

Адьювантная и неоадьювантная терапия ER+ / HER2– рака молочной железы

В. Ф. Семиглазов, М. А. Джелялова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Уже на ранней стадии рак молочной железы (PMЖ) является гетерогенным заболеванием, поэтому оптимальное лечение зависит от патоморфологических характеристик опухоли. Подавляющее большинство (80%) опухолей молочной железы классифицируются как эстроген-рецептор-позитивные (ER+) с разной степенью экспрессии ER. Польза эндокринотерапии невелика при низком ER окрашивании (1–10%), встречающемся менее чем у 2% всех случаев ER+ PMЖ. Генетические анализы ценны для включения адьювантной химиотерапии до эндокринотерапии при ER+ / HER2– PMЖ pN0–pN1c с наличием не более трех метастатических лимфоузлов. Но такие тесты пока не общедоступны. В практической работе при планировании адьювантной и неоадьювантной терапии пациентов с ER+ / HER2– PMЖ сохраняет значение патоморфологическая оценка экспрессии ER, PR, Ki-67, а также степени злокачественности (G). Применение препаратов для преодоления резистентности к эндокринотерапии: ингибиторы PI3-киназы (тазелисиб), ингибиторы CDK 4/6 (палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб), ингибиторы mTOR (эверолимус) позволяет усилить эффект неоадьювантной и адьювантной эндокринотерапии ER+ / HER2– рака молочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, рецепторы ER, PR, Ki-67, ингибиторы CDK 4/6, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы mTOR.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adjuvant and neoadjuvant therapy of ER+ / HER2– breast cancer

V. F. Semiglazov, M. A. Dzhelialova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Even early-stage breast cancer is a heterogeneous disease, so the optimal treatment depends on the pathological characteristics of the tumor. The vast majority of breast tumors (80%) are classified as estrogen receptor positive (ER+) with varying degrees of ER expression. The benefit of endocrine therapy is small with low ER staining (1–10%), occurring in less than 2% of all cases of ER+ breast cancer. Genetic analyzes are valuable for administration of adjuvant chemotherapy prior to endocrine therapy in ER+ / HER2– pN0–pN1c breast cancer. But such tests are not yet widely available. In practical work, when planning adjuvant and neoadjuvant therapy for patients with ER+ / HER2– breast cancer, pathological assessment of the expression of ER, PR, Ki-67, as well as the tumor grade (G) remains important. The use of drugs to overcome resistance to endocrine therapy: PI3-kinase inhibitors (taselisib), CDK 4/6 inhibitors (palbociclib, abemaciclib, ribociclib), mTOR inhibitors (everolimus) can enhance the effect of neoadjuvant and adjuvant endocrine therapy.

KEY WORDS: breast cancer, ER, PR, Ki-67 receptors, CDK 4/6 inhibitors, PI3 kinase inhibitors, mTOR inhibitors.

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

Введение

В клинической практике ранние стадии рака молочной железы (PMЖ) подразделяются на подгруппы на основе экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и HER2. Опухоли классифицируются как ER- и (или) PR-позитивные, HER2-позитивные и трижды негативные (ТНPMЖ). Примерно половина HER-позитивных опухолей являются также ER-позитивными. Подразделение на эти категории влияет на выбор системного лечения. Большинство пациентов с ER-позитивными опухолями являются кандидатами для адьювантной эндокринотерапии.

Исторически сложившееся пороговое значение в 1% экспрессии эстрогеновых рецепторов для обоснования назначения эндокринотерапии остается спорным. Различные исследования свидетельствуют о том, что опухоли с экспрессией эстрогеновых рецепторов от 1 до 9% при иммуногистохимическом исследовании, составляющие менее 2% всех ER-позитивных случаев PMЖ, обладают менее благоприятным прогнозом, чем ER-позитивные опухоли с экспрессией более 10%, а ответ на неоадьювантную химиотерапию у них почти такой же, как при ТНPMЖ [1].

Однако другие крупные ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что отдаленные результаты лечения опухолей с экспрессией ER от 1 до 9% оказались промежуточными между истинно ER-негативными и ER-позитивными случаями PMЖ с экспрессией более 10% [2]. Мнения экспертов панели St Gallen 2021 разделились поровну в вопросе об оптимальном пороговом значении экспрессии рецепторов эстрогена для назначения эндокринотерапии. Определение гистологической степени злокачественности (grade), пролиферации (индекс Ki-67) и мультигенных сигнатур характеризуют гетерогенность ER-позитивных случаев раннего PMЖ и используются в качестве прогностических маркеров риска рецидива. ER-позитивный PMЖ иногда классифицируется как «люминальный А-подтип» (высокая степень дифференцировки – G1, меньшее значение Ki-67, высокий уровень экспрессии ER/PR) или «люминальный В-подтип» (низкая степень дифференцировки – G3, высокий показатель Ki-67 [выше 30%], низкий уровень экспрессии ER/PR), которые имеют определенную тенденцию к корреляции с геномными факторами риска. По-прежнему сохраняют

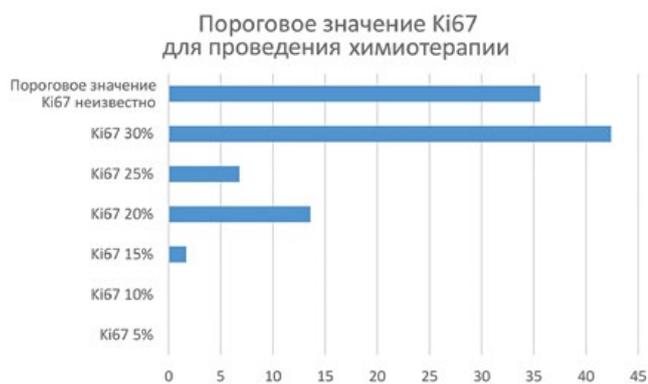


Рисунок 1. Пороговые значения Ki-67 для проведения адъювантной химиотерапии при ER-позитивном / HER2-негативном раке молочной железы с N0 (числа представляют собой процент экспертов St. Gallen, одобряющих уровень Ki-67).

ся разногласия о точных пороговых значениях индекса Ki-67, которые определяют необходимость назначения химиотерапии или отказ от ее использования. В основном панель поддерживает недавние рекомендации рабочей группы по Ki-67, полагающей, что пациенты с индексом Ki-67 ниже 5% не нуждаются в назначении адъювантной химиотерапии, в то время как пациенты с опухолью с индексом Ki-67 более 30% нуждаются в химиотерапии [3]. Однако проблема заключается в том, что большинство ранних ER-позитивных случаев РМЖ попадает в серую зону между этими двумя крайними значениями. Проведя опрос, панель экспертов St. Gallen 2021 не смогла согласовать пороговое значение Ki-67 между 10 и 25% для рекомендации адъювантной химиотерапии при ER+ HER2-раке молочной железы. Большая часть экспертов полагают, что такое пороговое значение просто неизвестно (рис. 1).

Адъювантная эндокринотерапия

Панель экспертов St Gallen 2021 поддерживает применение тамоксифена или ингибиторов ароматазы в течение 5 лет для ER-позитивного рака молочной железы I стадии. При N+-опухолях панель экспертов рекомендует продлить время лечения до 10 лет. Для женщин в пременопаузе с РМЖ высокого риска, которые первоначально получали тамоксифен в комбинации с овариальной супрессией в течение 5 лет, панель экспертов поддерживает расширенную терапию с продолжением применения тамоксифена или ингибиторов ароматазы (если женщина достигла менопаузы или в комбинации с овариальной супрессией). Многие эксперты признают, что у женщин с РМЖ среднего риска эффект от продления лечения более 7,5–8,0 года может быть ничтожно мал. Панель экспертов проголосовала против использования молекулярной диагностики для решения о необходимости продления адъювантной эндокринотерапии.

В связи с тем, что увеличение периода наблюдения за результатами исследований SOFT и TEXT продемонстрировало сохраняющуюся пользу от применения овариальной супрессии в группе пременопаузальных женщин с ER-позитивным РМЖ, панель-2021 склоняется к тому, чтобы рекомендовать овариальную супрессию молодым

пациенткам (табл. 1), при этом отмечая важность участия пациенток в этом выборе в связи с тем, что овариальная супрессия может вызывать значительные побочные эффекты [4]. Панель экспертов поддерживает применение овариальной супрессии при РМЖ II стадии и более, особенно в группе женщин моложе 40 лет, при опухолях высокой степени злокачественности, высоком индексе Ki-67, высоком риске согласно геномным сигнатурам. При этом многие эксперты считают необходимым использование овариальной супрессии даже при РМЖ T1cN0 с теми же прогностическими характеристиками. У пременопаузальных женщин, нуждающихся в адъювантной химиотерапии ER-позитивного РМЖ, панель экспертов также рекомендует применение овариальной супрессии.

В 2020 году были получены краткосрочные результаты трех рандомизированных испытаний адъювантного применения ингибиторов циклин-зависимых киназ 4 или 6 (CDK 4/6) в комбинации со стандартной эндокринотерапией у женщин с ER-позитивным РМЖ II или III стадии. Из них исследования PALLAS и PENELOPE-b не показали улучшения показателей безрецидивной выживаемости (DFS), тогда как в исследовании MONARCH-E применение абемациклиба привело к улучшению DFS при небольшом (2,5 года) периоде наблюдения [5–7]. На сегодняшний день нет никаких известных клинических или характеризующих опухоль факторов, объясняющих эти различия. Мнения панели экспертов разделились в вопросе, нужно ли рекомендовать применение абемациклиба в адъювантном режиме. Незначительное большинство экспертов поддержали применение абемациклиба при поражении четырех и более лимфоузлов, тогда как незначительное большинство проголосовало против применения абемациклиба при РМЖ II или III стадии. Исследование NATALE – четвертое адъювантное испытание ингибиторов CDK 4/6 (рибоциклиб) с более длительными (3 года) сроками лечения. Для объективной оценки результатов исследования необходим более длительный период наблюдения.

Неoadъювантная эндокринотерапия

Все больший интерес вызывает использование эндокринной неoadъювантной терапии для лечения эстроген-позитивных опухолей. Первые ранние исследования свидетельствуют о сходной частоте клинических ответов на фоне неoadъювантной эндокринной терапии и химиотерапии [8, 9], хотя при ER+ РМЖ не удастся достичь частоты pCR более 5–10% ни с помощью эндокринотерапии, ни с помощью химиотерапии [10]. Панель рекомендует использовать неoadъювантную эндокринотерапию у пациентов с опухолями с низким геномным риском и низкой степенью злокачественности. Таким образом, в качестве метода определения оптимальной тактики неoadъювантной терапии может выступать геномное исследование трепан-биоптатов опухоли. Эксперты также рекомендуют определять уровень Ki-67 исходно и на фоне проводимого лечения для оценки эффективности неoadъювантной эндокринотерапии, хотя практическая применимость этого в настоящее время остается неясной.

| Стадия | | Вид и продолжительность эндокринотерапии* | Овариальная супрессия | Химиотерапия | |
|------------|--------------------------------------|--|--|---|---|
| | | | | Пременопауза | Постменопауза |
| I стадия | T1ab | Ингибиторы ароматазы или тамоксифен, 5 лет | Нет | Нет | Нет |
| | T1c | Ингибиторы ароматазы или тамоксифен, 5 лет | Рассмотреть овариальную супрессию в комбинации с ингибиторами ароматазы / тамоксифеном для группы высокого риска, особенно у пациентов, нуждающихся в химиотерапии, моложе 40 лет, с опухолями высокой степени злокачественности или среднего геномного риска (риск рецидива 16–25 баллов) | Рассмотреть для опухолей с благоприятными биологическими характеристиками, если не используете подавление функции яичников*** Да, для менее благоприятных опухолей | Нет, при благоприятных характеристиках опухоли*** Да, при менее благоприятных опухолях |
| II стадия | N0 (отсутствие поражения лимфоузлов) | Рассмотреть продленную терапию**, особенно после 5 лет тамоксифена | Овариальная супрессия и ингибиторы ароматазы / тамоксифен для группы высокого риска, особенно при необходимости применения химиотерапии, возрасте до 40 лет, высокой степени злокачественности или среднего геномного риска (риск рецидива 16–25 баллов) | Рассмотреть для опухолей с благоприятными характеристиками, если не используете подавление функции яичников*** Да, для менее благоприятных опухолей | Нет, при благоприятных характеристиках опухоли*** Да, при менее благоприятных опухолях |
| | N1 (1–3 пораженных лимфоузлов) | Продленная терапия** | Овариальная супрессия и ингибиторы ароматазы / тамоксифен | Рассмотреть при опухолях с благоприятными характеристиками*** Да, при менее благоприятных характеристиках | Нет, для опухолей с благоприятными характеристиками Да, для менее благоприятных опухолей |
| III стадия | | Продленная терапия** | Овариальная супрессия и ингибиторы ароматазы / тамоксифен | Да | Да |

Примечание: * – исторически панель Сан-Галлен поддерживает применение ингибиторов ароматазы в группе опухолей высокого риска согласно стадии по T и N, степени злокачественности и индексу Ki-67; ** – продленная терапия подразумевает 10 лет лечения, несмотря на то что некоторые исследования показывают, что 10 лет могут не принести пользы, превышающей ту, которая наблюдается при 7,5–8,0-летней эндокринотерапии; *** – стратификация риска:

- благоприятные характеристики: низкая или промежуточная степень злокачественности, низкий Ki-67 и (или) низкий риск согласно геномным сигнатурам (например, риск рецидива ≤ 25 [при вовлечении лимфоузлов] или 16–25 [при отсутствии вовлечения лимфоузлов] или низкий риск по MammaPrint);
- менее благоприятные характеристики: промежуточная или высокая степень злокачественности, высокий Ki-67 и (или) высокий риск согласно геномным сигнатурам (например, риск рецидива выше 25 или высокий согласно MammaPrint);
- панель экспертов рекомендует применение антрациклинов и таксанов в адъювантном лечении III стадии ER-положительных опухолей; при I или II стадии панель экспертов разделилась между таксаносодержащей химиотерапией (например, TC, 44%), антрациклинсодержащими режимами (например, AC, 14%) и антрациклин-таксаносодержащей химиотерапией (42%).

Учитывая, что почти у 90% постменопаузальных пациентов с ER+ / HER2 – РМЖ, получавших неоадъювантную эндокринотерапию в течение 3–8 месяцев, определяется резидуальная опухоль в молочной железе или в региональных лимфатических узлах, в последние годы предпринят ряд испытаний различных ингибиторов, направленных на преодоление резистентности к эндокринотерапии (табл. 2). В исследовании LORELLI оценивается ингибитор PI3-киназы препарат таселисиб в комбинации с ингибиторами ароматазы. В нескольких испытаниях исследуется эффективность ингибиторов CDK 4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы – Neopal, PALLET, Neo-MONARCH [11–13], ингибиторами mTOR – эверолимусом [14].

Выбор адъювантной терапии часто определяется размером резидуальной опухоли после неоадъювантного лечения. Пациенты, достигающие pCR после стандартной неоадъювантной терапии, должны продолжать стандартную адъювантную эндокринотерапию. Большинство женщин с ER-положительным раком с минимальной резидуальной опухолью (урТИНО) должны получать адъювантную эндокринотерапию. Пациенты с большими резидуальными опухолями после неоадъювантной эндокринотерапии (опухоль более

5 см, метастатические резидуальные лимфоузлы), с неблагоприятными биологическими характеристиками опухоли (высокая степень злокачественности, высокий геномный риск) должны получать адъювантную химиотерапию.

Показания к адъювантной химиотерапии ER-положительного РМЖ

Использование геномных сигнатур способствовало индивидуализации лечения и возможности принятия биологически обоснованных решений о целесообразности

Таблица 2
Недавние исследования II фазы, в которых исследуются таргетные методы лечения в условиях неоадъювантной терапии для преодоления эндокринной резистентности

| Ингибиторы PI3K | Ингибиторы ароматазы ± таселисиб | LORELLI |
|--------------------|--|-------------------|
| Ингибиторы CDK 4/6 | Ингибитор ароматазы ± палбоциклиб | NeoPalAna, PALLET |
| | Ингибитор ароматазы ± абемациклиб | Neo-MONARCH |
| | Ингибитор ароматазы ± рибоциклиб против химиотерапии | CORALEEN |

1. Тамоксифен: 22,45%.
 2. Овариальная супрессия + тамоксифен и (или) ингибиторы ароматазы: 53,06%.
 3. Химиотерапия и эндокринная терапия: 24,49%.
- Воздержались: 8.

Пременопауза N0, RS 16-25

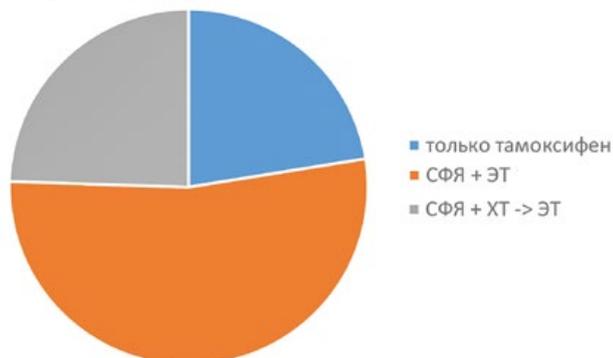


Рисунок 2. Рекомендованное экспертами (St Gallen, 2021) адъювантное лечение пременопаузальных пациентов с ER+ / HER2- РМЖ N0 и шкалой риска по Oncotype DX 16–25 или других геномных сигнатур более низкого риска.

Примечание: СФЯ – супрессия функции яичников; ЭТ – эндокринотерапия; ХТ – химиотерапия.

использования химиотерапии в дополнение к эндокринотерапии для женщин с ER-позитивным HER2-негативным ранним РМЖ. Продолжающийся анализ исследований TAILORx, RxPONDER, MINDACT и схожих исследований, в которых решение о химиотерапии основывалось на данных геномного анализа, явно повлияло на рекомендации панели экспертов об адъювантной химиотерапии ER-позитивного РМЖ [15–17]. Основываясь на эти исследования, панель проголосовала против рутинного использования адъювантной химиотерапии у постменопаузальных женщин с РМЖ I или II (1–3 метастатических лимфоузла) стадий, который, по данным геномных сигнатур, относится к более низкому риску (риск рецидива \leq 25 или низкий риск по другим сигнатурам), *таблица 1*.

Сигнатуры генной экспрессии не являются повсеместно доступными, и поэтому оценка индекса Ki-67 служит суррогатным маркером определения степени пролиферации и биологического риска для многих пациентов, особенно в сочетании с такими полуколичественными показателями, как степень злокачественности, ER, PR и HER2. Учитывая высокий уровень доказательности для клинического применения, продемонстрированный при использовании геномных сигнатур при ER-позитивном РМЖ, и спорность в определении пограничных значений как самих ER, так и Ki-67, определение индекса Ki-67 остается необходимой, но менее доказанной стратегией определения роли адъювантной химиотерапии у женщин с ER-позитивным РМЖ. Панель экспертов убеждена в важности доступа пациентов по всему миру к важным и развивающимся методам молекулярного анализа для оптимального контроля за РМЖ и определения стратегий лечения.

Формулировка рекомендаций для пременопаузальных женщин ранних стадий и группы низкого риска, согласно геномным сигнатурам, является более затруд-

нительной, хотя подгрупповой анализ каждого из этих испытаний формально показал, что пременопаузальные женщины получают выигрыш от химиотерапии. Дилемма в понимании каждого из этих испытаний заключается в смешанном эффекте подавления функции яичников, вызванном химиотерапией, что является частым следствием адъювантной химиотерапии у женщин в пременопаузе и, как известно, снижает вероятность рецидива. Вопрос заключается в том, насколько снижение риска рецидива в группе пременопаузальных женщин с ER-позитивным РМЖ, получавших химиотерапию, зависит от ее цитотоксического эффекта, и насколько – от овариальной супрессии, вызванной химиотерапией. Анализ пользы от химиотерапии в подгрупповом анализе исследования TAILORx в разных возрастных группах пременопаузальных женщин (до 40, 40–45 и 45–50 лет) подтверждает эту гипотезу, так как предполагаемая ограниченность пользы химиотерапии в группе самых молодых женщин может быть объяснена неспособностью химиотерапии индуцировать преждевременную менопаузу. Другой косвенный аргумент исходит из знания того, что подавление функции яичников при прямом вмешательстве (с использованием аналогов ГН-РГ или овариэктомии) дает пользу, величина которой растет с увеличением клинического риска, что показано в STEPP-анализе исследований SOFT и TEXT [18]. Поэтому возможно, что применение более серьезных стратегий лечения, чем тамоксифен, таких как использование ингибиторов ароматазы в комбинации с овариальной супрессией, обеспечит выигрыш, схожий с эффектом химиотерапии.

Единственной возможностью завершить эти споры является проведение большого адъювантного исследования, полностью посвященного пременопаузальным пациенткам, для определения, добавляет ли адъювантная химиотерапия особую пользу к эффекту оптимальной эндокринотерапии при наличии благоприятных показателей сигнатур генной экспрессии. В отсутствие прямых ответов на этот вопрос, три четверти экспертов панели считают, что как минимум половина эффекта химиотерапии связана с вызываемой ею овариальной супрессией. Эти впечатления повлияли на рекомендации панели экспертов (*табл. 1*). У пременопаузальных женщин с N0 и 16–25 баллами риска рецидива (Oncotype DX или признакам низкого риска согласно другим геномным сигнатурам) три четверти панели экспертов проголосовало за использование эндокринотерапии, в том числе половина предпочитала использование овариальной супрессии, тогда как лишь четверть поддержала использование химиотерапии с одновременной или последующей эндокринотерапией (*рис. 2*). У пременопаузальных женщин с метастазами в 1–3 аксиллярных лимфоузлах и риском рецидива \leq 25 (Oncotype) или признаками низкого риска по другим геномным сигнатурам панель экспертов разделилась между рекомендацией овариальной супрессии плюс эндокринотерапии против рекомендации химиотерапии плюс эндокринотерапии (*рис. 3*).

1. Химиотерапия и пероральная эндокринная терапия: 30,19%.
2. Подавление функции яичников и пероральная эндокринная терапия: 16,98%.
3. Любой подход к лечению является разумным, но предпочтение отдается химиотерапии: 26,42%.
4. Любой подход к лечению является разумным, но предпочтение отдается эндокринной терапии: 26,42%.

Воздержались: 4.

Пременопауза, N1, RS ≤ 25

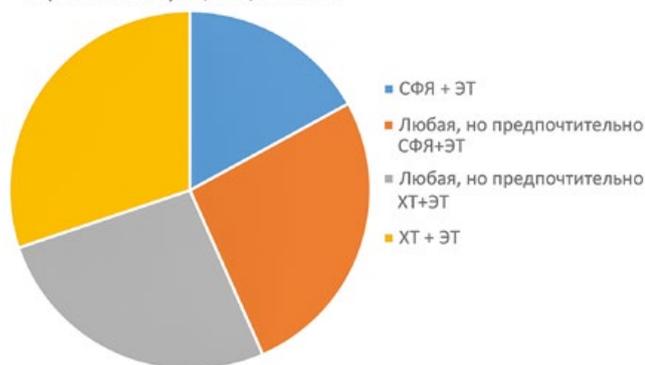


Рисунок 3. Рекомендуемое экспертами (St Gallen, 2021) адъювантное лечение пременопаузальных женщин с ER+ / HER- РМЖ с 1–3 метастатическими лимфоузлами и шкалой риска менее 25 или других геномных сигнатур низкого риска.

Пока нет убедительных данных, подтверждающих использование геномных сигнатур для определения роли адъювантной химиотерапии при ER-позитивном РМЖ III стадии. Историческим стандартом является применение адъювантной химиотерапии. Панель экспертов поддерживает назначение адъювантной химиотерапии при раке III стадии, включая дольковый РМЖ (табл. 1). Около половины экспертов высказали озабоченность относительно использования геномных сигнатур у пациентов с опухолями высокого риска, такими как pT3N1, или с метастатическим вовлечением более трех лимфоузлов, так как в данных группах пациентов использование химиотерапии рекомендуется независимо от данных геномного анализа (рис. 4, 5). Только в случае биологических характеристик очень низкого риска – Oncotype DX менее 11, низкой степени злокачественности (G1) с Ki-67 менее 10% – значительная часть панели полагает, что химиотерапия может быть опущена даже при III стадии ER-положительного РМЖ.

Панель экспертов отметила, что использование геномного тестирования не является повсеместно доступным для всех пациентов. По всему миру врачи часто используют высококачественное патоморфологическое исследование, основанное на степени злокачественности (G), уровне Ki-67 и количественных оценках ER и PR для деления опухолей на группы высокого и низкого риска. При этом в случае более низкого риска проводится эндокринотерапия без использования химиотерапии в связи с тем, что химиотерапия вряд ли будет иметь большое клиническое значение, особенно у постменопаузальных пациентов.

Заключение

Практически всем пациенткам с инвазивным раком молочной железы рекомендовано проведение адъювант-

1. Да: 96,43%.
2. Нет: 3,57%.

Воздержались: 1.

Рисунок 4. Независимо от опыта и результатов испытаний ADAPT, MINDACT, TAILORx и RxPONDER, включавших пациентов с ранним ER+ РМЖ, является ли предпочтительным лечение химиотерапией с эндокринотерапией, в отличие от одной эндокринотерапии, у постменопаузальных пациентов с III стадией ER+ РМЖ?

1. Да: 67,92%.
2. Нет: 32,08%.

Воздержались: 0.

Рисунок 5. Независимо от опыта и результатов испытаний ADAPT, MINDACT, TAILORx и RxPONDER, включавших пациентов с ранним ER+ РМЖ (T1–N0 или T1–N1 с поражением не более трех лимфоузлов), является ли предпочтительным лечение химиотерапией + эндокринотерапией, в отличие от одной эндокринотерапии, у пациентов с очень высокой стадией (N3 [10 и более метастатических лимфоузлов] или T3N2 ER+ / HER2– РМЖ)?

ной системной терапии. Порог для назначения лечения является очень низким даже в случае негативных лимфоузлов. Эксперты рекомендуют проведение адъювантной эндокринотерапии практически всем женщинам с эстроген-позитивными опухолями с наличием микроинвазивного компонента размером от 1 мм и больше для уменьшения риска метастазирования, рецидива и появления контралатеральной опухоли.

В последние несколько лет появляется все больше данных о пользе геномных тестов в качестве предикторов чувствительности опухоли к адъювантной терапии и лучших отдаленных результатов от ее применения при ранних стадиях ER+/HER2– ранних опухолей молочной железы. Использование таких сигнатур в клинической практике резко снизило частоту назначения химиотерапии при люминальных подтипах рака молочной железы без отрицательного влияния на отдаленные клинические результаты. В своем обсуждении панель экспертов отметила публикацию результатов многолетних проспективных исследований, основанных на таких тестах, включая новые данные об их использовании как в случае с негативными лимфоузлами (pN0), так и в случае с ограниченным метастатическим поражением лимфоузлов (от одного до трех). Рассмотрев окончательные данные проспективных исследований, эксперты отдали предпочтение тестированию геномного риска в подавляющем большинстве случаев, когда рассматривается вопрос о назначении адъювантной химиотерапии до эндокринотерапии у пациентов с ER+ / HER2– опухолями, при клинических cN0 и патоморфологических pN1 (но не при pN2 или более высоких стадиях, когда химиотерапия является стандартом лечения).

Сигнатуры генной экспрессии являются повсеместно доступными для всех онкологов или пациентов, и поэтому оценка индекса Ki-67 по необходимости служит суррогатным маркером для определения степени пролиферации и биологического риска для многих пациентов, особенно в сочетании с такими полуколичественными показателями, как степень злокачественности, ER, PR и HER2. Учитывая высокий уровень доказательности для клинического применения, продемонстрированный при использовании геномных сигнатур при ER-положительном РМЖ, и трудности в определении пограничных значений для лечения, определение индекса Ki-67 будет оставаться необходимым, но менее доказанным методом определе-

ния роли адъювантной химиотерапии в лечении многих женщин с ER-положительным РМЖ. Панель экспертов убеждена в важности доступа пациентов по всему миру к важным и развивающимся методам молекулярного анализа для оптимального контроля за РМЖ и определения стратегий лечения.

Выводы

1. Практически всем пациентам с инвазивным раком молочной железы рекомендовано проведение адъювантной системной терапии. Порог для назначения лечения является очень низким даже в случае негативных лимфоузлов. Эксперты рекомендуют проведение адъювантной эндокринотерапии женщинам с эстроген-рецептор-позитивными опухолями с наличием микроинвазивного компонента размером от 1 мм и более для уменьшения риска метастазирования, рецидива и появления контралатеральной опухоли.
2. Панель экспертов поддерживает применение тамоксифена или ингибиторов ароматазы в течение 5 лет для ER-позитивного РМЖ I стадии. При pN+–опухолях панель экспертов рекомендует продлить время лечения до 10 лет. Для женщин в менопаузе, которым проведена овариальная супрессия в комбинации с терапией тамоксифеном по поводу заболевания группы высокого риска в течение 5 лет, панель экспертов поддерживает продление терапии с продолжением применения тамоксифена или ингибиторов ароматазы (если женщина достигла менопаузы или в комбинации с овариальной супрессией).
3. Эксперты St Gallen 2021 рекомендовали тестирование геномного риска в случаях, когда рассматривается вопрос о назначении адъювантной химиотерапии до адъювантной эндокринотерапии у пациентов с ER+ / HER2– РМЖ при pN0 или pN1 (но не при pN2 и более высоких стадиях, когда химиотерапия является стандартом лечения).
4. Несмотря на спорность в определении пограничных значений ER и Ki-67, определение индекса Ki-67 в сочетании с оценкой гистологической злокачественности (G) и экспрессии ER, PR будет оставаться необходимой стратегией определения роли адъювантной химиотерапии у женщин с ER-позитивным РМЖ.

Список литературы / References

1. T Fujii, T Kogawa, W Dong, A A Sahin, S Moulder et al. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1; 28 (10): 2420–2428. DOI: 10.1093/annonc/mdx397.
2. Yi M., Huo L., Koenig K.B. et al. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1004–1011.
3. Nielsen T, Leung S, Rimm D, Dodson A et al. Assessment of Ki-67 in Breast Cancer: Updated Recommendations from the International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Dec 28; djaa201. DOI: 10.1093/jnci/djaa201.
4. Pagani O, Francis P, Fleming G, Walley B et al. Absolute Improvements in Freedom from Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 20; 38 (12): 1293–1303. DOI: 10.1200/JCO.18.01967.
5. Johnston S; Harbeck N; Hegg R; Toi M 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 Dec 1; 38 (34): 3987–3998. DOI: 10.1200/JCO.20.02514.
6. Loibl S; Marmé F; Martin M; Untch M et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer – The Penelope-B Trial. *Journal of Clinical Oncology* 39, No. 14 (May 10, 2021). 1518–1530. DOI: 10.1200/JCO.20.03639.
7. Mayer E, Dueck A, Martin M, Rubovszky G, Burstein H, Belle-Ezquerro M et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 2021, 22 (2), 212–222. doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30642-2.
8. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan G, Ziltsova E, Ivanov V et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in rpostmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007 Jul 15; 110 (2): 244–54. DOI: 10.1002/cncr.22789.
9. Semiglazov VF, Kletsel A, Semiglazov VV, Zhiltsova E, Ivanov V et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0). *Journal of Clinical Oncology* 23, No. 16_suppl (June 01, 2005) 530–530. DOI: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.530.
10. Korde L, Somerfield M, Carey L, Crews J, Denduluri N et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1; 39 (13): 1485–1505. DOI: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28.
11. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulins I et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol.* 2018 Dec 1; 29 (12): 2334–2340. DOI: 10.1093/annonc/mdy448.
12. Johnston S, Puhalla P, Wheatley D, Ring A, Barry P et al. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 20; 37 (3): 178–189. DOI: 10.1200/JCO.18.01624.
13. Hurvitz S, Martin M, Press M, Chan D, Fernandez-Abad M et al. Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR+/HER2– Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020 Feb 1; 26 (3): 566–580. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1425. Epub 2019 Oct 15.
14. Bachelot T, Dalenc F, Chabaud S, Lemonnier J, Cameron D et al. Efficacy of everolimus in patients with HR+/HER2– high risk early-stage breast cancer. *Annals of Oncology*, volume 32, issue 4, P. 574–575, april 01, 2021. doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.003
15. Sparano J, Gray J, Makower D, Pritchard K, Albain K et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 111–121. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710.
16. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F et al. SWOG S1007: Adjuvant trial randomized ER+ patients who had a recurrence score <25 and 1–3 positive nodes to endocrine therapy (ET) versus ET + chemotherapy. Presented at the 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 8–11, 2020. Abstract GS3–01.
17. Cardoso F., J. van't Veer L, Bogaerts J, Slaets L, Viale G et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717–729. DOI: 10.1056/NEJMoa1602253.
18. Pagani O, Francis P, Fleming G et al. Absolute Improvements in Freedom from Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 20; 38 (12): 1293–1303. DOI: 10.1200/JCO.18.01967. Epub 2019 Oct 16.

Статья поступила / Received 14.07.21
Получена после рецензирования / Revised 14.09.21
Принята в печать / Accepted 25.09.21

Сведения об авторах

Семиглазов Владимир Федорович, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, председатель общества онкологов Санкт-Петербурга, проф., кафедры онкологии, зав. научным отделением, г.н.с. отделения опухоли молочной железы. E-mail: vsemiglazov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0077-9619

Джелялова Марьям Анваровна, врач-онколог клинично-диагностического отделения. E-mail: gub.mariam@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0077-9619

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Джелялова Марьям Анваровна.
E-mail: gub.mariam@gmail.com

About authors

Semiglazov Vladimir F., DM Sci (habil.), professor, corresponding member of RAS, honored scientist, chairman of the St. Petersburg Society of Oncologists, professor at Dept of Oncology, head of Scientific Dept, senior researcher at Dept of Breast Tumors. E-mail: vsemiglazov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0077-9619

Dzhelyalova Maryam A., oncologist at Clinical Diagnostic Dept. E-mail: gub.mariam@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0077-9619

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Dzhelyalova Maryam A. E-mail: gub.mariam@gmail.com

Для цитирования: Семиглазов В. Ф., Джелялова М. А. Адъювантная и неoadъювантная терапия ER+ / HER2– рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2021; (31): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-7-12>

For citation: Semiglazov V.F., Dzhelyalova M.A. Adjuvant and neoadjuvant therapy of ER+ / HER2– breast cancer. *Medical alphabet*. 2021; (31): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-7-12>

