)
Age category	< 65 years	2371 (84.4)	2416 (85.4)
	≥ 65 years	437 (15.6)	413 (14.6)
Sex	Women	2787 (99.3)	2814 (99.5)
	Men	21 (0.7)	15 (0.5)
Menopausal status	Premenopausal	1221 (43.5)	1232 (43.5)
	Postmenopausal	1587 (56.5)	1597 (56.5)
Previous treatment	Neoadjuvant chemotherapy	1039 (37.0)	1048 (37.0)
	Adjuvant chemotherapy	1642 (58.5)	1647 (58.2)
	Without chemotherapy	127 (4.5)	134 (4.7)
Number of metastatic lymphatic nodes	0	7 (0.2)	7 (0.2)
	1–3	1119 (39.9)	1143 (40.4)
	≥ 4	1680 (59.8)	1679 (59.3)
Grade	G1	209 (7.4)	215 (7.6)
	G2	1373 (48.9)	1395 (49.3)
	G3	1090 (38.8)	1066 (37.7)
Primary tumor size according to pathomorphological analysis after radical surgery	< 20 mm	780 (27.8)	765 (27.0)
	20–50 mm	1369 (48.8)	1419 (50.2)
	≥ 50 mm	610 (21.7)	612 (21.6)
Ki-67 according to centralized assessment	< 20 %	953 (33.9)	973 (34.4)
	≥ 20 %	1262 (44.9)	1233 (43.6)
	None	593 (21.1)	623 (22.0)
Progesterone receptors	Positive	2421 (86.2)	2453 (86.7)
	Negative	298 (10.6)	294 (10.4)

Таблица 2. Дополнительные характеристики включенных в исследование monarchE пациентов с 1–3-мя пораженными лимфатическими узлами [6]

	Абемациклиб + эндокринотерапия, n (%)	Только эндокринотерапия, n (%)
Размер опухоли ≥ 5 см (патоморфологич.)	249 (8,9)	236 (8,3)
Размер опухоли ≥ 5 см (визуализирующие методы)	152 (5,4)	158 (5,6)
3 степень злокачественности	629 (22,4)	618 (21,8)
Только показатель Ki-67 ≥ 20 % по централизованной оценке	216 (7,7)	237 (8,4)

Table 2. Additional characteristics of patients included in the monarchE study with 1–3 affected lymph nodes [6]

	Abemaciclib + endocrine therapy, n (%)	Endocrine therapy, n (%)
Tumor size ≥ 5 cm (pathological)	249 (8.9)	236 (8.3)
Tumor size ≥ 5 cm (imaging)	152 (5.4)	158 (5.6)
Grade 3	629 (22.4)	618 (21.8)
Only Ki-67 ≥ 20 % by centralized assessment	216 (7.7)	237 (8.4)

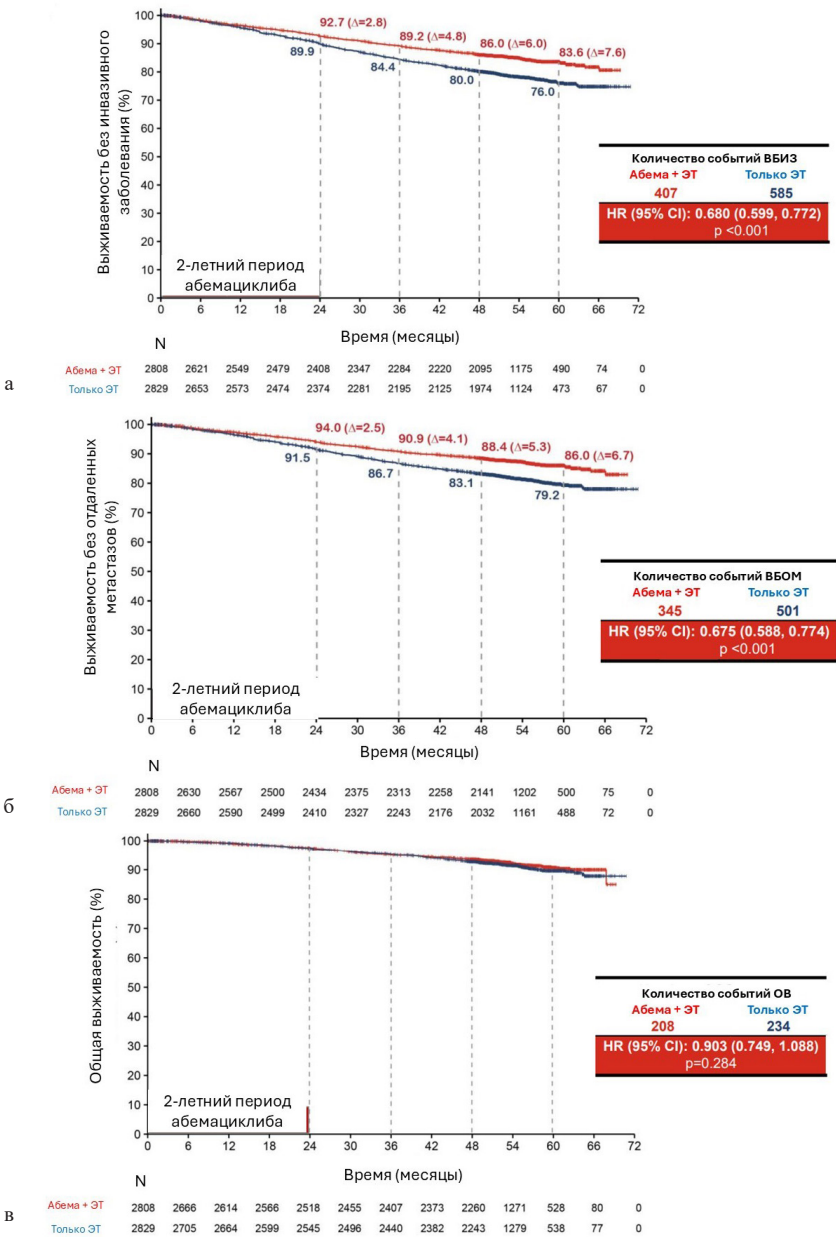


Рис. 2. а — БИЗ, б — БОМ, в — ОВ по данным промежуточного анализа исследования monarchE [адаптировано из 7]
Fig. 2. а — IDFS, б — DRFS, в — OS according to the interim analysis of the monarchE study [adapted from 7]

больше, чем в группе абемациклиба (234 и 208 соответственно). При этом при анализе состава событий с течением времени можно отметить, что соотношение пациентов, умерших от прогрессирования РМЖ в изучаемой группе, снижается в сравнении с классической эндокринотерапией, что подтверждается при первичном, втором и при третьем промежуточном анализе.

Еще одной из конечных точек исследования monarchE стала оценка профиля токсичности препарата [8]. Наиболее частым нежелательным явлениями (НЯ) в группе абемациклиба ожидаемо стала диарея (ее частота составила около 84 %), однако большая часть этого НЯ пришлась на 1-ю и 2-ю степени по Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); также лишь 4,8 % пациентов завершили лечение по этой причине. Второй по частоте встречаемости стала нейтропения (46 %), далее — утомляемость (41 %) и боль в животе (36 %), вероятнее всего, ассоциированная с диареей. НЯ особого интереса в исследовании были представлены развитием венозной тромбозомболии (2,5 % в группе абемациклиба против контроля), тромбозомболии легочной артерии (1,0 против 0,1 %) и интерстициального заболевания легких (3,3 против 1,3 %). Важно отметить, что одной из конечных точек исследования была оценка качества жизни, и, несмотря на зарегистрированные нежелательные явления при применении абемациклиба, в monarchE не было продемонстрировано его значимого снижения у пациентов [9].

В исследовании monarchE отдельно анализировалась частота редукции дозы абемациклиба ввиду развития НЯ [10]. Среди всех включенных пациентов 30 % потребовалось снижение дозы на один, а 14 % — на два уровня. Наибольший риск необходимости редукции отмечен у пациентов старше 65 лет или имевших не менее четырех сопутствующих заболеваний. Для достоверной оценки пациенты были распределены в три группы согласно полученной относительной дозоинтенсивности (< 66 %, 66–93 %, > 93 %). Четырехлетняя ВБИЗ не достигла значимых различий между всеми группами: 87,1, 86,4 и 83,7 % соответственно (HR = 0,905, 95 % CI 0,73–1,13).

Для оценки эффективности абемациклиба в реальной клинической практике в рамках адъювантной терапии раннего HR+/HER2-РМЖ согласно приказу № 1336 Департамента здравоохранения г. Москвы от 31.12.2021 было инициировано наблюдательное исследование.

Материалы и методы

Как и в исследовании monarchE, первичной конечной точкой в наблюдательном исследова-

нии стало изучение ВБИЗ. При этой конечной точке в качестве событий рассматриваются локорегионарный рецидив, развитие контралатерального РМЖ, развитие отдаленных метастазов, возникновение второго первичного рака (не молочной железы) и любой летальный исход. Вторичные конечные точки также совпадали с таковыми в monarchE.

Первоначально критерии включения пациентов в наблюдательное исследование (НИ) были идентичны критериям, применявшимся в исследовании monarchE. В период с января 2022 по апрель 2023 г. когорта пациенток, включенных в НИ, соответствовала таковой в регистрационном исследовании. Однако с мая 2023 г. критерии включения были модифицированы в сторону более прогностически неблагоприятной подгруппы: в исследование стали включаться только пациентки с III стадией заболевания, имеющие cN2–3, подтвержденные морфологически, либо pN2–3 или ypN2–3.

С момента инициации НИ в него были включены 163 пациентки. На момент анализа данных (декабрь 2024 г.) 28 пациенток завершили этап терапии абемациклибом. Медиана периода наблюдения составила 11,7 мес. (6,9–16,6), визиты пациентов к врачу осуществлялись каждые четыре недели в соответствии с рутинной практикой (оценивали результаты общего, биохимического анализов крови, ЭКГ).

Результаты

Характеристика включенных пациенток в целом сопоставима с таковой в исследовании monarchE, однако имела ряд отличий. Полная характеристика включенных пациенток и их различия по сравнению с когортой Московского НИ представлены в табл. 3.

На момент анализа случаи возникновения ВБИЗ были зарегистрированы у 7 пациентов (4,3 %), у 3 из которых наблюдались локорегионарные рецидивы, у 3 — отдаленные метастазы, у 1 пациентки — развитие метахронной злокачественной опухоли (рис. 3). Следует отметить, что при сопоставимых сроках наблюдения и доле пациентов, завершивших двухлетний прием абемациклиба, частота ВБИЗ в Московском НИ была статистически аналогична таковой в регистрационном исследовании monarchE и даже несколько нумерически ниже.

Самыми распространенными причинами завершения терапии являлись: токсичность (n = 13, 8,1 %), прогрессирование заболевания (n = 7, 4,4 %), отказ от продолжения терапии (n = 7, 4,4 %) и другие причины (n = 3, 1,9 %). Наиболее частыми НЯ были нейтропения (13,8 %, включая 3-ю степень у 5 %

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование monarchE и в Московское наблюдательное исследование

Характеристика		Абемациклиб + ЭТ (monarchE) N = 2808, n (%)	Абемациклиб + ЭТ (НИ Москва) N = 163, n (%)
Возраст	Медиана (диапазон)	50 (27–74)	51 (27–74)
Возрастные категории	< 65 лет	2371 (84,4)	142 (87,1)
	≥ 65 лет	437 (15,6)	21 (12,9)
Менопаузальный статус	Пременопауза	1221 (43,5)	75 (46,0)
	Постменопауза	1587 (56,5)	88 (54,0)
Предшествующее лечение	Неoadъювантная химиотерапия	1039 (37,0)	101 (61,9)
	Адъювантная химиотерапия	1642 (58,5)	61 (37,4)
	Без химиотерапии	127 (4,5)	1 (0,7)
Число положительных лимфоузлов	0	7 (0,2)	4 (2,4)
	1–3	1119 (39,9)	21 (12,9)
	≥ 4	1680 (59,8)	138 (84,7)
Гистологическая степень злокачественности	G1	209 (7,4)	8 (4,9)
	G2	1373 (48,9)	95 (58,3)
	G3	1090 (38,8)	60 (36,8)
Статус рецепторов прогестерона	Положит.	2421 (86,2)	146 (89,6)
	Отрицат.	298 (10,6)	17 (10,4)
Вариант эндокринотерапии на момент начала прием абемациклиба	Ингибитор ароматазы ± овариальная супрессия	1928 (68,7)	146 (89,6)
	Тамоксифен (торемифен) ± овариальная супрессия	863 (30,9)	17 (10,4)

Table 3. Comparative characteristics of patients included in the monarchE study and the Moscow observational study

Characteristics		Abemaciclib + endocrine therapy N = 2808, n (%)	Abemaciclib + endocrine therapy (Moscow observational) N = 163, n (%)
Age	Median (range)	50 (27–74)	51 (27–74)
Age category	< 65 years	2371 (84.4)	142 (87.1)
	≥ 65 years	437 (15.6)	21 (12.9)
Menopausal status	Premenopausal	1221 (43.5)	75 (46.0)
	Postmenopausal	1587 (56.5)	88 (54.0)
Previous treatment	Neoadjuvant chemotherapy	1039 (37.0)	101 (61.9)
	Adjuvant chemotherapy	1642 (58.5)	61 (37.4)
	Without chemotherapy	127 (4.5)	1 (0.7)
Number of metastatic lymphatic nodes	0	7 (0.2)	4 (2.4)
	1–3	1119 (39.9)	21 (12.9)
	≥ 4	1680 (59.8)	138 (84.7)
Grade	G1	209 (7.4)	8 (4.9)
	G2	1373 (48.9)	95 (58.3)
	G3	1090 (38.8)	60 (36.8)
Progesterone receptors	Positive	2421 (86.2)	146 (89.6)
	Negative	298 (10.6)	17 (10.4)
Endocrine therapy option at the time of starting abemaciclib	Aromatase inhibitor ± ovarian suppression	1928 (68.7)	146 (89.6)
	Tamoxifen (toremifene) ± ovarian suppression	863 (30.9)	17 (10.4)

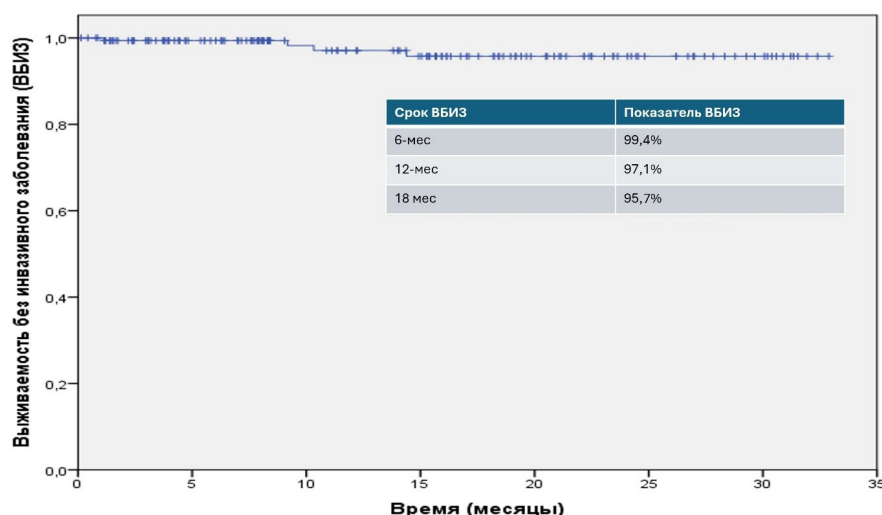


Рис. 3. ВБИЗ в Московском НИ в когорте пациентов, получавших абемациклиб в рамках НИ
Fig. 3. IDFS in the Moscow Research Institute in the cohort of patients who received abemaciclib

пациентов) и диарея (10,6 %, преимущественно 1–2-е степени). Коррекция дозы вследствие развития нежелательных явлений потребовалась у 22 % пациентов.

Наблюдение за пациентами продолжается, и мы планируем продолжить анализ получаемых данных.

Обсуждение

Данные об эффективности и безопасности применения абемациклиба в адъювантной терапии в реальной клинической практике на сегодняшний день ограничены всего несколькими ретроспективными исследованиями и, ввиду малого срока наблюдения за пациентами, в большей степени, посвящены переносимости абемациклиба, назначаемого в адъювантном режиме. Наиболее крупный анализ был проведен японскими коллегами на основании базы Medical Data Vision Co. у пациенток с HR+/HER2-PMЖ, получавших адъювантную терапию абемациклибом [11]. В анализ вошли данные 374 человек с I–III стадиями HR+/HER2-PMЖ, которым была проведена радикальная операция в течение любого периода до 365 дней до получения первой таблетки абемациклиба. Данные исследования пока что достаточно незрелые, так как медиана времени наблюдения составила 5,3 мес. Большая часть включенных пациенток имели стадию T2 (73 %) и N1 (58,5 %); это означает, что данная подгруппа была значимо более прогностически благоприятной в сравнении с исследованием monarchE (аналогичные характеристики — 48,8 и 39,9 %). По данным этого ретроспективного исследования, частота редукции дозы из-за развития НЯ была абсолютна сопоставима с таковой в исследовании monarchE (41,9 против 44,0 %).

Британскими коллегами были опубликованы результаты небольшого ретроспективного исследования, в котором изучили данные 55 пациенток, получивших адъювантную терапию абемациклибом [12]. Медиана возраста пациентов составила 56 лет (размах — 32–84 года). Медиана длительности терапии составила 7 мес. (2–13 мес.). Наиболее частыми НЯ были диарея (50,9 %), слабость (23,6 %) и нейтропения (7,2 %); при этом важно отметить, что большинство из них составили НЯ 1–2 степеней: так, например, диарея 1–2-й степеней по СТCAE была отмечена у 49 % пациентов, 3-й степени — у 1,8 %, а 4-я степень не была отмечена ни у кого. Редукция доз потребовалась 51 % пациентов, перерывы в лечении были отмечены у 61 % пациентов, в то время как прекращение терапии было отмечено у 5,5 %.

Прочие опубликованные исследования включают в себя еще меньшее количество пациентов [13]. На сегодняшний день наблюдательное исследование, инициированное согласно приказу № 1336 Департамента здравоохранения г. Москвы от 31.12.2021, является наиболее масштабным и методологически структурированным исследованием применения адъювантной терапии абемациклибом в условиях реальной клинической практики и позволило собрать и проанализировать данные значительной когорты пациентов, нуждающихся в интенсификации адъювантной эндокринотерапии посредством добавления абемациклиба.

Из особенностей включенных пациенток в сравнении с когортой monarchE следует отметить значительно более высокую долю больных, получивших неоадъювантную химиотерапию (61,9 против 37,0 %), а также больший процент пациенток с поражением не менее четырех лимфатических узлов (84,7 против 59,8 %), что при-

ведено в табл. 3. Данная особенность, наряду с изменением критериев включения, свидетельствует о менее благоприятном прогнозе у когорты пациентов, включенных в НИ, по сравнению с регистрационным исследованием monarchE.

Кроме того, стоит отметить, что в Московском НИ 89,6 % пациенток получали в качестве эндокринной терапии ингибиторы ароматазы ± овариальная супрессия, что является рутинной практикой центров, тогда как в monarchE этот показатель составил только 68,7 %.

Результаты ВБИЗ сопоставимы с таковыми в исследовании monarchE, однако будут скорректированы по результатам дальнейшего наблюдения. Еще одна отличительная особенность — более низкая частота нейтропении в сравнении как с регистрационным исследованием, так и с данными реальной клинической практики (13,8 против 46 %). Учитывая, что репортирование данного нежелательного явления строго обязательно по результатам клинического анализа крови при каждом визите пациента, затруднительно интерпретировать причину подобного расхождения.

К ограничениям НИ следует отнести частоту и корректность репортирования нежелательных явлений, которые невозможно оценить при непосредственном визите к врачу, таких как, например, диарея. Вероятнее всего, именно недооценка частоты развития диареи привела к значимо более низкому показателю частоты встречаемости в сравнении с опубликованными данными (10,6 против 84 % в monarchE).

Выводы

Таким образом, данные как регистрационного исследования, так и реальной клинической практики подтверждают, что добавление абемациклиба к адъювантной эндокринотерапии у пациентов с HR+/HER2-раком молочной железы высокого риска прогрессирования представляет собой перспективную и клинически значимую опцию, позволяющую существенно снизить риск прогрессирования заболевания и, возможно, оказать влияние на общую выживаемость пациентов. Профиль токсичности данного препарата является предсказуемым и хорошо известным онкологам-клиницистам, имеющим опыт его применения в рамках терапии метастатического процесса.

На основании результатов нашего наблюдательного исследования ДЗМ г. Москвы было принято решение о внедрении подобного подхода в рутинную клиническую практику, и с 1 октября 2024 г. все пациенты HR+/HER2-РМЖ III стадии с морфологически подтвержденным метастатическим поражением четырех и более

регионарных лимфоузлов имеют возможность дополнительно к стандартной адъювантной эндокринотерапии получать и терапию абемациклибом на протяжении двух лет.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логина ДЗМ, протокол № 11/2021 от 15.12.2021. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the ethics committee of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Protocol No. 11/2021 dated 15.12.2021. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Burstein H.J., Lacchetti C., Anderson H., et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 423-38.-DOI: 10.1200/JCO.18.01160.
2. Sheffield K.M., Peachey J.R., 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: 2667-82.-DOI: 10.2217/FON-2022-0310.
3. Garutti M., Griguolo G., Botticelli A., et al. Definition of high-risk early hormone-positive HER2-negative breast can-

- cer: a consensus review. *Cancers* (Basel) 2022; 14: 1898.-DOI: 10.3390/CANCERS14081898.
4. Salvo E.M., Ramirez A.O., Cueto 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.-DOI: 10.1016/J.BREAST.2021.02.009.
 5. Sledge G.W., 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.
 6. Johnston S.R.D., 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.-DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5.
 7. 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: 987-93.-DOI: 10.1200/JCO.23.01994.
 8. Paluch-Shimon S., Neven P., Huober J., et al. Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023; 15.-DOI: 10.1177/17588359231151840.
 9. Rugo H.S., 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: 616-27.-DOI: 10.1016/J.ANNONC.2022.03.006.
 10. O'Shaughnessy J., Cicin I., Testa L., et al. 274P Impact of dose reductions on efficacy of adjuvant abemaciclib for patients with high-risk early breast cancer (EBC): Analyses from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2023; 34: S293.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.471.
 11. Shimoi T., Pathadka S., Sekine N., et al. Real-world data on patients with early breast cancer who were prescribed abemaciclib adjuvant therapy in Japan. *Future Oncol*. 2024; 20.-DOI: 10.1080/14796694.2024.2346464.
 12. Neralla H., Herring K., Stevens A., et al. Real-world data on safety outcome with treatment of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy in high-risk early hormone-positive, HER2-negative breast cancer patients. *Clin Oncol*. 2024; 36: e110-1.-DOI: 10.1016/j.clon.2024.01.030.
 13. Drowne T., Armgardt E., Svoboda A. Real-world experience of abemaciclib for adjuvant and metastatic breast cancer. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2024; 31(1): 141-146.-DOI: 10.1177/10781552241279189.
- Поступила в редакцию / Received / 13.03.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 10.05.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Людмила Григорьевна Жукова / Lyudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>; eLibrary SPIN: 2177-6476.

Катерина Сергеевна Гречухина / Katerina S. Grechukhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>; eLibrary SPIN: 2229-7021.

Дарья Александровна Филоненко / Daria A. Filonenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>.

Маргарита Витальевна Сухова / Margarita V. Sukhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7119-0160>.

Дмитрий Владимирович Попов / Dmitriy V. Popov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2881-7252>.

Мария Алексеевна Иванюк / Mariya A. Ivanuyk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5296-8166>.

Ирина Ивановна Андреяшкина / Irina I. Andreyashkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2646-499X>; eLibrary SPIN: 9469-1430.

Анастасия Сергеевна Данилова / Anastasia S. Danilova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9366-1577>.

Даниил Львович Строяковский / Daniil L. Stroyakovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>.

Татьяна Галяутдиновна Антонова / Tatyana G. Antonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>; eLibrary SPIN: 9867-6927.

Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; eLibrary SPIN: 7338-9428.

Владимир Игоревич Евдокимов / Vladimir I. Evdokimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0591-7921>; eLibrary SPIN: 9617-2705.

Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail Yu. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>; eLibrary SPIN: 4381-5628.

Николай Юрьевич Соколов / Nikolay Yu. Sokolov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0706-9575>.

Игорь Евгеньевич Хатков / Igor E. Khatkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>; eLibrary SPIN: 5128-5820.

