

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

К.С. Гречухина✉, 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 иммуногистохимическим фенотипам. 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-Е 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 опухолей

**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):182–189. 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 (РЭ) и прогестерона (РП), 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 специфичности 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 пациентов с ранней стадией люминального РМЖ [3, 4]. AIMS – алгоритм определения молекулярного подтипа выборочных единичных опухолей, в котором используют набор двоичных правил сравнения экспрессии для пар генов от каждого пациента по отдельности. К интерпретации результатов AIMS стоит подходить критически, поскольку доказано, что расхождение полученных данных с «золотым стандартом» PAM-50 может составлять до 25% [5–7].

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

Люминальные подтипы представлены в основном классическими ИГХ-люминальными опухолями, которым присуща экспрессия генов люминальных клеток МЖ. Для люминального В подтипа характерна большая активность генов, вовлеченных в митотическое деление клетки и ответственных за пролиферацию.

Базальноподобные подтипы отличает выраженная экспрессия генов, характерных для миеоэпителиальных или базальных

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Гречухина Катерина Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr.grechukhina@gmail.com

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

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

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

✉Katerina S. Grechukhina – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

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

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

# Effect of internal subtype on the efficacy of CDK4/6 inhibitor therapy in advanced HR+/HER2- breast cancer: A review

Katerina S. Grechukhina✉, Daria A. Filonenko, Margarita V. Sukhova, Liudmila G. Zhukova  
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

## Abstract

The classification of breast cancer (BC) by immunohistochemical phenotypes is widely used in routine clinical practice. However, the genetic profile of the tumor does not always correspond to the pathomorphological one, which can significantly affect the prognosis and predict the effectiveness of therapy in BC. This literature review examines the effectiveness of endocrine therapy depending on the internal subtype of BC, and also presents data on the effectiveness of CDK4/6 inhibitors in these subgroups. It has been shown that during metastasis, the tumor acquires a more aggressive subtype (for example, it switches from luminal to HER2-E or basal-like), which can be stopped when using CDK4/6 inhibitors: the change of the internal subtype passes into a more favorable group.

**Keywords:** CDK4/6 inhibitors, ribociclib, HR+/HER2-, advanced breast cancer, molecular subtypes, tumor heterogeneity

**For citation:** Grechukhina KS, Filonenko DA, Sukhova MV, Zhukova LG. Effect of internal subtype on the efficacy of CDK4/6 inhibitor therapy in advanced HR+/HER2- breast cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(2):182–189. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202748

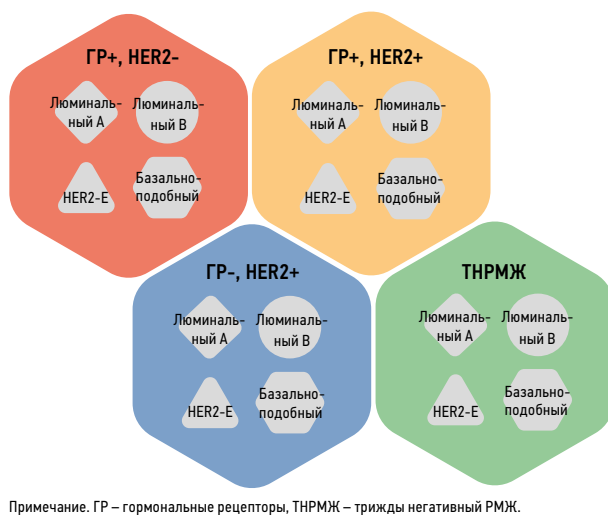
эпителиальных клеток, а также они обладают большой гетерогенностью внутренних подтипов, таких как базальноподобный 1 и 2, мезенхимальный и люминальный с экспрессией рецепторов к андрогенам. При данном подтипе часто наблюдают мутацию гена *TP53*, выраженное количество генных альтераций и мутационной нагрузки [8, 9]. Как правило, прогноз пациентов с подобным подтипом довольно неблагоприятный: у 40% больных произойдет прогрессирование в течение 5 лет после диагностирования заболевания.

В HER2-E-опухолях наблюдается высокий уровень экспрессии генов, ответственных за активацию *erbB2/HER2* [1, 2] – 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. Он локализуется в хромосоме 17q12-21, а его амплификацию выявляют приблизительно в 15–20% случаев РМЖ [10–12]. В целом при HER2-E наблюдают гиперэкспрессию всего 17q ампликона (также *GRB7*), умеренную экспрессию люминальных генов и белков (*ESR1*, *FGFR4*, *FOXA1*, *PGR*), а также низкую либо отсутствующую экспрессию базальноподобных генов или белков (цитокератинов 5 и 6, *OFXC19*). Мутацию гена *TP53* имеют 70–75% HER2-E-опухолей, а *PIK3CA* – 40% [10, 13, 14]. Важно отметить, что HER2-E не является синонимом HER2-положительного по ИГХ/ISH РМЖ [15, 16].

Внутренние и классические патоморфологические подтипы могут перекликаться друг с другом, а могут содержать значительные несоответствия (рис. 1), т.е. каждый внутренний подтип можно идентифицировать в каждом из морфологических фенотипов опухолей, которые определяют на основе стандартного ИГХ [17]. Н. Kim и соавт. (2019 г.) проанализировали данные 607 пациенток с РМЖ, при этом «классические» характеристики (экспрессию РЭ, РП, HER2) оценивали по ИГХ±ISH, а внутренний подтип – по PAM-50. В их исследовании дискордантность между подтипами на основе ИГХ и PAM-50 достигла 38% (n=233) [18].

Приведенная гетерогенность, безусловно, затрудняет определение тактики лечения пациентов. Как видно из рис. 1, среди привычного люминального HER2-негативного подтипа можно выделить все те же 4 внутренних подтипа. Разночтение между HER2-положительным подтипом по ИГХ/ISH и генетическому профилированию может привести к неверному выбору терапии у пациентов с HER2-E [12]. М. Cheang и соавт. (2015 г.) ретроспективно проанализировали образцы 1557 пациенток с РМЖ. Оказалось, что среди HER2-негативного РМЖ частота люминального А подтипа составляет 18–19%, люминального В – 26–36%, базальноподобного – 1–18%, HER2-E – 11–31%.

Рис. 1. Схематичное отображение соотношения морфологического фенотипа и внутреннего подтипа РМЖ.  
Fig. 1. Schematic representation of the correlation between morphologic phenotype and internal subtype of breast cancer (BC).



Среди пациентов с HER2-негативными опухолями и пограничным значением экспрессии РЭ/РП (1–9%) по ИГХ (n=39) частота встречаемости HER2-E по PAM-50 составила 31% (n=12). В подгруппе HER2-негативных «высоколюминальных» (с экспрессией РЭ, РП>10%) пациентов HER2-E определен у 11% (n=102) [19]. В исследованиях E. Perez и соавт. (2011, 2014 и 2017 г.) изучено 1400 образцов классического HER2-положительного РМЖ и при помощи PAM-50 определен внутренний подтип. Оказалось, что на долю HER2-E пришлось 72,1% всех образцов, а остальные распределялись на другие подтипы [20–22]. Однако по данным A. Prat и соавт. частота встречаемости HER2-E среди HER2-положительного по ИГХ составляет не более 47%, при HER2-негативном – 7,1%, и наоборот, среди HER2-E на HER2-положительный РМЖ приходилось 64,6% [23].

Соответственно, среди HER2-положительного РМЖ можно выделить и HER2-E, и люминальные, и базальноподобный подтипы, что влияет на биологическое поведение опухоли и терапевтические исходы. И наоборот, HER2-E покрывает некоторые, но не все классические HER2-положительные опухоли, при этом его можно наблюдать и при HER2-негативных по ИГХ опухолях [10, 13, 14, 24].

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

Среди ИГХ-люминального HER2-E подтип выступает не только неблагоприятным прогностическим фактором, но и предиктивным фактором в отношении эффективности эндокринотерапии. А. Prat и соавт. (2012 г.) опубликовали данные, согласно которым отдаленная 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов, получающих адъювантную терапию тамоксифеном, различалась в зависимости от внутреннего подтипа: при люминальном А она составила 95,6%, при люминальном В – 84,8%, при HER2-E – 77,2%, при базальноподобном – 66,2% [23].

Тем же коллективом авторов проведено интервенционное исследование, в котором оценивали эффективность летрозолола с лапатинибом или без него у люминальных по ИГХ пациентов с метастатическим РМЖ (мРМЖ). Включали как HER2-позитивных, так и HER2-негативных пациентов, статус которых оценивали по ИГХ/ISH. Следует отметить, что в данном исследовании в группе HER2-негативных пациенты также получали лапатиниб. Среди HER2-негативного мРМЖ доля подтипа HER2-E составила 3%. В сравнении с люминальным А пациенты с люминальным В, HER2-E и базальноподобным подтипами имели худшие показатели общей выживаемости (ОВ) с увеличением риска смерти в 1,5, 2,5 и 2,4 раза соответственно. Медиана ОВ при люминальном А подтипе составила 45 мес, при люминальном В – 37 мес, при HER2-E – 16 мес, при базальноподобном – 23 мес. Подгрупповой анализ продемонстрировал, что только подтип HER2-E выигрывал в отношении увеличения медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) при добавлении лапатиниба: 6,49 мес vs 2,60 мес, отношение рисков – ОР 0,24 (95% доверительный интервал – ДИ 0,07–0,86);  $p=0,006$  [25].

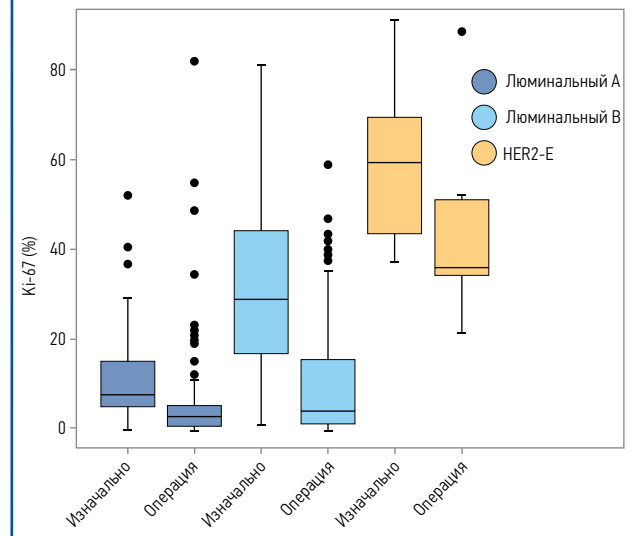
Проведен ретроспективный подгрупповой анализ исследования BOLERO-2, в которое включили 724 пациента с распространенным люминальным HER2-негативным мРМЖ. Лечение проводили экзестаном с эверолимусом или без него. Среди всех образцов опухоли 21,5% отнесены к HER2-E, причем чаще его встречали среди метастатических очагов, чем в первичной опухоли: 31,0% vs 18,7%. У пациентов с HER2-E медиана ВБП была значимо меньше, чем у больных с не-HER2-E: 5,2 мес vs 6,2 мес;  $p=0,02$ . Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление эверолимуса к экзестану работает хуже всего именно при HER2-E, поскольку различия в медиане ВБП оказались статистически незначимыми: 5,8 мес vs 4,1 мес;  $p=0,4$  [26].

В исследовании Z1031 изучали влияние неоадъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы в течение 4–6 мес на экспрессию Ki-67 в 377 образцах. Известно, что снижение уровня экспрессии Ki-67 на фоне проводимой неоадъювантной эндокринотерапии является благоприятным признаком при люминальных подтипах РМЖ. У небольшого числа пациентов ( $n=6$ ) по ИГХ определен люминальный HER2-негативный и одновременно внутренний подтип HER2-E по PAM-50. Именно он оказался наименее неблагоприятным среди остальных подтипов в отношении ответа на приведенную эндокринотерапию: после ее завершения уровень Ki-67 составлял более 20% (рис. 2) [27].

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

Для того чтобы ответить на вопрос о том, обладают ли ингибиторы CDK4/6 эффективностью при внутреннем HER2-E, целесообразно изучить биологический профиль опухоли и его изменение в процессе терапии. Для этого F. Braso-Maristany и соавт. (2021 г.) изучили 18 ксенотрансплантатов, полученных от пациентов с HER2-E РМЖ [28]. Оказалось, что при назначении рибоциклиба наблюдались положительная обратная связь с активацией генов эстроген-активируемого пути (таких как ESR1, PGR, FOXA1, MAPT или BLVRA) и отрицательная обратная связь с активацией генов, ассоциированных с пролиферацией (например, MKI67 или KIF2C) и HER2-E (ERBB2 или TMEM45B). Любопытно, что HER2-E,

Рис. 2. Исходные значения Ki-67 и значения Ki-67 на момент операции у пациентов с люминальными А и В, HER2-E подтипами РМЖ [27].  
Fig. 2. Baseline Ki-67 values and Ki-67 values at the time of surgery in patients with luminal A and B, HER2-E subtypes of BC [27].



как и люминальные В ксенографты, отвечали на рибоциклиб с большей «глубиной», чем базальноподобные опухоли.

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, т.к. при HER2-E пусковым механизмом пролиферации является не только эстрогензависимый, но и HER2-опосредованный путь [29, 30]. В HER2-позитивных клетках HER2/Акт путь является негативным регулятором p57, который выступает как ингибитор CDK, что приводит к увеличению скорости пролиферации. Доклинические данные предполагают, что ингибирование CDK4/6 может быть эффективным при HER2-позитивном РМЖ или при HER2-E [31, 32]. Опубликованы отдельные данные, которые свидетельствуют об иммуномодулирующем эффекте ингибиторов CDK4/6 путем повышения экспрессии MNC1 и продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина-2 в опухолевом микроокружении, а также увеличения экспрессии PD-L1, снижения количества регуляторных Т-клеток и увеличения количества эффекторных Т-клеток [33–35].

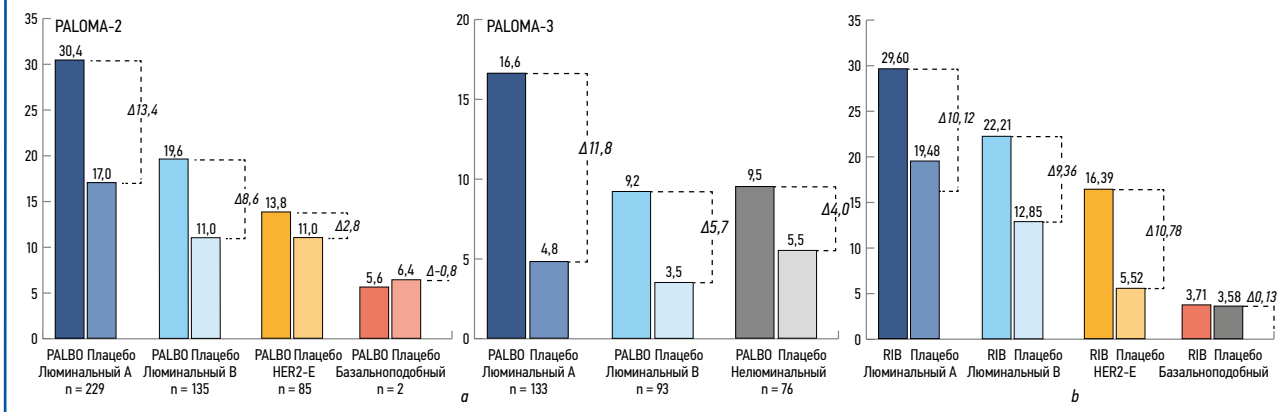
С учетом приведенных данных крайне любопытно интерпретировать результаты исследований по лечению HR+/HER2-HER2E подтипа РМЖ.

Исследование PALOMA-2 (летрозол ± палбоциклиб в терапии 1-й линии HR+/HER2- мРМЖ) включило в себя генетическую классификацию, которую строили на основе оценки профиля матричной РНК по данному алгоритму AIMS. У 50% пациентов выявлен внутренний люминальный А подтип ( $n=229$ ), у 30% – люминальный В ( $n=135$ ), у 19% – HER2-E ( $n=85$ ), у 1% – подобный нормальным клеткам ( $n=4$ ), у <1% ( $n=2$ ) – базальноподобный [7].

С помощью ретроспективной оценки эффективности добавления палбоциклиба к эндокринотерапии в отношении ВБП по результатам исследований PALOMA-2 и PALOMA-3 установлено, что выигрыш в сравнении с плацебо наиболее выражен у пациентов с люминальным А подтипом: добавление палбоциклиба увеличило медиану ВБП на 13,4 мес в исследовании PALOMA-2 и на 11,8 мес в PALOMA-3 (рис. 3, а) [6, 36]. Достоверный выигрыш получен и при люминальном В подтипе: медиана ВБП увеличилась на 8,6 и 5,7 мес в исследованиях PALOMA-2 и PALOMA-3 соответственно. Однако ни в HER2-E, ни в базальноподобном подтипе не выявлено достоверных различий между группами.



Рис. 3. Разница в ВВП (мес) в зависимости от внутреннего подтипа: а – в исследованиях PALOMA-2 и PALOMA-3; б – в объединенном анализе MONALEESA [3, 6, 36].  
Fig. 3. PFS differences according to internal subtype: a – in the PALOMA-2 and PALOMA-3 studies; b – in the pooled MONALEESA analysis [3, 6, 36].



В циклах исследования MONALEESA, или ML (эндокрино-терапия ± рибоциклизом при HR+/HER2- мРМЖ), также изучали эффективность терапии рибоциклизом в зависимости от внутреннего подтипа РМЖ. Всего изучили 1303 образца опухоли (из них 72% – первичная опухоль, 28% – метастатический очаг), в которых провели генетическое профилирование при помощи PAM-50. Несмотря на то что выборка пациентов, чьи образцы проанализировали, была значительно меньше всей популяции больных, включенных в исследование MONALEESA (n=2066), она являлась репрезентативной, а снижение риска смерти при добавлении рибоциклиба было сопоставимо с популяцией intention-to-treat (ITT): ОР 0,76 (95% ДИ 0,67–0,86) в ITT и ОР 0,76 (95% ДИ 0,67–0,86) в «биомаркерной» группе [37].

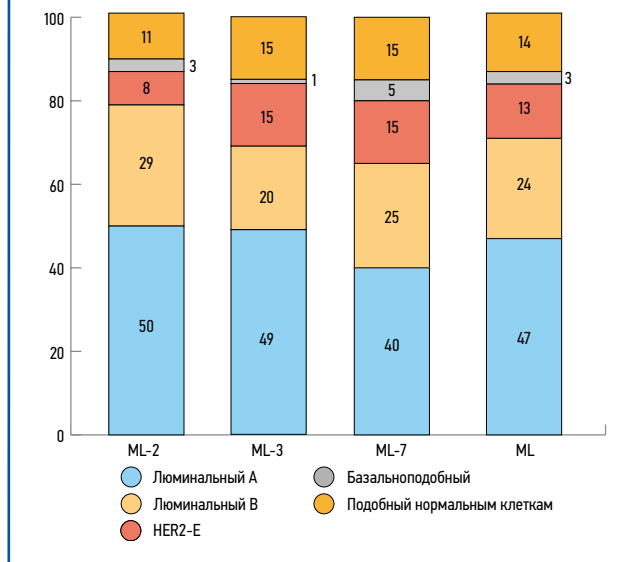
Полное распределение по внутренним подтипам в исследованиях MONALEESA представлено на рис. 4. Примечательно, что частота встречаемости HER2-E подтипа составила 8% в ML-2, 15% – в ML-3, 15% – в ML-7 (объединенный анализ – 13%) [3].

В качестве первичной конечной точки во всех исследованиях MONALEESA выбрана ВВП. Ретроспективно проведен дополнительный анализ, в котором оценивали зависимость продолжительности ВВП от внутреннего подтипа РМЖ (см. рис. 3, б). В группе «чистой» эндокринотерапии (без рибоциклиба) наименьшая медиана ВВП отмечена при базальноподобном подтипе (3,5 мес; 95% ДИ 1,87–НД) и при подтипе HER2-enriched (5,52 мес; 95% ДИ 3,12–9,17). Существенный отрыв в медиане ВВП отмечен при нормально-подобном (11,10 мес; 95% ДИ 7,39–16,56), люминальном В (12,85 мес; 95% ДИ 10,84–14,82) и люминальном А (19,48 мес; 95% ДИ 15,61–24,80) подтипах. Разница между кривыми ВВП в группе плацебо и в группе рибоциклиба наглядно отражена на рис. 5, а и б соответственно [3]. Выигрыш от добавления рибоциклиба к стандартной химиотерапии определяли во всех подтипах, за исключением базальноподобного: разница между медианами ВВП составила всего лишь 0,13 мес, что ни клинически, ни статистически не значимо. Приведенные результаты следует интерпретировать с осторожностью ввиду малого размера выборки в данной подгруппе (3%). Люминальные подтипы выигрывают 9,4–10,1 мес к ВВП (подтипы В и А соответственно), а наибольшее позитивное влияние отмечено при подтипе HER2-E – добавление рибоциклиба позволило увеличить медиану ВВП на 10,87 мес, что превышает разницу при любых других подтипах (см. рис. 5, б).

В исследованиях MONALEESA одной из конечных точек являлась оценка частоты объективного ответа (ЧОО). По данным A. Prat и соавт. (2020 г.), доложенным на SABCS, наибольшая разница между ЧОО получена между HER2-E и люминальным В подтипами, в то время как при люминальном А подтипе значимых различий не выявлено. При базальноподобном и вовсе результаты оказались хуже в группе рибоциклиба (рис. 6) [38].

Показано, что внутренние подтипы могут быть прогностическим фактором и для ОВ. Post-hoc-анализ MONALEESA показал, что значение ОВ взаимосвязано с подтипом как в группе рибоциклиба, так и в группе плацебо (p<0,0001 для обеих,

Рис. 4. Распределение образцов HR+/HER2- по внутренним подтипам в цикле исследований MONALEESA (слева направо: -2, -3, -7, объединенный анализ), % [3].  
Fig. 4. Distribution of HR+/HER2- samples by internal subtypes in the MONALEESA study cycle (from left to right: -2, -3, -7, pooled analysis), % [3].

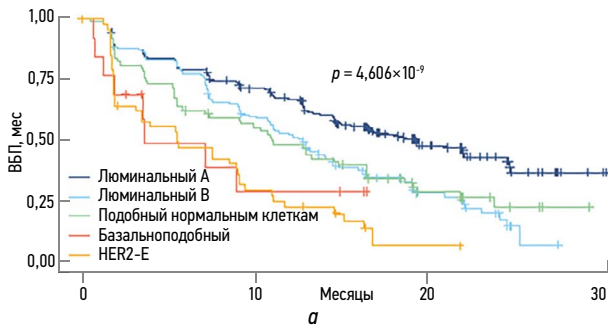


что отражено на рис. 7). В группе «чистой» эндокринотерапии наибольшая продолжительность жизни отмечена при люминальном А (54,6 мес; 95% ДИ 48,3–66,2) и люминальном В (44,9 мес; 95% ДИ 35,5–52,6) подтипах. HER2-E ассоциировался со значимо худшим значением ОВ: медиана ОВ составила 29,4 мес (95% ДИ 23,9–42,0), однако наихудший результат получен для базальноподобного подтипа – 21,2 мес (95% ДИ 12,8–НД). Схожая тенденция отмечена и в группе рибоциклиба: продолжительность жизни уменьшалась от люминального А (68,0 мес; 95% ДИ 61,5–НД), люминального В (58,8 мес; 95% ДИ 48,3–79,2) к HER2-E (40,3 мес; 95% ДИ 33,4–49,0) и к базальноподобному (19,4 мес; 95% ДИ 10,7–33,2) подтипам. При сравнении эффективности терапии в группе рибоциклиба и плацебо показано, что терапия рибоциклизом 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. Ожидается базальноподобный подтип оказался наименее прогностически благоприятным (ОР 1,89; p=0,148), а в данной подгруппе не наблюдалось эффективности относительно ОВ при добавлении рибоциклиба к эндокринотерапии, однако стоит заметить, что размер выборки был небольшим (n=30; 3% в каждой группе) [37, 39].

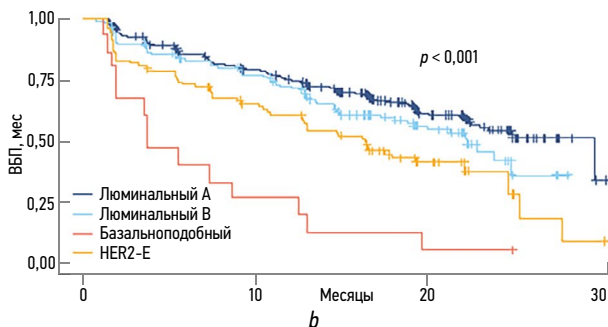
В 2021 г. на конгрессе ESMO доложены результаты ретроспективного поискового анализа, в котором оценили данные

Рис. 5. Медиана ВВП в зависимости от внутреннего подтипа PMЖ в объединенном анализе исследований MONALEESA: а – в группе плацебо; б – в группе рибоциклиба.

	n	Явления, n	Медиана ВВП	95% ДИ
Люминальный А	222	110	19,48	15,61–24,80
Люминальный В	124	89	12,85	10,84–14,82
Подобный нормальным клеткам	76	53	11,10	7,39–16,56
Базальноподобный	14	8	3,58	1,87 – не достигнута (НД)
HER2-E	52	41	5,52	3,12–9,17



	n	Явления, n	Медиана ВВП	95% ДИ
Люминальный А	320	114	29,60	23,03–НД
Люминальный В	154	66	22,21	18,79–НД
Базальноподобный	16	14	3,71	1,91–13,0
HER2-E	95	56	16,39	12,71–24,6



141 пациента с HR+/HER2- мРМЖ, которые в 2014–2020 гг. получали в качестве терапии 1-й линии комбинацию ингибиторов CDK4/6 с эндокринотерапией [40]. Среди всех включенных пациентов образцы для последующего PAM-50-анализа были пригодны у 114. Распределение подтипов оказалось следующим: люминальный А – 33%, люминальный В – 37%, HER2-E – 17%, подобный нормальным клеткам – 8%, базальноподобный – 5%. Терапию палбоциклибом получали 48% пациентов, рибоциклибом – 46%, абемациклибом – 6%. По данным анализа, больные с HER2-E подтипом обладают в целом худшей ВВП и ОВ в сравнении с не-HER-E подтипами: медиана ВВП составила 7,4 мес vs 21,1 мес, а медиана ОВ – 30,9 мес для HER2-E, которая не достигнута в прочих подтипах.

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% (рис. 8, а). 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% (рис. 8, б).

Следует учитывать, что прямое сравнение ингибиторов CDK4/6 при HER2-E подтипе мРМЖ не проведено. Однако на конгрессе ESMO 2022 анонсировано исследование III фазы HARMONIA (NCT05207709), в котором приводится прямое

Рис. 6. ЧОО в зависимости от внутреннего подтипа PMЖ в объединенном анализе исследований MONALEESA.

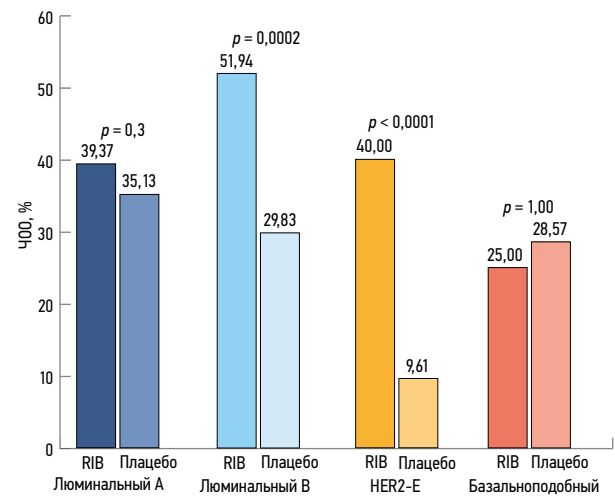
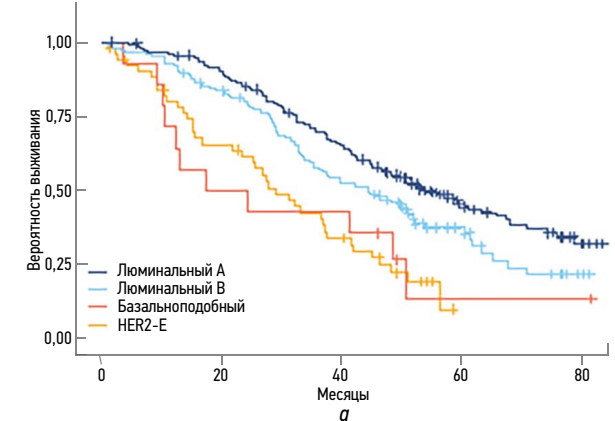


Рис. 7. Медиана ОВ (post-hoc-анализ) в зависимости от внутреннего подтипа PMЖ в объединенном анализе исследований MONALEESA: а – в группе плацебо; б – в группе рибоциклиба [37, 39].

	абс. (%)	Явления, n	Медиана ОВ, мес	95% ДИ
Люминальный А	222 (54)	122	54,6	48,3–66,2
Люминальный В	124 (30)	79	44,9	35,5–52,6
HER2-E	52 (13)	39	29,4	23,9–42,0
Базальноподобный	14 (3)	11	21,2	12,8–НД



	абс. (%)	Явления, n	Медиана ОВ, мес	95% ДИ
Люминальный А	320 (55)	135	68,0	61,5–НД
Люминальный В	154 (26)	75	58,8	48,3–79,2
HER2-E	95 (16)	59	40,3	33,4–49,0
Базальноподобный	16 (3)	14	19,4	10,7–33,2

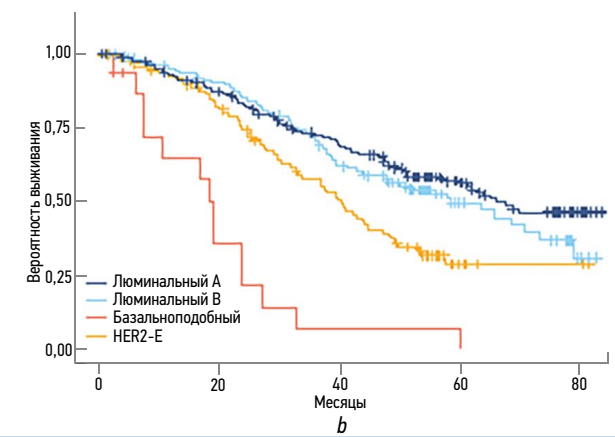
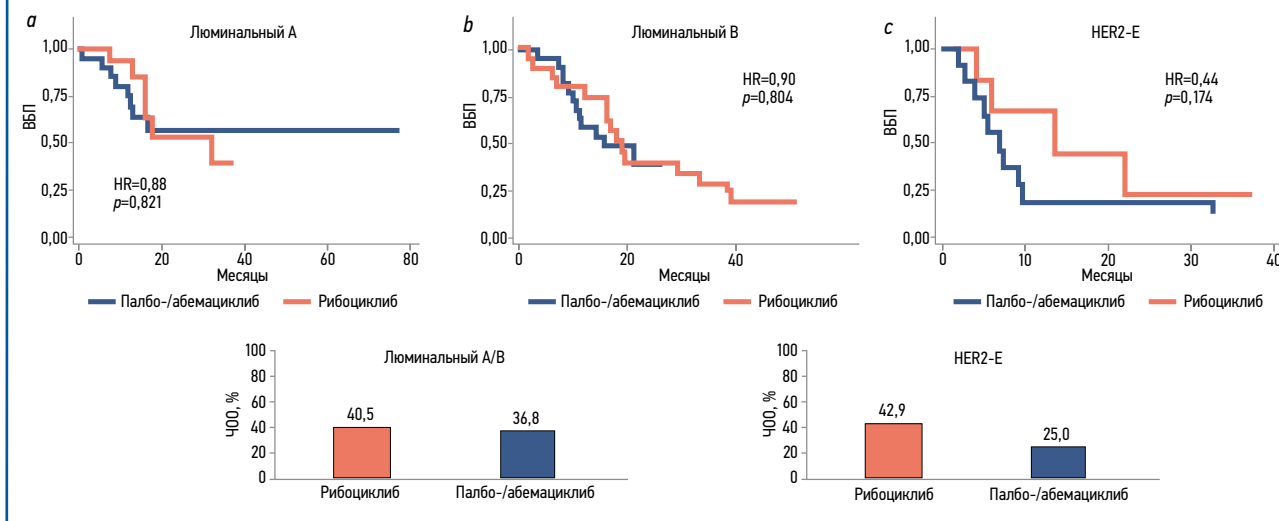


Рис. 8. Медиана ВВП и ЧОО при терапии палбоциклибом/абемациклибом и рибоциклибом для подтипов: а – люминального А; б – люминального В; с – HER2-Е.  
Fig. 8. Median PFS and overall response rate with therapy with palbociclib/abemaciclib and ribociclib for: a – luminal A; b – luminal B; c – HER2-E subtypes.



сравнение эффективности рибоциклиба и палбоциклиба у пациентов с люминальным HER2-негативным HER2-E подтипом РМЖ [41]. Первичная конечная точка исследования – доказать, что комбинация рибоциклиба с эндокринотерапией обладает преимуществом в отношении пролонгирования ВВП у пациентов с указанным подтипом в сравнении с комбинацией с палбоциклибом. В исследование планируется набрать около 500 пациентов, набор которых стартовал в марте 2022 г. В HARMONIA предусмотрена эксплораторная когорта пациентов с люминальным HER2-негативным и базальноподобным подтипами, которые будут получать терапию паклитакселом. Размер данной когорты не predetermined, а конечная точка является исключительно поисковой с целью доказательства низкой эффективности ингибиторов CDK4/6 и гормонотерапии у таких пациентов. Промежуточный анализ запланирован во II квартале 2025 г., а финальный анализ – во II квартале 2026 г.

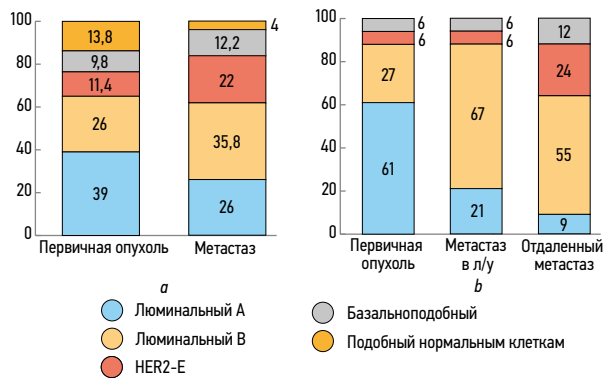
**Что оценивать – первичный очаг или метастаз?**

Известно, что в процессе метастазирования опухоль может изменять свой фенотип, в результате чего наблюдается расхождение классических ИГХ-подтипов между первичной опухолью и ее метастазом (например, люминальный РМЖ трансформировался в тройной негативный). Возникает вопрос о том, сохраняется ли данная дискордантность при проведении теста PAM-50? J. Cejalvo и соавт. (2017 г.) проанализировали 123 парных образца и выявили гетерогенность между первичным очагом и метастазом РМЖ (схематично отражено на рис. 9, а) [11]. Схожее исследование провели С. Jørgensen и соавт. (2021 г.) [42]. Оценивали серию образцов первичной опухоли, метастатически пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, полученных у 33 пациентов. В целом изменение подтипа отмечено у 64% больных (n=21), из них 86% (n=18) эволюционировали в менее благоприятный подтип, что подтверждает результаты J. Cejalvo и соавт. (рис. 9, б).

Результаты приведенных исследований не просто оценивают частоту встречаемости того или иного внутреннего подтипа среди первичных опухолей и метастазов, но и позволяют оценить «поведение» опухоли в процессе ее эволюции. 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.

Могла бы стать трансформация в более благоприятный подтип позитивным прогностическим фактором? Ответ на

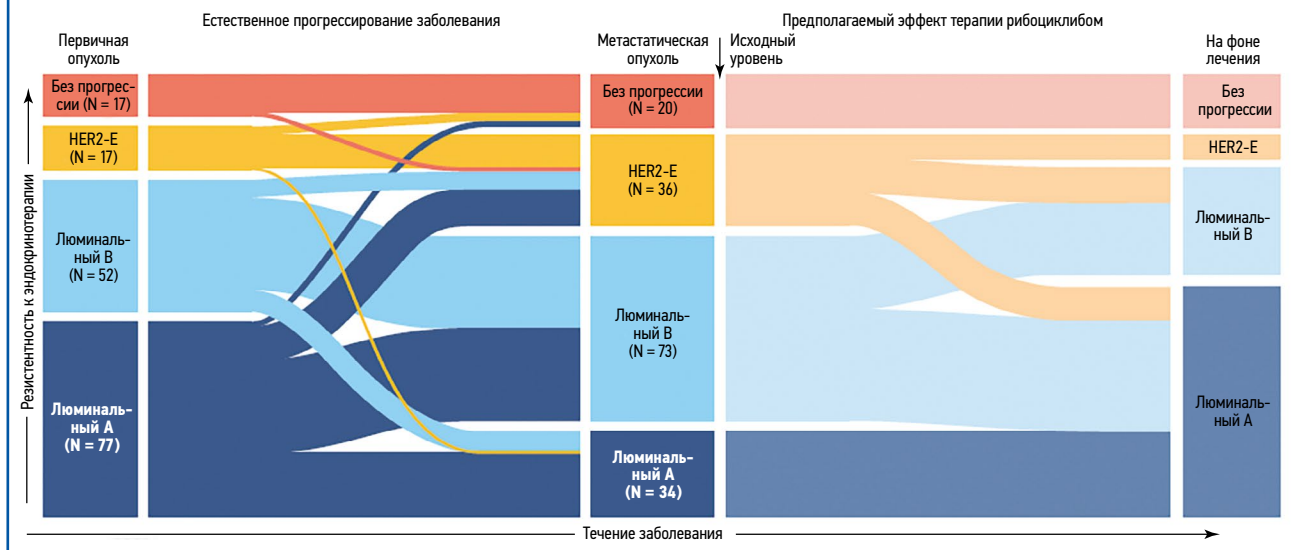
Рис. 9. Изменение внутреннего подтипа опухоли в процессе метастазирования по данным исследований, %: а – J. Cejalvo и соавт.; б – С. Jørgensen и соавт. [2, 42].  
Fig. 9. Change in internal tumor subtype during metastasis according to studies, %: a – J. Cejalvo et al.; b – S. Jørgensen et al. [2, 42].



данный вопрос частично получен в несравнительном исследовании II фазы CORALLEEN, которое оценивало конверсию подтипов после проведенной предоперационной терапии при первичном операбельном (I–IIIa стадии) люминальном В HER2-негативном РМЖ [43]. В исследование включили 106 пациентов, которые были распределены в отношении 1:1 и получали либо неoadъювантную химиотерапию (4 курса в режиме AC и 12 еженедельных введений паклитаксела), либо 6 циклов рибоциклиба и эндокринотерапии. Биопсию опухоли выполняли до начала лечения, на 15-й день терапии, далее изучали операционный материал. Во 2-й группе отмечена конверсия внутренних подтипов у 92% пациентов: у 88% – в менее агрессивный люминальный А, у 4% – в HER2-E, а у 8% подтип остался люминальным В. Таким образом, результаты исследования CORALLEEN свидетельствуют о том, что у большинства пациентов с люминальным В подтипом РМЖ достигается конверсия в более благоприятный подтип при терапии комбинации рибоциклиба с летрозолом.

Анализируя результаты исследований CORALLEEN, а также J. Cejalvo и соавт., С. Jørgensen и соавт., можно утверждать, что применение рибоциклиба может способствовать изменению биологии опухоли, индуцируя переход к более благоприятному люминальному подтипу, и, соответственно, повышать чувствительность к эндокринотерапии и улучшать прогноз пациентки. На рис. 10 отражено «нормальное» развитие болезни: известно, что опухоль может менять свой подтип в процессе эволюции, однако в целом прослеживается

Рис. 10. Схематичное отражение эффекта рибосициклиба на изменение биологии опухоли. Рибосициклиб, вероятно, индуцирует переход к менее агрессивному люминальному подтипу [30].  
Fig. 10. Schematic representation of the effect of ribociclib on changing tumor biology. Ribociclib probably induces a switch to a less aggressive luminal subtype [30].



тенденция к постепенному переходу к более агрессивному подтипу [30]. Добавление рибосициклиба позволяет обратить конверсию фенотипа в благоприятное направление: из более агрессивного в менее агрессивный, например часть люминальных В опухолей станут люминальными А, а часть HER2-Е – люминальными В.

### Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что дискордантность между ИГХ-фенотипом и внутренним подтипом клинически и статистически значима. Внутренние подтипы, полученные в результате генетического профилирования, могут значимо влиять на результаты выживаемости и выступают в качестве отдельного прогностического фактора. Показано, что пациенты с HER2-Е, люминальными А и В подтипами выигрывали при добавлении рибосициклиба к эндокринотерапии с точки зрения увеличения медианы ВВП, ЧОО и медианы ОВ. При этом именно при подтипе HER2-Е выявлена особенно значимая разница между показателями, а риск снижения прогрессирования или смерти являлся наибольшим среди остальных подтипов.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. 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 and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Russnes HG, Lingjærde OC, Børresen-Dale AL, Caldas C. Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. *Am J Pathol*. 2017;187(10):2152–62. DOI:10.1016/j.ajpath.2017.04.022
- Cejalvo JM, Pascual T, Fernández-Martínez A, et al. Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;67:63–70. DOI:10.1016/j.ctrv.2018.04.015
- 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
- Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160–7. DOI:10.1200/JCO.2008.18.1370
- Paquet ER, Hallett MT. Absolute assignment of breast cancer intrinsic molecular subtype. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(1):357. DOI:10.1093/jnci/dju357
- 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
- Finn RS, Liu Y, Zhu Z, et al. Biomarker Analyses of Response to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Women with Treatment-Naive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(1):110–21. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-0751
- Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1688–98. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0432
- Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol*. 2011;24(2):157–67. DOI:10.1038/modpathol.2010.200
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61–70. DOI:10.1038/nature11412
- Cejalvo JM, Martínez de Dueñas E, Galván P, et al. Intrinsic Subtypes and Gene Expression Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res*. 2017;77(9):2213–21. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-2717
- Godoy-Ortiz A, Sanchez-Muñoz A, Chica Parrado MR, et al. Deciphering HER2 Breast Cancer Disease: Biological and Clinical Implications. *Front Oncol*. 2019;9:1124. DOI:10.3389/fonc.2019.01124
- Prat A, Carey LA, Adamo B, et al. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8). DOI:10.1093/jnci/dju152
- Ferrari A, Vincent-Salomon A, Pivot X, et al. A whole-genome sequence and transcriptome perspective on HER2-positive breast cancers. *Nat Commun*. 2016;7:12222. DOI:10.1038/ncomms12222



15. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82. DOI:10.1126/science.3798106
16. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*. 2002;7(Suppl. 4):2-8. DOI:10.1634/theoncologist.7-suppl\_4-2
17. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest*. 2011;121(10):3786-8. DOI:10.1172/JCI60534
18. Kim HK, Park KH, Kim Y, et al. Discordance of the PAM50 Intrinsic Subtypes Compared with Immunohistochemistry-Based Surrogate in Breast Cancer Patients: Potential Implication of Genomic Alterations of Discordance. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):737-47. DOI:10.4143/crt.2018.342
19. Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist*. 2015;20(5):474-82. DOI:10.1634/theoncologist.2014-0372
20. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3366-73. DOI:10.1200/JCO.2011.35.0868
21. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52. DOI:10.1200/JCO.2014.55.5730
22. Perez EA, Ballman KV, Mashadi-Hossein A, et al. Intrinsic Subtype and Therapeutic Response Among HER2-Positive Breast Tumors from the NCCTG (Alliance) N9831 Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(2). DOI:10.1093/jnci/djw207
23. Prat A, Parker JS, Fan C, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2866-73. DOI:10.1093/annonc/mds080
24. Lesurf R, Griffith OL, Griffith M, et al. Genomic characterization of HER2-positive breast cancer and response to neoadjuvant trastuzumab and chemotherapy—results from the ACOSOG Z1041 (Alliance) trial. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1070-7. DOI:10.1093/annonc/mdx048
25. Prat A, Cheang MC, Galván P, et al. Prognostic Value of Intrinsic Subtypes in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Treated With Letrozole With or Without Lapatinib. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1287-94. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.0922
26. Prat A, Brase JC, Cheng Y, et al. Everolimus plus Exemestane for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A PAM50 Intrinsic Subtype Analysis of BOLERO-2. *Oncologist*. 2019;24(7):893-900. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0407
27. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype—ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2342-9. DOI:10.1200/JCO.2010.31.6950
28. Brasó-Maristany F, Palafox M, Monserrat L, et al. 16P Understanding the biologic determinants of ribociclib efficacy in breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32:21-36. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.030
29. Portman N, Alexandrou S, Carson E, et al. Overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in ER-positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(1):R15-30. DOI:10.1530/ERC-18-0317
30. 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
31. Witkiewicz AK, Cox D, Knudsen ES. CDK4/6 inhibition provides a potent adjunct to Her2-targeted therapies in preclinical breast cancer models. *Genes Cancer*. 2014;5(7-8):261-72. DOI:10.18632/genescancer.24
32. Piezzo M, Cocco S, Caputo R, et al. Targeting Cell Cycle in Breast Cancer: CDK4/6 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18). DOI:10.3390/ijms21186479
33. Zhang J, Bu X, Wang H, et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via ubiquitin 3-SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature*. 2018;553(7686):91-5. DOI:10.1038/nature25015
34. Laphanuwat P, Jirawatnotai S. Immunomodulatory Roles of Cell Cycle Regulators. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:23. DOI:10.3389/fcell.2019.00023
35. Chaikovsky AC, Sage J. Beyond the Cell Cycle: Enhancing the Immune Surveillance of Tumors Via CDK4/6 Inhibition. *Mol Cancer Res*. 2018;16(10):1454-7. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-18-0201
36. 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
37. Carey L, Solovieff N, Andre F, O'Shaughnessy J. GS2-00. Correlative analysis of overall survival by intrinsic subtype across the MONALEESA-2, -3, and -7 studies of ribociclib + endocrine therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas. 2021.
38. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, et al. Abstract GS1-04: Correlative biomarker analysis of intrinsic subtypes and efficacy across the MONALEESA Phase III studies. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas. 2020.
39. Jacobson A. Ribociclib Improves Overall Survival in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Across Common Genomic and Clinical Subtypes. *Oncologist*. 2022;27(Suppl. 1):S11-2. DOI:10.1093/oncolo/oyac010
40. Martínez OS, Tolosa P, Sánchez De Torre A, et al. 23P CDK4/6 inhibition and endocrine therapy (ET) in the HER2-enriched subtype (HER2-E) in hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC): a retrospective analysis of real-world data. *Ann Oncol*. 2021;32:21-36. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.037
41. Pascual T, Stover DG, Thuerigen A, et al. 272TIP HARMONIA SOLTI-2101 / AFT-58: A head-to-head phase III study comparing ribociclib (RIB) and palbociclib (PAL) in patients (pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative/HER2-enriched (HR+/HER2-/HER2-E) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2022;33:S662. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.1856
42. Jørgensen CLT, Larsson AM, Forsare C, et al. PAM50 Intrinsic Subtype Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer Show a Significant Shift toward More Aggressive Subtypes with Prognostic Implications. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7). DOI:10.3390/cancers13071592
43. Prat A, Saura C, Pascual T, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):33-43. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30786-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU