



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.05
文章编号: 2095-1264(2024)06-0679-07

瑞波西利联合非甾体芳香化酶抑制剂辅助治疗 HR+/HER2-早期乳腺癌: III期 NATALEE 研究解析

刘莉萍, 欧阳取长*

(湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 乳腺内科, 湖南 长沙, 410013)

关键词: NATALEE 研究; 瑞波西利; 辅助治疗; 早期乳腺癌

中图分类号: R737.9; R979.1 文献标识码: A

Ribociclib plus non-steroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in HR+/HER2- early breast cancer: interpretation of the phase III NATALEE study

LIU Liping, OUYANG Quchang*

(The Breast Internal Medical Department, Hunan Cancer Hospital/ the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of
Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Keywords: NATALEE study; Ribociclib; Adjuvant treatment; Early breast cancer

0 前言

在激素受体阳性(hormone receptor positive, HR+)/人表皮生长因子受体阴性(human epidermal receptor 2 negative, HER2-)晚期乳腺癌患者中,细胞周期蛋白依赖性激酶4和6(cyclin dependent kinases 4 and 6, CDK4/6)抑制剂联合内分泌治疗可显著改善无进展生存期(progression-free survival, PFS)。特别是瑞波西利,在3项临床试验中均显示出显著改善患者总生存期(overall survival, OS)的效果^[1-3]。然而,在HR+/HER2-早期乳腺癌中,CDK4/6抑制剂的应用结果存在差异。例如,PENELOPE-B^[4]和PALLAS^[5]研究表明,哌柏西利联合内分泌治疗未能显著改善患者的无浸润性疾病生存期(invasive disease-free survival, iDFS)。与此相反,MonarchE研究^[6]显示,对于高危HR+/HER2-早

期乳腺癌患者,阿贝西利辅助强化治疗2年的复发风险较标准内分泌辅助治疗降低了25%,5年iDFS率增加了7.6%。而在另一项NATALEE研究^[7]中,与单独使用非甾体芳香化酶抑制剂(non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI)相比,400 mg瑞波西利联合NSAI治疗3年可使患者的复发风险降低25.2%,3年iDFS率达到90.4%。MonarchE研究和NATALEE研究均提示在现有的内分泌辅助治疗基础上联合CDK4/6抑制剂可进一步降低患者的复发风险,提高iDFS率。虽然这两项研究均获得了阳性结果,但两者在入组人群、研究设计和治疗方案等方面均存在显著差异。在此,本文结合2024年3月发表在《新英格兰杂志》上的NATALEE研究的主要结果及最新进展进行解读,旨在为临床诊疗提供参考依据。

作者简介:刘莉萍,女,主任医师,研究方向为乳腺恶性肿瘤的诊疗。

*通信作者:欧阳取长,男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为乳腺恶性肿瘤的诊疗。

1 研究目的

Ⅲ期 NATALEE 研究评估了瑞波西利联合 NSAI 在广泛Ⅱ期或Ⅲ期 HR+/HER2-乳腺癌中辅助治疗的疗效及安全性。

2 研究设计

2.1 研究条件

NATALEE 研究(NCT03701334)共纳入全球 20 个国家 384 个中心的 5 101 例患者。

2.2 研究方法

该研究为一项全球性、多中心、开放标签、随机Ⅲ期临床试验。研究对象为成年 HR+/HER2-早期乳腺癌患者,既往内分泌治疗时长≤12 个月,根据《美国癌症分期联合委员会手册》(American Joint Committee on Cancer Staging Manual)第八版,患者的解剖学分期为Ⅱ期或Ⅲ期。其中ⅡA 期患者无淋巴结受累且肿瘤为 3 级,或 2 级伴 Ki-67≥20% 或基因检测提示高危;所有ⅡB 期或Ⅲ期患者,无论淋巴结

状态如何,均符合入组条件。对于未接受辅助治疗或新辅助治疗的患者,解剖学分期依据手术时的 TNM 分期确定;对于接受辅助治疗或新辅助治疗的患者,则根据诊断和手术时的 TNM 分期得出"最差分期"作为基线分期,以判断是否符合入组标准。研究的分层因素包括组织学分期、绝经状态、是否接受(新)辅助化疗及地区。

2.3 干预措施

将患者按 1:1 的比例随机分组,分别接受瑞波西利(400 mg 口服,1 次/d,连续给药 21 d 后停药 7 d,28 d 为 1 个周期,共治疗 36 个月)联合 NSAI(来曲唑 2.5 mg 口服,1 次/d,或阿那曲唑 1 mg 口服,1 次/d,治疗时间≥60 个月)治疗和 NSAI 单独治疗。预计在完成 36 个月瑞波西利治疗后,瑞波西利+NSAI 组患者将继续接受 NSAI 治疗,并被视为在此期间接受试验治疗;60 个月后是否继续接受 NSAI 治疗由主治医师决定,且不再视为试验治疗的一部分。两组中的男性和绝经前女性患者均接受戈舍瑞林(3.6 mg 皮下注射,每 28 d 注射 1 次)以抑制性腺功能(图 1)。

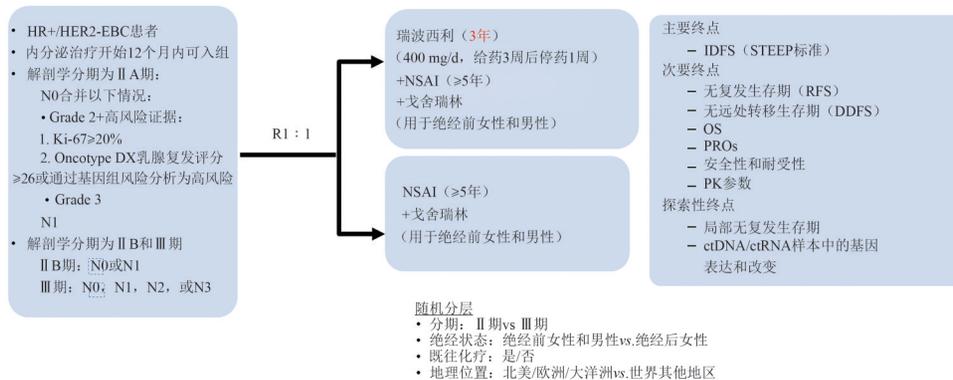


图1 NATALEE 研究的随机分层方案设计

Fig. 1 Random stratification scheme design of NATALEE study

2.4 评价指标

该研究的主要终点是根据疗效终点标准的标准化定义(standardized definitions for efficacy end points,STEEP)标准评估的iDFS;次要终点包括无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)、无远处转移生存期(distant disease-free survival, DDFS)、OS、患者报告结局(patient-reported outcome, PRO)、安全性、耐受性及药代动力学;探索性终点为局部无复发生存期(local recurrence-free survival, LRFS)和循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)/ctRNA样本中的基因表达情况。

3 主要结果

3.1 疗效

2019年1月10日至2021年4月20日,研究共纳入 5 101 例患者,按 1:1 的比例随机分配至瑞波西利联合 NSAI 治疗组(2 549 例)和 NSAI 单独治疗组(2 552 例)。两组患者在人口统计学特征和基线临床特征方面均表现出良好的均衡性。

本次《新英格兰杂志》发布的主要结果为截至 2023 年 1 月 11 日的第二次中期分析结果。中位随访时间 27.7 个月,瑞波西利联合 NSAI 治疗发生浸润性疾病、复发或死亡的风险较 NSAI 单独治疗降低了

25.2%，瑞波西利联合 NSAI 治疗组 iDFS 率为 90.4%，较 NSAI 单独治疗组提高了 3.3% ($P=0.003$)。

最终的分析结果发布于 2023 年圣安东尼奥乳腺癌研讨会 (San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS)^[8]上，截至 2023 年 7 月 21 日，共 1 091 例 (42.8%) 患者完成 3 年瑞波西利治疗，905 例 (35.5%) 提前停药，498 例 (19.5%) 因不良事件 (adverse event, AE) 而停药。iDFS 的中位随访时间为 33.3 个月，比第二次中期疗效分析长 5.6 个月。Kaplan-Meier 分析结果显示，瑞波西利联合 NSAI 治疗 3 年后 iDFS 率为 90.7%，而 NSAI 单独治疗为 87.6% [侵袭性疾病、复发或死亡的风险比 (hazard ratio, HR) 为 0.749, 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为 0.628~0.892]，瑞波西利联合 NSAI 治疗组 3 年 iDFS 绝对获益为 3.1%，曲

线尾部较 II A 期分析进一步分开。与 NSAI 单独治疗组相比，瑞波西利联合 NSAI 治疗组的患者浸润性疾病复发风险降低了 25.1%。瑞波西利联合 NSAI 的疗效具有显著的临床优势，双侧 P 值为 0.006，超过了预设的终止界限 (P 值阈值为 0.025 6)。

2024 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会公布了 NATALEE 研究 4 年的随访结果^[9]，截至 2024 年 4 月 29 日，中位随访 44.2 个月后，所有患者均已停止瑞波西利治疗，其中 62.8% 的患者完成了 3 年瑞波西利治疗；意向治疗 (intention-to-treat, ITT) 人群中，瑞波西利联合 NSAI 治疗组 4 年 iDFS 绝对获益为 4.9% (88.5% vs. 83.6%， $HR=0.715$, $P<0.0001$) (图 2)。

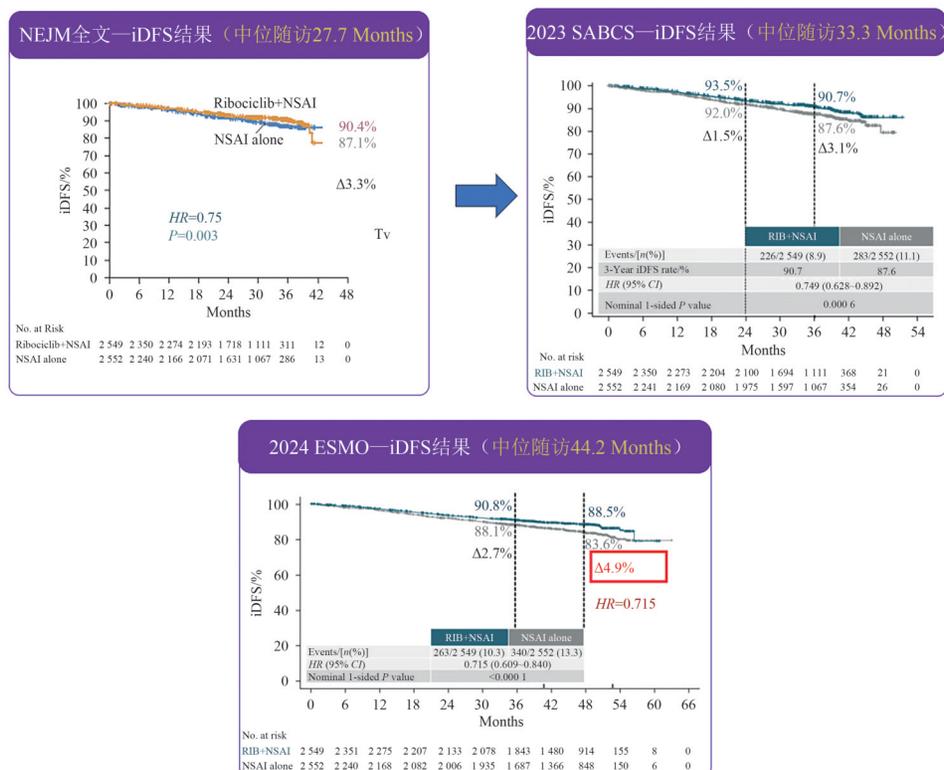


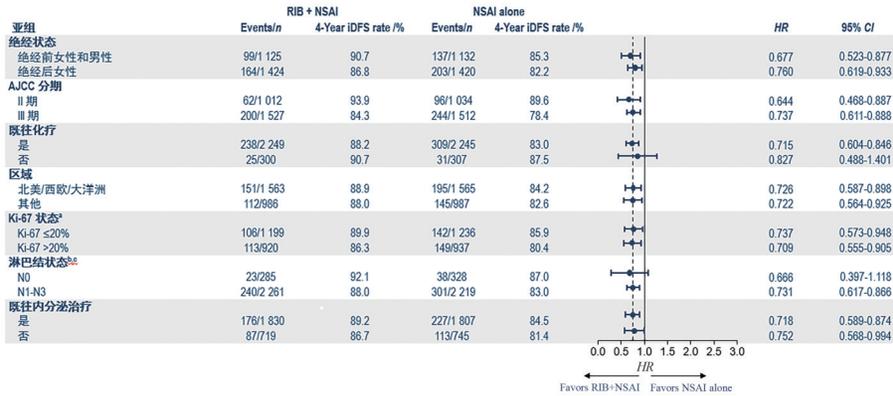
图 2 无浸润性疾病生存期的 Kaplan-Meier 分析

Fig. 2 Kaplan-Meier estimates of invasive disease-free survival

该研究中各亚组患者均获益一致。在 II 期患者中，瑞波西利联合 NSAI 治疗组 iDFS 率绝对获益为 4.3%；而在 III 期患者中，瑞波西利联合 NSAI 治疗组 iDFS 率绝对获益为 5.9% (图 3)；在 N0 期患者中，瑞波西利联合 NSAI 治疗组 iDFS 率绝对获益为 5.1%；在 N1~N3 期患者中，瑞波西利联合 NSAI 治疗组 iDFS 率绝对获益为 5.0%。

次要疗效终点 DDFS 及 OS 也显示出瑞波西利的持续获益。瑞波西利联合 NSAI 治疗组 3 年 DDFS 率为 92.9%，而 NSAI 单独治疗组 DDFS 率为 90.2% ($HR=0.749$, 95% CI : 0.62~0.90)，4 年的 DDFS 的 $HR=0.715$ (图 4)。

在中位随访 33.3 个月时，相较于 NSAI 单独治疗组，瑞波西利联合 NSAI 治疗组死亡风险降低了



注：a 表示来自档案肿瘤组织；b 表示根据 AJCC 分期对节点状态进行分类；c 表示淋巴结状态是根据每个手术标本或诊断时得出的最差分期。

Note: a indicates from archival tumor tissue; b represents the classification of node status according to AJCC staging; c indicates that the nodal status was the worst stage based on each surgical specimen or at diagnosis.

图 3 预设亚组的无浸润性疾病生存期

Fig. 3 Invasive disease-free survival across subgroups

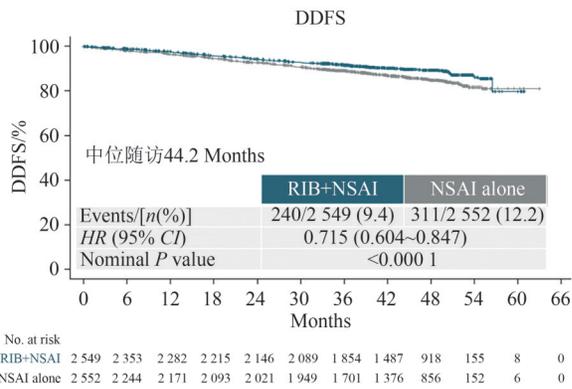


图 4 无远处转移生存期

Fig. 4 Distant disease-free survival

10.8% ($HR=0.892$), 随着随访时间的延长, 至中位随访 44.3 个月时, 瑞波西利联合 NSAI 治疗组死亡风险进一步降低至 17.3% ($HR=0.827$, $P=0.076 6$), OS 已显示出一定的获益趋势, 但仍需通过更长时间的随访进一步验证其 OS 获益的显著性和稳定性 (图 5)。

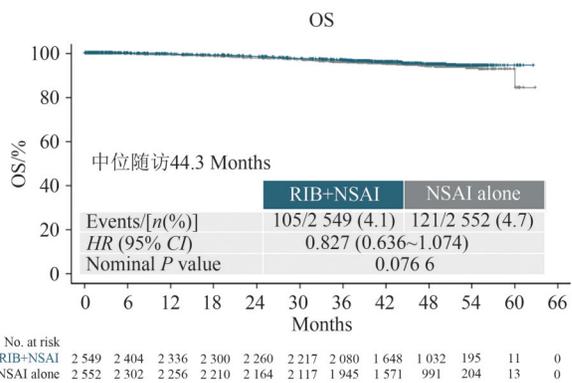


图 5 总生存期

Fig. 5 Overall survival

3.2 安全性及持续时间

截至 2024 年 4 月 29 日, 1 601 例 (62.8%) 患者完成 36 个月的瑞波西利治疗, 1 752 例 (69.4%) 患者接受瑞波西利治疗超过 24 个月。瑞波西利联合 NSAI 治疗组有 1 794 例 (70.4%) 患者继续接受 NSAI 治疗。

在接受瑞波西利治疗的女性患者中, 大多数 AE 为无症状的实验室检查异常 (表 1)。最常见的任何

表 1 不良反应分析 (%)

Tab. 1 Adverse events analysis (%)

AE	RIB+NSAI 组 (n=2 526)		NSAI 组 (n=2 441)	
	所有 级别	3 级及 以上	所有 级别	3 级及 以上
骨髓抑制				
中性粒细胞减少	62.8	44.4	4.5	0.9
发热性中性粒细胞减少	0.3	0.3	0	0
肝脏相关 AE	26.7	8.6	11.4	1.7
心脏毒性				
QT 间期延长	5.4	1.0	1.6	0.7
ECG QT 延长	4.4	0.2	0.8	<0.1
间质性肺炎	1.6	0	0.9	0.1
其他临床相关 AE				
关节痛	38.8	1.0	44.4	1.3
恶心	23.5	0.2	7.9	<0.1
头疼	22.9	0.4	17.2	0.2
疲乏	22.8	0.8	13.5	0.2
腹泻	14.6	0.6	5.5	0.1
VTE	1.1	0.6	0.5	0.3

注: ECG 为心电图; VTE 为静脉血栓栓塞。

Note: ECG was for electrocardiogram; VTE was for venous thromboembolism.

级别 AE 是中粒细胞减少症(瑞波西利联合 NSAI 治疗组发生率为 62.8%,NSAI 单独治疗组为 4.5%)、关节痛(瑞波西利联合 NSAI 治疗组发生率为 38.8%,NSAI 单独治疗组为 44.4%)及肝脏相关事件(瑞波西利联合 NSAI 治疗组发生率为 26.7%,NSAI 单独治疗组为 11.4%)。最常见的 3 级及以上 AE 是中粒细胞减少症(瑞波西利联合 NSAI 治疗组发生率为 44.4%,NSAI 单独治疗组为 0.9%)。

大多数导致瑞波西利停药的 AE 发生在治疗早期,停药的中位时间为 4 个月。截至数据截止日期,AE 导致的停药率(20.0%)保持稳定,较上一截止日期增加<1.0%。肝脏相关 AE 主要为丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)/天冬氨酸转氨酶(aspar-

tate transaminase, AST)升高,未观察到胆红素升高。

22.8% 患者因 AE 进行了瑞波西利的剂量调整,最常见的原因是中粒细胞减少(8.5%)和中粒细胞计数减少(5.6%),剂量调整的中位时间为 3.15 个月,瑞波西利中位相对剂量强度(relative dose intensity, RDI)为 94%。19.7% 的患者因 AE 终止治疗,最常见的原因 ALT 和 AST 升高,中位终止治疗时间为 4.17 个月。总体而言,AE 导致的剂量调整和终止治疗均发生在瑞波西利联合 NSAI 治疗的早期阶段,可通过定期实验室检查进行监测,并通过剂量调整对常见 AE 进行有效管理。此外,Landmark 疗效分析结果显示,与未降低剂量的人群相比,剂量降低并未影响患者的疗效(图 6)^[10]。



注:a表示剂量调整时间,采用随机化计算。

Note: a represents the time of dose adjustment and it was calculated using randomization.

图 6 瑞波西利剂量调整与 iDFS 的相关性

Fig. 6 The correlation between ribociclib dose adjustment and iDFS

3.3 患者报告结局

NATALEE 研究中与健康相关生活质量的分析结果^[11]显示,随着时间的延长,两组患者在身体功能、整体健康状况、社会功能方面的评分均保持稳定,且组间差异无统计学意义。瑞波西利早期强化治疗对患者的身体状况与社会功能影响较小,不仅有助于患者实现疾病治愈的目标,同时也有利于其社会功能的恢复,从而帮助患者获得更好的生活质量。

4 结论

NATALEE 研究显示,在广泛的、有复发风险的 HR+/HER2- 早期乳腺癌患者中,瑞波西利联合 NSAI 治疗 3 年较 NSAI 单独治疗可显著降低复发风险,改善 iDFS,且总体安全性良好,相关不良反应可管可控,并可维持患者的生活质量。

5 研究解析

自 2023 年 NATALEE 研究结果发布以来,瑞波西利成为第二个在早期乳腺癌辅助治疗领域取得阳性结果的 CDK4/6 抑制剂,打破了临床医师对阿贝西利在辅助强化治疗中“孤证不立”的疑虑,进一步巩固了 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2- 早期乳腺癌中的治疗地位。近两年,包括 ASCO、ESMO、SABCS 等多个国际乳腺癌大会持续公布了 NATALEE 研究的主要研究结果和亚组分析数据,其第二次中期分析结果于 2024 年发表于《新英格兰杂志》。瑞波西利成为乳腺癌领域唯一一个 5 次荣登《新英格兰杂志》的药物。下文将在循证基础上结合临床实践,从 4 个方面对 NATALEE 研究进行进一步解析。

5.1 入组人群

NATALEE 研究纳入了广泛的 II、III 期

HR+/HER2-乳腺癌人群,淋巴结阳性患者均可入组;对于淋巴结阴性患者,研究纳入了T2N0期(G3或G2伴Ki-67 \geq 20%或存在基因组高风险)和T3~T4N0期患者;该研究几乎覆盖了所有II A~III C期患者,其中II A、II B期患者占比均约20%。相比之下,MonarchE研究入组标准为患者病理阳性腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN) \geq 4个,或阳性腋窝淋巴结1~3个且至少具有以下一种高风险特征:原发肿瘤直径 \geq 5 cm、G3或Ki-67 \geq 20%。MonarchE研究中未纳入N0期患者,且II期患者相对较少,其中II A期、II B期分别占比约12%、14%。由此可见,NATALEE研究纳入了MonarchE研究未涵盖的N0期和N1期患者人群。在NATALEE研究中,N0期患者占比为13%(pN0期占28%),且II期患者占比(40%)显著高于MonarchE研究。因此,NATALEE研究的入组人群更贴近真实世界情况,有助于简化II期和III期乳腺癌患者的治疗决策。此外,NATALEE研究中内分泌治疗的窗口期 \leq 12个月,显著长于MonarchE研究的12周。

5.2 辅助强化时间和剂量

NATALEE是同类研究中唯一一项治疗时长达3年的研究,旨在全面覆盖HR+/HER2-早期乳腺癌的复发高峰时段。瑞波西利3年辅助强化治疗可有效延长细胞周期阻滞时间,促使更多肿瘤细胞进入不可逆的衰老状态,从而显著降低复发风险。NATALEE研究设计的一个关键特点是使用较低剂量的瑞波西利(400 mg/d),并显示出良好的疗效和依从性。MonarchE研究中不良反应导致的剂量减少率达42%,而NATALEE研究为21%,相对更低。

5.3 联合内分泌治疗策略

芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)在早期乳腺癌复发风险增加的患者中显示出优越疗效:SOFT(卵巢功能抑制试验)、TEXT(他莫昔芬和依西美坦试验)和BIG1-98(国际乳腺研究组)研究结果均证实AI的疗效优于他莫昔芬。中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南推荐高危患者优先使用AI作为首选内分泌治疗药物。MonarchE研究允许高危患者使用NSAI和他莫昔芬(约30%),NATALEE研究中所有高危患者均使用NSAI,而MonarchE研究中他莫昔芬组与NSAI组的iDFS获益存在显著差异,以随访27.1个月为例,他莫昔芬组HR为0.537,而NSAI组为0.760,ITT人群HR为0.70^[12]。此外,NATALEE研究中的所有绝经前女性

除接受NSAI外,还联合了卵巢功能抑制治疗,而MonarchE研究中仅48%的患者接受了此类治疗。MonarchE研究中,接受他莫昔芬治疗的绝经前患者静脉血栓栓塞发生率高于接受NSAI治疗的患者。值得注意的是,中国人群因缺少CYP2D6酶,可能导致他莫昔芬疗效不佳。

5.4 复发风险

早期乳腺癌复发风险需要综合考量多种因素,如肿瘤大小、淋巴结数目、年龄、组织学分级、Ki-67 \geq 20%和ER/PR表达。既往认为,淋巴结阴性患者预后良好,但在早期乳腺癌试验协作组(early breast cancer trialists' collaborative group, EBCTCG)Meta分析^[13]中,N0期患者即使完成标准的5年辅助内分泌治疗,20年远处复发风险仍高达22%,死亡风险高达15%;对于T2N0期患者,20年复发率高达35%,与T1N1~3期复发风险(37%)相近。TAILORx研究的12年随访结果^[14]显示,N0期患者复发评分 \geq 26分,即使接受标准化疗和内分泌治疗,12年iDFS率也仅为65.9%,而远处转移风险高达19.1%。在真实世界中,乳腺癌的复发风险可能更高。德国一项前瞻性、多中心、IV期PreFace真实世界研究^[15]显示,对于HR+/HER2-绝经后早期乳腺癌患者,即使接受来曲唑辅助治疗5年,符合NATALEE研究中T2N0(II A)期伴G3标准的患者5年DFS为85%。来自美国的数据显示,HR+/HER2-早期乳腺癌患者即便接受10年标准化疗 \pm 内分泌治疗,II~III期患者7年iDFS率为78.6%,而符合NATALEE研究标准的N0期高危患者,其7年iDFS率仅为74.3%^[16]。因此,HR+/HER2-N0期高危人群的复发风险不容小觑,而NATALEE研究为更多患者提供了新的治疗选择。

6 总结与展望

NATALEE研究表明,瑞波西利联合NSAI可显著改善HR+/HER2-早期乳腺癌的iDFS,降低复发风险,为更广泛的患者带来新的希望。早期治疗是大多数乳腺癌患者实现“治愈”的唯一机会,结合现有证据可以更好地指导临床,帮助更多早期乳腺癌患者。同时,临床实践也面临新的问题和挑战,如哪些人群需要使用CDK4/6抑制剂进行辅助强化治疗,随着辅助治疗阶段CDK4/6抑制剂的广泛使用,后续复发转移的治疗策略如何优化等,期待更多随访数据和探索性研究结果的发布,以更好地指导临

床实践。

参考文献

- [1] HORTOBAGYI G N, STEMMER S M, BURRIS H A, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1738-1748. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.
- [2] SLAMON D J, 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]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24): 2465-2472. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
- [3] TRIPATHY D, IM S A, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 904-915. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
- [4] LOIBL S, MARMÉ F, MARTIN M, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer—the penelope-B trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(14): 1518-1530. DOI: 10.1200/JCO.20.03639.
- [5] MAYER E L, DUECK A C, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 212-222. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30642-2.
- [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 [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(1): 77-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5.
- [7] SLAMON D, LIPATOV O, NOWECKI Z, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(12): 1080-1091. DOI: 10.1056/NEJMoa2305488.
- [8] GABRIEL N H, LACKO A, SOHN J, et al. Ribociclib + non-steroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2-early breast cancer: final invasive disease-free survival analysis from the NATALEE trial [C]. San Antonio: SABCS, 2023.
- [9] PETER A F, DANIL S, DENISE A Y, et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR+/HER2-early breast cancer: 4-year outcomes from the NATALEE trial [C]. Barcelona: ESMO, 2024.
- [10] CARLOS H B, NADIA H, GABRIEL H, et al. NATALEE update: safety and treatment duration of ribociclib+nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR+/HER2-early breast cancer [C]. Munich: ESMO BC, 2024.
- [11] PETER A F, DENNIS S, ZBIGNIEW N, et al. Health-related quality of life in the phase 3 NATALEE study of adjuvant ribociclib plus a NSAI vs. NSAI alone in patients with HR+/HER2-early breast cancer [C]. Madrid: ESMO PLENARY, 2023.
- [12] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Assessment report: Verzenios [EB/OL]. (2022-05-31) [2024-08-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- [13] PAN H, GRAY R, BRAYBROOKE J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19): 1836-1846. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830.
- [14] JOSEPH A S, ROBERT J G, DELLA F M, et al. Trial assigning individualized options for treatment (TAILORx): an update including 12-year event rates [C]. San Antonio: SABCS, 2022.
- [15] FASCHING P A, HACK C C, NABIEVA N, et al. Prognostic impact of selection criteria of current adjuvant endocrine therapy trials NATALEE and monarchE in postmenopausal HR-pos/HER2neg breast cancer patients treated with upfront letrozole [J]. *Eur J Cancer*, 2024, 209: 114239. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114239.
- [16] PEDRAM R, MEHNAJ A, ASHLEY R, et al. Real-world (RW) risk of recurrence among patients (pts) diagnosed with stage II - III HR+/HER2-early breast cancer (EBC) treated with endocrine therapy (ET) in the US [C]. Chicago: ASCO, 2024.

校稿:李征 于静

本文引用格式: 刘莉萍, 欧阳取长. 瑞波西利联合非甾体芳香化酶抑制剂辅助治疗 HR+/HER2-早期乳腺癌: III 期 NATALEE 研究解析[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(6): 679-685. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.05.

Cite this article as: LIU Liping, OUYANG Quchang. Ribociclib plus non-steroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in HR+/HER2-early breast cancer: interpretation of the phase III NATALEE study [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 679-685. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.05.