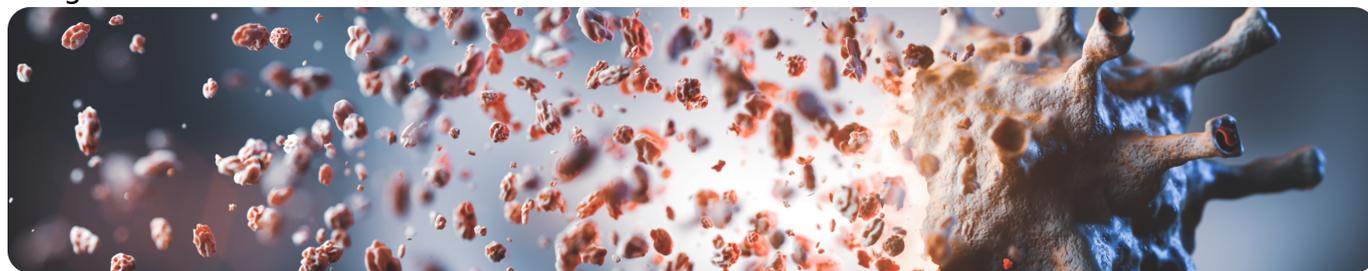


Влияние внутреннего подтипа на эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 при распространенном HR+/HER2- РМЖ

Image



# Влияние внутреннего подтипа на эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 при распространенном HR+/HER2- РМЖ

## Резюме

В 2024 г. в журнале «Современная онкология» опубликован новый обзор, посвященный актуальным для клинической практики вопросам — как связаны между собой ИГХ и внутренние подтипы РМЖ и какова эффективность ЭТ и ингибиторов CDK4/6 при различных внутренних подтипах РМЖ<sup>1</sup>. В обзоре показано, что:

- Несовпадение ИГХ-фенотипов и внутренних подтипов РМЖ клинически и статистически значимо.
- Внутренние подтипы, полученные в результате генетического профилирования, могут значимо влиять на результаты выживаемости и выступают в качестве отдельного прогностического фактора.
- Пациенты с HER2-E, люминальными А и В подтипами выигрывают при добавлении рибоциклиба к эндокринотерапии с точки зрения увеличения медианы ВБП, ЧОО и медианы ОВ.
- Рибоциклиб демонстрирует особенно значимое преимущество в ВБП, ОВ и ЧОО при подтипе HER2-E, при этом снижение риска прогрессирования или смерти является наибольшим среди остальных подтипов.
- Рибоциклиб может направлять изменение внутреннего подтипа опухоли в процессе метастазирования, от более агрессивных к менее агрессивным подтипам (например часть люминальных В опухолей станут люминальными А, а часть HER2-E – люминальными В).

## Введение

В рутинной клинической практике традиционно используют иммуногистохимическую (ИГХ) классификацию рака молочной железы (РМЖ), основанную на анализе уровня экспрессии маркера пролиферации клеток Ki-67, рецепторов гормонов эстрогена (ER)

и прогестерона (PR) и рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2). Классификация опухолей, основанная на сочетании этих признаков, является основой для определения тактики лечения пациента. Однако научный прогресс не стоит на месте, и генетические исследования различных типов опухолей привели к лучшему пониманию их биологических особенностей. Определение экспрессии множества маркерных генов, ответственных за пролиферацию опухолевой клетки, позволило выделить внутренние (в международной литературе — intrinsic) подтипы РМЖ. Оказалось, что новая классификация имеет большое клиническое значение, и опухоли, относящиеся к разным внутренним подтипам, по-разному реагируют на рекомендованные опции лечения.

В 2024 г. в журнале «Современная онкология» опубликован новый обзор, посвященный актуальным для клинической практики вопросам — как связаны между собой ИГХ и внутренние подтипы РМЖ и какова эффективность эндокринной терапии (ЭТ) и ингибиторов CDK4/6 при различных внутренних подтипах РМЖ<sup>1</sup>. Авторы обзора, ведущие российские онкологи из МКНЦ им. А.С. Логинова, обобщив результаты научных публикаций и клинических исследований, дают максимально полное представление о современных ответах на эти вопросы. Ниже приведены ключевые моменты обзора.

## Внутренние подтипы РМЖ

В данном разделе авторы рассматривают способы определения ИГХ и внутренних подтипов РМЖ и соотношение между ними. Особое внимание уделяется HER2-E, или HER2-обогащенному, подтипу.

Image



«На основании «генетического паспорта» РМЖ распределяют на множество внутренних подтипов, однако для упрощения восприятия их также разделили на 5: люминальный А, люминальный В, HER2-E (HER2-enriched или HER2-обогащенный), базальноподобный и подобный нормальным клеткам (нормально-подобный). Последний подтип характеризуется генетической экспрессией, похожей на нормальную ткань МЖ»<sup>1</sup>.

Image



«Внутренние и классические патоморфологические подтипы могут перекликаться друг с другом, а могут содержать значительные несоответствия, т.е. каждый внутренний подтип можно идентифицировать в каждом из морфологических фенотипов опухолей, которые определяют на основе стандартного ИГХ»<sup>1</sup>.

Image



«В HER2-E-опухолях наблюдается высокий уровень экспрессии генов, ответственных за активацию erbB2/HER2 — онкогена, который кодирует тирозинкиназный рецептор,

активирующий проонкогенные каскадные пути, запускающие пролиферацию, ангиогенез и инвазию опухоли, что клинически проявляется более агрессивным поведением опухоли и худшими результатами лечения»<sup>1</sup>.

Image



«Важно отметить, что HER2-E не является синонимом HER2-положительного по ИГХ/ISH РМЖ»<sup>1</sup>.

## **Эффективность эндокринотерапии при HR+/HER2- HER2-E подтипе РМЖ**

В данном разделе авторы суммируют литературные данные об эффективности тамоксифена, летрозолола ± лапатиниб, экземестана ± эверолимус, ингибиторов ароматазы в зависимости от внутреннего подтипа РМЖ.

Image



«Среди ИГХ-люминального HER2-E подтип выступает не только неблагоприятным прогностическим фактором, но и предиктивным фактором в отношении эффективности эндокринотерапии»<sup>1</sup>.

## **Эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 при HR+/HER2-HER2-E подтипе РМЖ**

Следующий раздел обзора посвящен применению рибоциклиба и палбоциклиба у больных с различными внутренними подтипами РМЖ. Особое внимание уделено HER2-E подтипу, при котором моноЭТ значительно менее эффективна.

Image

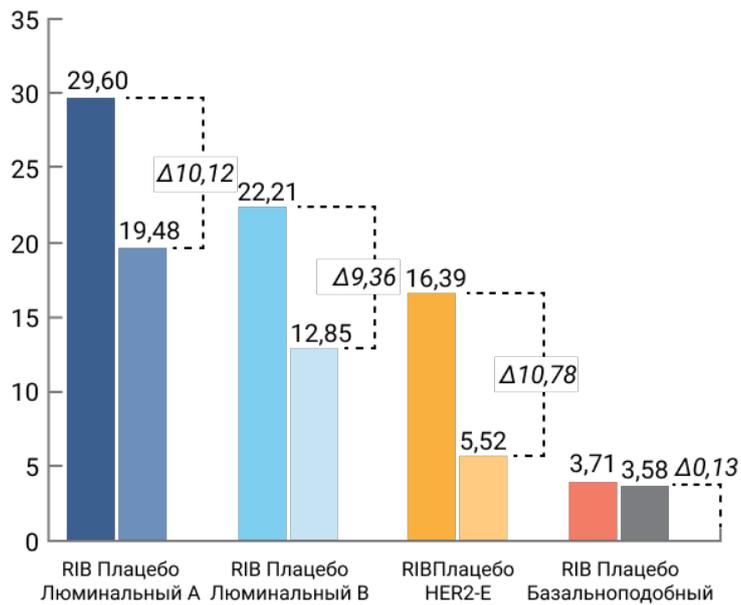
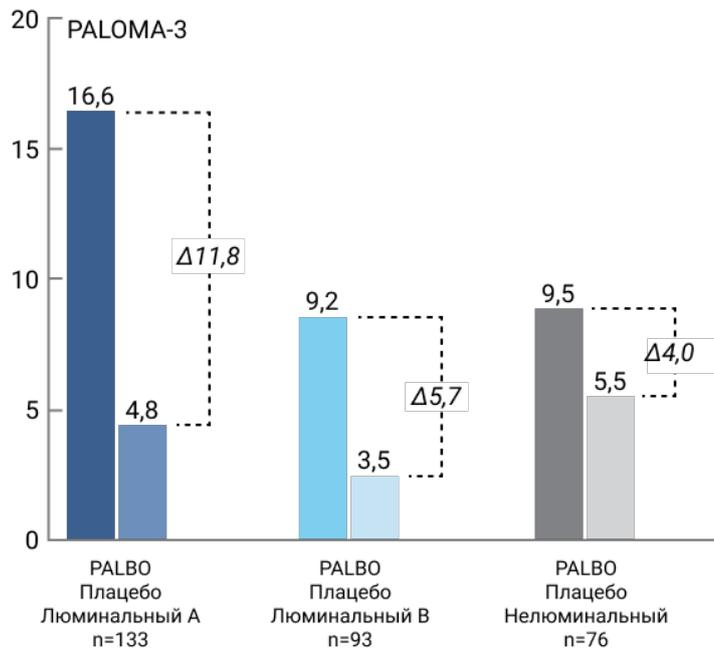
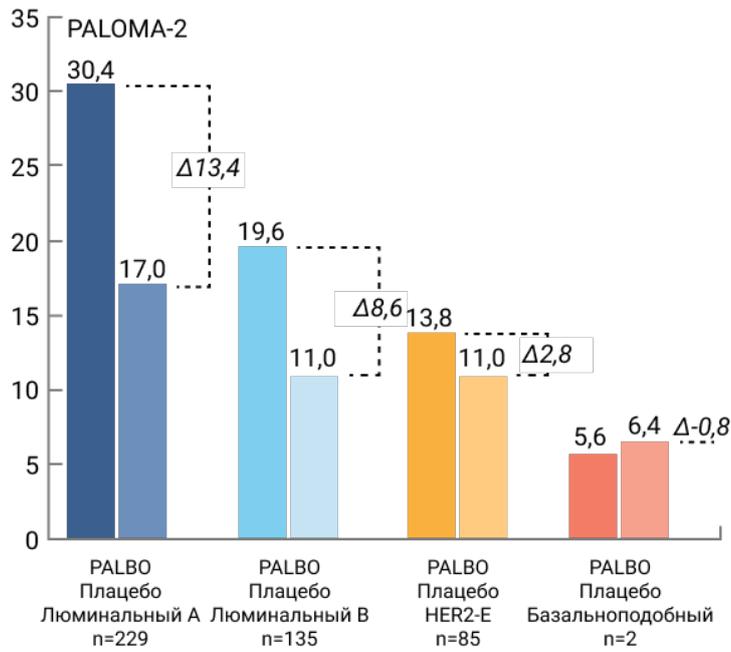


«При HER2-E высокая скорость пролиферации обусловлена активацией сигнального пути HER2 (как в классических HER2-позитивных опухолях), а также нисходящих онкогенных сигнальных путей, в связи с чем применение чистой эндокринотерапии не может заблокировать прохождение опухолевой клеткой ее клеточного цикла»<sup>1</sup>.

В обзоре суммированы результаты исследований палбоциклиба (PALOMA-2, -3) и рибоциклиба (объединенный анализ MONALEESA), которые показывают, что при HER2-E подтипе РМЖ только рибоциклиб продемонстрировал значимый положительный эффект в отношении ВБП (рис. 1), ОВ и ЧОО.

**Рисунок 1.** Разница в ВБП (мес.) в зависимости от внутреннего подтипа: а – в исследованиях PALOMA-2 и PALOMA-3; б – в объединенном анализе MONALEES<sup>1,2,3,4</sup>.

Image



С помощью ретроспективной оценки эффективности добавления палбоциклиба к эндокринотерапии в отношении ВБП по результатам исследований PALOMA-2 и PALOMA-3 установлено, что ни в HER2-E, ни в базальноподобном подтипе не выявлено достоверных различий между группами<sup>1</sup>.

Image



«Наибольшее позитивное влияние отмечено при подтипе HER2-E – добавление рибоциклиба позволило увеличить медиану ВБП на 10,87 мес, что превышает разницу при любых других подтипах»<sup>1</sup>.

Image



«При сравнении эффективности терапии в группе рибоциклиба и плацебо показано, что терапия рибоциклибом устойчиво эффективнее в отношении ОВ и наблюдалась при применении рибоциклиба в люминальном А (ОР 0,75;  $p=0,021$ ), люминальном В (ОР 0,69;  $p=0,023$ ) и HER2-E (ОР 0,60;  $p=0,018$ ) подтипах в однофакторном анализе»<sup>1</sup>.

Данные из реальной клинической практики также указывают на преимущество рибоциклиба перед палбоциклибом/абемациклибом у пациентов с HER2-E подтипом РМЖ (рис. 2).

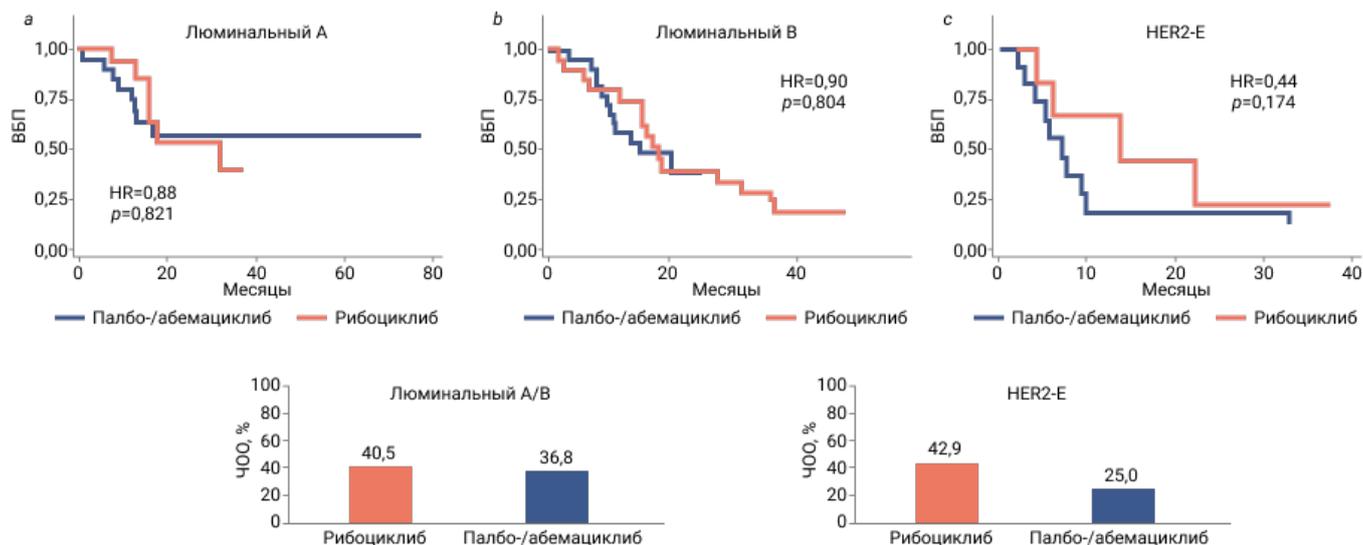
Image



«При сравнении эффективности палбоциклиба (в данную подгруппу также включили пациентов, принимавших абемациклиб) и рибоциклиба оказалось, что у люминальных подтипов снижение риска прогрессирования или смерти оказалось сходным: для люминального А — ОР 0,88 ( $p=0,821$ ), для люминального В — ОР 0,90 ( $p=0,804$ ). ЧОО в объединенном люминальном подтипе была выше в группе рибоциклиба: 40,5% vs 36,8%. Для HER2-E достигнуто более выраженное различие, которое, однако, не достигло статистической значимости: ОР 0,44;  $p=0,174$ . Объективный ответ при этом достигнут у 42,9% пациентов на фоне терапии рибоциклибом, а в группе палбоциклиб + абемациклиб — у 25,0%»<sup>1</sup>.

**Рисунок 2.** Медиана ВБП и ЧОО при терапии палбоциклибом/абемациклибом и рибоциклибом для подтипов: а – люминального А; б – люминального В; с – HER2-E<sup>1</sup>.

Image

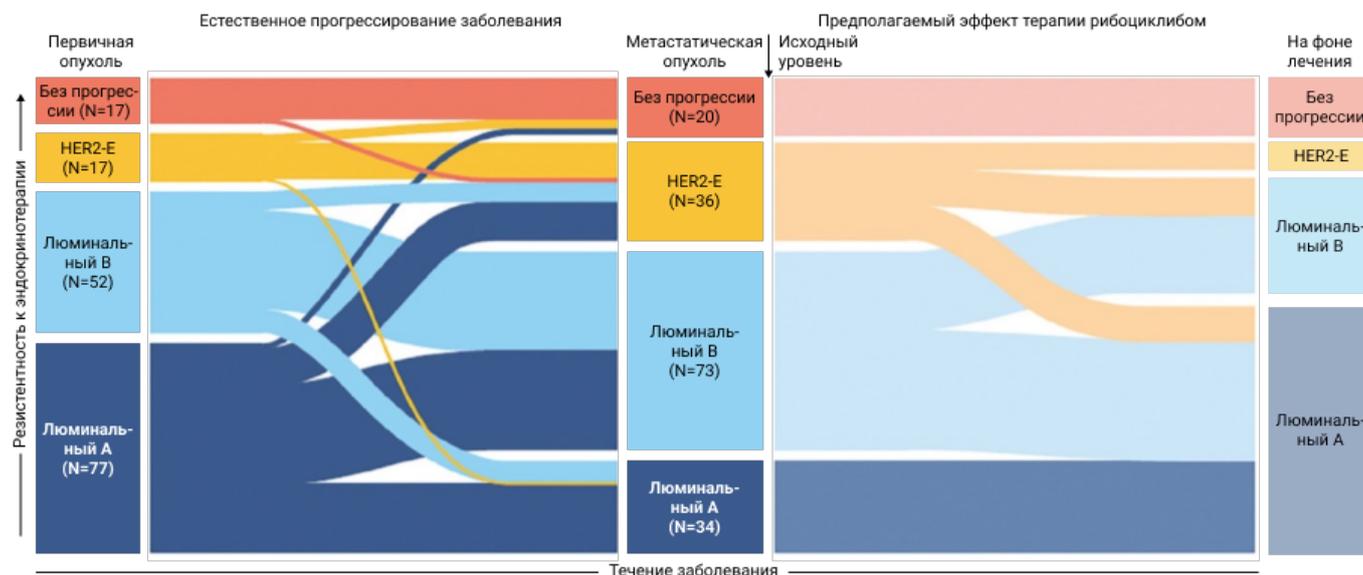


### Что оценивать - первичный очаг или метастаз?

В последнем разделе обзора авторы рассматривают проблему изменения внутреннего подтипа опухоли в процессе метастазирования, которое при стандартном развитии болезни обычно приводит к переходу в более агрессивный подтип. Приводятся результаты исследований, показывающие, что применение рибоциклиба позволяет направить этот процесс в благоприятную сторону — от более агрессивного к менее агрессивному подтипу (рис. 3).

**Рисунок 3.** Схематичное отражение эффекта рибоциклиба на изменение биологии опухоли. Рибоциклиб, вероятно, индуцирует переход к менее агрессивному люминальному подтипу<sup>1,5</sup>.

Image



Image



«Распределение подтипов изменяется в пользу менее благоприятных при метастазировании: уменьшается доля люминального А, который, вероятно, эволюционирует в люминальный В и нормально-подобный подтипы. И напротив, среди метастазов появляется больше HER2-E и базальноподобных опухолей, что

также говорит об увеличении их агрессивного потенциала»<sup>1</sup>.

Image



«Применение рибоциклиба может способствовать изменению биологии опухоли, индуцируя переход к более благоприятному люминальному подтипу, и, соответственно, повышать чувствительность к эндокринотерапии и улучшать прогноз пациентки»<sup>1</sup>.

## Список сокращений

**ВБП** — выживаемость без признаков прогрессирования;

**ИГХ** — иммуногистохимия;

**ОВ** — общая выживаемость;

**ЧОО** — частота объективного ответа;

**ЭТ** — эндокринная терапия.

Image

<https://doi.org/10.26442/18151434.2024.2.202748>

ОБЗОР

ОБЗОР

## Влияние внутреннего подтипа на эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 при распространенном HR+/HER2- раке молочной железы

К.С. Гречухина<sup>1</sup>, Д.А. Филоненко, М.В. Сухова, Л.Г. Жукова

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

### Аннотация

В настоящее время в рутинной клинической практике используют классификацию рака молочной железы (РМЖ) по иммуногистохимическому фенотипу. Однако генетический профиль опухоли не всегда соответствует патоморфологическому, что может значимо влиять на прогноз и предсказывать эффективность терапии при РМЖ. В статье рассмотрена эффективность эндокринотерапии в зависимости от внутреннего подтипа РМЖ, а также представлены данные об эффективности ингибиторов CDK4/6 в данных подгруппах. Показано, что в процессе метастазирования опухоль приобретает более агрессивный подтип (например, переходит из люминального в HER2-E или базальноподобный), что может быть остановлено при применении терапии ингибиторами CDK4/6, при назначении которых внутренний подтип переходит в более благоприятную группу.

**Ключевые слова:** ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, HR+/HER2-, распространенный рак молочной железы, молекулярные подтипы, гетерогенность опухоли

Для цитирования: Гречухина К.С., Филоненко Д.А., Сухова М.В., Жукова Л.Г. Влияние внутреннего подтипа на эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 при распространенном HR+/HER2- раке молочной железы. Современная Онкология. 2024;26(2): DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202748

© ООО «Консилиум Медикум», 2024 г.

### Внутренние подтипы РМЖ

Классификация рака молочной железы (РМЖ) претерпела значительные изменения: от исключительно описательной по морфологическим признакам до интегративной модели клинических признаков и молекулярных биомаркеров. В рутинной клинической практике классификация РМЖ основана на патоморфологических маркерах, которые оценивают при помощи иммуногистохимии (ИГХ) [1]. ИГХ определяет экспрессию маркера пролиферации клеток Ki-67, рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), гиперэкспрессию рецепторов или амплификацию гена HER2/neu (в данном случае можно применять и метод гибридизации *in situ* – ISH), а на основе полученных данных РМЖ классифицируют на следующие подтипы: люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и трижды негативный. Приведенную классификацию используют рутинно для унификации принятия клинических решений и определения тактики лечения. К ее недостаткам можно отнести вариабельность чувствительности и специфично-

сти используемых антител для ИГХ, зависимость результата от используемых реактивов между лабораториями, а также от врача-патоморфолога, выполняющего исследование [2].

Научный прогресс привел к тому, что на первое место выходит генетическое профилирование – определение экспрессии генов, ответственных за поведение опухолевой клетки, что позволит идентифицировать внутренние (в международной литературе – *intrinsic*) подтипы РМЖ. Генетический портрет позволяет понять природу опухоли. Используют несколько генетических тестов, среди которых самыми распространенными являются прогностический тест PAM-50 (Prosigna) и алгоритм абсолютного внутреннего молекулярного подтипирования (Absolute Intrinsic Molecular Subtyping – AIMS). Панель PAM-50 разработана для определения внутреннего подтипа на основе экспрессии матричной РНК 50 генов и применяется для оценки риска рецидива и определения необходимости назначения адъювантной эндокринотерапии у пациенток с равной ста-

### Информация об авторах / Information about the authors

<sup>1</sup>Гречухина Катерина Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог ГБУЗ «МОНЦ» им. А.С. Логинова. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром по онкологическому профилю ГБУЗ «МОНЦ» им. А.С. Логинова»

Сухова Маргарита Витальевна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МОНЦ» им. А.С. Логинова»

Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д.р. мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МОНЦ» им. А.С. Логинова»

<sup>1</sup>Katerina S. Grechukhina – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0416-5477

Daria A. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-7224-3111

Margarita V. Sukhova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0004-7119-0160

Ljudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-4938

[Скачать материал](#)

[Список литературы](#)

1. Гречухина К.С., Филоненко Д.А., Сухова М.В., Жукова Л.Г. Влияние внутреннего подтипа на эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 при распространенном HR+/HER2раке молочной железы // Современная онкология. - 2024. - Т. 26. - №2. - С. 182-189. doi: 10.26442/18151434.2024.2.202748.
2. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1458-67. doi: 10.1200/JCO.20.02977.
3. Turner NC, Liu Y, Zhu Z, et al. Cyclin E1 Expression and Palbociclib Efficacy in Previously Treated Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1169-78. doi: 10.1200/JCO.18.00925.
4. Finn R, Liu Y, Martin M, et al. Abstract P2-09-10: Comprehensive gene expression biomarker analysis of CDK 4/6 and endocrine pathways from the PALOMA-2 study. *Cancer Res.* 2018;78:P2-09-10. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-P2-09-10.
5. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular

pathogenesis. Genes Dis. 2018;5(2):77-106. doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.

11323015/RIB/web/12.24/0

---

**Source URL:**

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/breast-cancer/reviews/vliy-anie-vnutrennego-podtipa-na-effektivnost-terapii-ingibitorami-cdk46-pri-rasprostranennom-hrher2--rmzh>