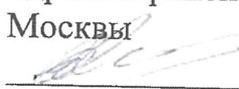


ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист по онкологии
Департамента
Здравоохранения города
Москвы

 И. Е. Хатьков

«07» октябрь 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 15



ТЕСТОВАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОМ
ЛЮМИНАЛЬНОМ HER2-НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(T1-3N0-1 стадии)

Методические рекомендации № 95

УДК 616-006.6

ББК 55.691

Жук 85

Учреждение-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители: Жукова Л.Г., заместитель директора по онкологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», член-корр. РАН, профессор РАН, д. м. н.

Гречухина К.С., старший научный сотрудник отдела общей онкологии, врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», к.м.н.;

Хатькова Е.И., врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», к.м.н.;

Аничкина К.А., младший научный сотрудник отдела общей онкологии «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»;

Иванюк М.А., заведующий отделением диагностики и лечения заболеваний молочной железы центра амбулаторной онкологической помощи «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»;

Кветенадзе Г. Е., заместитель главного врача по онкологии «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», к.м.н.;

Карнаухов Н.С., заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», д.м.н.;

Шурыгина Е.И., врач-патологоанатом ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», к.м.н.;

Филоненко Д.А., заведующий дневным стационаром по онкологическому профилю ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», к.м.н.;

Рецензенты: Артамонова Е.В., заведующий отделением лекарственной терапии №1, «ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ, профессор, д.м.н.;

Колядина И.В., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО, врач отделения патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГГ имени В.И. Кулакова» МЗ РФ, д.м.н.

Данные методические рекомендации проходят в рамках научно-исследовательской работы «Предикторы эффективности лекарственной терапии злокачественных опухолей».

Тестовая гормонотерапия при первично операбельном люминальном HER2-негативном раке молочной железы (T1-3N0-1 стадии) / сост. Л.Г. Жукова, К.С. Гречухина, Е.И. Хатькова [и др.]. – М.: ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, 2025. – 20 с.

Методические рекомендации предназначены для использования в практической работе онкологов, хирургов и врачей смежных специальностей и образовательном процессе студентов медицинских вузов.

Авторы несут ответственность за предоставленные данные в методических рекомендациях.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN:

© Департамент здравоохранения
города Москвы, 2025

© ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, 2025

© Коллектив авторов, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	5
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	8
1. Актуальные данные и современные рекомендации (2023-2025).....	8
1.1. Международные клинические рекомендации (NCCN, ESMO, ASCO)	8
1.2. Российские клинические рекомендации (Клинические рекомендации, размещенные на рубрикаторе Минздрав РФ, Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии)	9
2. Роль иммуногистохимического исследования и молекулярных маркеров при планировании терапии	10
3. Концепция тестовой эндокринотерапии: определение, обоснование и исследования 11	
4. Режимы терапии люминального HER2-негативного РМЖ и их модификация.....	12
4.1. Адьювантная эндокринотерапия: препараты, длительность, особенности	12
4.2. Адьювантная химиотерапия: показания и режимы.....	13
4.3. Новые подходы: таргетная терапия в адьювантном лечении HR+ HER2- РМЖ 14	
5. Эскалация и деэскалация лечения на основе результатов тестовой эндокринотерапии.....	15
6. Алгоритмы ведения пациентов с люминальным HER2-негативным РМЖ (с учетом тестовой ЭТ).....	16
7. Обоснование клинических решений на основе современных данных.....	18
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	18
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	19

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

ГОСТ 2.105-95 «Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам»;

ГОСТ 7.9-95 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования»;

ГОСТ 7.0-99 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения»;

ГОСТ 7.32-2001 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления»;

ГОСТ ИСО 8601-2001 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление дат и времени. Общие требования»;

ГОСТ 7.1-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления»;

ГОСТ 7.60-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения»;

ГОСТ Р 7.0.1-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления»;

ГОСТ Р 7.0.4-2006 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления»;

ГОСТ Р 7.0.49-2007 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения»;

ГОСТ Р 7.0.53-2007 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление»;

ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»;

ГОСТ Р 7.0.12-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

аГНРГ – аналоги гонадотропин-рилизинг гормона
ВБИЗ – выживаемость без инвазивного заболевания
ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов
ИА – ингибитор ароматазы
ОС – овариальная супрессия
РМЖ – рак молочной железы
ХТ – химиотерапия
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЭТ - эндокринотерапия
iCDK4/6 – ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6
в/в – внутривенно
в/м - внутримышечно
п/к - подкожно

ВВЕДЕНИЕ

Люминальный HER2- подтип рака молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее часто встречающихся, составляя приблизительно 70% всех случаев [1]. В подавляющем большинстве болезнь диагностируют на ранних стадиях (~77% всех случаев РМЖ), что позволяет провести радикальное хирургическое лечение, после которого необходимо выбрать оптимальный вариант адъювантной терапии [2]. При определении тактики лечения пациентов с люминальными опухолями необходимо учитывать как фенотипические и гистологические характеристики, так и клинические факторы: возраст, менструальный статус пациентки, стадию заболевания (т.е. статус «Т» и «N»), количество пораженных лимфатических узлов и их анатомическую локализацию [3]. Сочетание этих факторов позволяет определить вариант адъювантного лечения: либо только эндокринотерапия, либо эскалация путем добавления химиотерапии (ХТ) или ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (iCDK4/6).

Одним из информативных инструментов, позволяющих определить оптимальный вариант адъювантной терапии при люминальном HER2- РМЖ, является определение генетических сигнатур. К наиболее изученным тестам относится OncotypeDX: в исследованиях TAILORx и RxPONDER оценивали валидность данной тест-системы для оценки рисков локорегионального рецидива, появления отдаленных метастазов, а также для оценки потенциальной пользы от проведения адъювантной химиотерапии [4,5].

На сегодняшний день на территории России не зарегистрирована ни одна из существующих молекулярно-генетических сигнатур, а отечественные аналоги находятся в процессе разработки, в связи с чем проведение данных тестов возможно только при отправке опухолевых образцов за рубеж, что сопряжено с логистическими и иными затруднениями. В связи с этим актуален поиск доступных для рутинного использования маркеров, обладающих значимой предиктивной и прогностической ценностью.

Согласно литературным данным, таким маркером может выступать индекс пролиферации Ki-67, а именно, динамика его изменения после проведения тестовой эндокринотерапии. Тестовая эндокринотерапия (тестовая ЭТ) – представляет собой короткий (от 14 дней до 3 месяцев) курс предоперационной эндокринотерапии тамоксифеном или ингибитором ароматазы, в зависимости от менструального статуса пациенток. Оценивают уровень Ki-67 до начала эндокринотерапии в биопсийном материале и послеоперационном гистологическом образце. Изменение уровня Ki-67 позволяет косвенно оценить чувствительность опухоли к эндокринотерапии и определить тактику послеоперационного лечения.

Наиболее крупным исследованием, изучившим эффективность данного подхода, стало исследование III фазы ROETIC, в котором было показано, что на основании изменения Ki67 можно оценивать злокачественный потенциал опухоли, ее чувствительность к эндокринотерапии, более точно планировать послеоперационное лечение и прогнозировать течение заболевания [6].

В 2023 году на консенсусной конференции экспертов по лечению рака молочной железы St. Gallen обсуждался вопрос проведения тестовой эндокринотерапии (от 2 до 4 недель) перед выполнением хирургического вмешательства. 69.7% экспертов проголосовали «за» то, что изменение уровня Ki-67% после короткого курса предоперационной эндокринотерапии может влиять на выбор адъювантной тактики лечения пациенток с люминальным HER2-негативный РМЖ [7].

Таким образом актуальным является разработка алгоритмов для принятия решения о варианте применения тестовой эндокринотерапии при раннем люминальном HER2-РМЖ. Целью методических рекомендаций является разработка таких алгоритмов. Методические рекомендации содержат подробное описание схем терапии (с возможностью их эскалации и деэскалации в зависимости от результатов тестовой ЭТ), алгоритмы лечения пациентов и обоснование рекомендуемых клинических решений. Рекомендации предназначены для врачей-онкологов, занимающихся лечением рака молочной железы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Актуальные данные и современные рекомендации (2023-2025)

1.1. Международные клинические рекомендации (NCCN, ESMO, ASCO)

В рекомендациях NCCN v.4 2025 и ESMO 2024 определена важная роль послеоперационной эндокринотерапии, которая показана всем пациенткам с люминальным подтипом РМЖ на срок не менее 5 лет в зависимости от менопаузального статуса: у пременопаузальных пациенток – тамоксифен (с добавлением овариальной супрессии при высоком риске), у постменопаузальных – ингибитор ароматазы (ИА) как предпочтительный вариант [8,9]. В рекомендациях особо отмечено значение стратификации риска для решения о необходимости адъювантной химиотерапии (ХТ) или терапии ингибиторами циклин-зависимых киназ 4 и 6 типа (iCDK4/6). Дополнительно в NCCN приводится диагностика с помощью генетических сигнатур (Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict и др.) у пациенток с промежуточным риском (например, T1-T2/N0-1) при отсутствии прямых показаний к послеоперационной химиотерапии. В таблице 1 приведены основные генетические сигнатуры, использующиеся для составления молекулярно-генетического профилирования РМЖ, а также отражена основная клиническая значимость результатов. Все они основаны на изучении мРНК в ткани опухоли молочной железы.

Таблица 1. Основные генетические сигнатуры при люминальном HER2- РМЖ

<i>Название</i>	<i>Количество генов</i>	<i>Клиническое значение</i>
Oncotype DX Breast [10]	21 (16 опухоль-ассоциированных и 5 референсных генов)	Расчет вероятности рецидива в значениях от 1 до 100 баллов: 0-10 – низкий риск рецидива; 11-25 – промежуточный риск; >26 – высокий риск рецидива
MammaPrint [11]	70	Расчет риска рецидива
Endopredict [12]	12	Расчет риска рецидива в течение 10 лет
Prosigna/PAM50 [13]	50	Молекулярно-генетический портрет опухоли: люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный, нормальноподобный и базальноподобный. Расчет риска рецидива: низкий (< 10%), средний (10–20%), высокий (> 20%).
Breast Cancer Index [14]	7	Расчет риска рецидива в течение 5-10 лет, выигрыш от назначения ЭТ >5 лет

Клиническое использование этих сигнатур было изучено в различных исследованиях, результаты некоторых из них суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Клиническое исследования, проведенные на основе генетических сигнатур при люминальном HER2- РМЖ

Сигнатура	Исследование	Дизайн исследования	Результаты
Oncotype DX Breast	TAILORx [4]	n=10273 T1-2 N0: <ul style="list-style-type: none"> • 0-10 баллов (n=1619) -> только ЭТ • >26 баллов (n=1389) -> ХТ + ЭТ • 11-25 баллов (n=6711) рандомизированы 1:1: <ul style="list-style-type: none"> ○ -> только ЭТ ○ -> ХТ + ЭТ 	В группе промежуточного риска (11-25 баллов) на 9-летнем рубеже: <ul style="list-style-type: none"> - выживаемость без признаков инвазивного заболевания: 83,3% в группе -> только ЭТ и 84,3% -> ХТ + ЭТ; - общая выживаемость: 93,9% и 93,8%, соответственно
	WSG Plan B [15]	n=3198 T1-4 N+ или N0 при наличии: T \geq 2, или G2/3, или возраст <35 \leq 11 баллов (n=348), N0/1 -> только ЭТ	Проведение только ЭТ обеспечивало 5-летнюю ОВ 94,4%
Mammaprint	MINDACT [16]	Низкий генетический + высокий клинический риск (n=1597) Рандомизированы 1:1: n=749 -> ХТ + ЭТ n=748 -> ЭТ	8-летняя выживаемость без отдаленных метастазов: 92.0% ХТ + ЭТ и 89.4% в группе ЭТ
Prosigna/PAM50	ABCSG-8 trial [17]	n=1478 Ранний люминальный HER2- РМЖ -> тамоксифен 5 лет или тамоксифен 2 года + анастрозол 3 года	В группе низкого риска риск появления отдаленных метастазов в течение 10 лет <3,5%

На сегодняшний день проведение генетических тестов ограничено ввиду логистических и экономических возможностей, что делает их трудно внедряемыми в рутинную клиническую практику.

В приведенных рекомендациях отсутствует опция применения тестовой ЭТ, однако в рекомендациях ASCO отражена возможность проведения неоадьювантной эндокринотерапии у постменопаузальных пациенток, которая не планируется проведения неоадьювантной химиотерапии [18]. Однако эта опция предполагает значимо более длительный период проведения терапии до хирургического лечения. Таким образом, возможность проведения тестовой или индукционной эндокринотерапии не отражена в рекомендациях ASCO, но концептуально не противоречит ей.

1.2. Российские клинические рекомендации (Клинические рекомендации, размещенные на рубрикаторе Минздрав РФ, Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии)

Действующие на территории Российской Федерации клинические рекомендации во многом согласуются с международными стандартами, приведенными выше [19,20]. Стоит отметить, что в клинических рекомендациях МЗ РФ, как и в практических рекомендациях RUSSCO по лечению рака молочной железы отражена необходимость проведения тестовой

эндокринотерапии у пациентов менопаузального возраста с первично операбельным люминальным HER2-отрицательным РМЖ стадий T1–3N0–1 может быть назначен короткий (2–3 недели) курс предоперационной гормонотерапии ИА на этапе предоперационной подготовки. Измерение Ki-67 в биопсийном материале до начала терапии и в удаленной опухоли после 2–3 недель терапии позволяет оценить чувствительность опухоли к гормонотерапии и уточнить биологические характеристики опухоли. Отмечается, что уровень Ki-67 после тестовой эндокринотерапии имеет большее прогностическое значение, чем исходный показатель Ki-67. В рекомендациях приведены критерии интерпретации: после 2 недель ЭТ уровень Ki-67 <10% в операционном материале расценивается как благоприятный прогностический фактор, позволяющий деэскалировать послеоперационное лечение и отказаться от проведения адъювантной химиотерапии в пользу только гормонотерапии (при условии отсутствия других факторов неблагоприятного прогноза, таких как G3 и/или поражения ≥ 4 лимфоузлов). Напротив, Ki-67 >30% после предоперационной ЭТ свидетельствует о нечувствительности опухоли к гормональному воздействию и является аргументом в пользу эскалации лечения и проведения адъювантной химиотерапии в отсутствие противопоказаний к ней. Промежуточные значения Ki-67 (10–30%) считаются «серой зоной» – показания к проведению химиотерапии в этих случаях основываются на стандартных клинико-морфологических факторах.

2. Роль иммуногистохимического исследования и молекулярных маркеров при планировании терапии

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование опухолевой ткани является обязательным этапом диагностики и планирования лечения рака молочной железы. К ключевым биомаркерам относят: рецепторы эстрогенов (РЭ), рецепторы прогестерона (РП), гиперэкспрессия HER2/neu, а также индекс пролиферации Ki-67.

- **РЭ и РП.** Выраженность экспрессии гормональных рецепторов позволяет выявить гормонозависимые опухоли, чувствительные к проведению ЭТ. Согласно рекомендациям ASCO/CAP, опухоль считается позитивной по РЭ/РП, если $\geq 1\%$ опухолевых клеток демонстрируют ядерное окрашивание, однако, клинически значимой принимают умеренную/высокую экспрессию. Наиболее часто применяемой шкалой является Allred, которая учитывает процент и интенсивность окрашивания: 0–2 балла – отрицательный статус, 3–5 – слабopоложительный, 6–8 – положительный высокий. Высокий уровень экспрессии РЭ (например, 8 баллов по Allred) ассоциирован с более высокой эндокриночувствительностью, в то время как низкая экспрессия (Allred ≤ 2 –3) фактически приравнивается к отрицательному статусу: клинически такие типы опухоли практически не отвечают на проводимую ЭТ [21]. Однако назначение гормонотерапии оправдано при слабо-положительной экспрессии РЭ.

- **HER2 статус.** Базовое определение гиперэкспрессии HER2/neu проводится путем ИГХ и оценивается по степени мембранного окрашивания: 0 – отрицательно, 1+ – слабopоложительно, 3+ – положительно, 2+ – неопределенно. При неопределенном статусе требуется дополнительное проведение гибридизации *in situ* (FISH/SICH/CISH). HER2-положительные опухоли относятся к отдельному биологическому подтипу, который лечится с обязательным включением анти-HER2 таргетной терапии и не рассматривается в данных методических рекомендациях.

- **Индекс Ki-67.** Ki-67 является показателем пролиферативной активности опухоли и отражает процент опухолевых клеток, находящихся в митотической фазе клеточного цикла. Известно, что более высокие значения Ki-67 ассоциированы с агрессивным клиническим течением и менее благоприятным прогнозом. Индекс Ki-67 позволяет разграничить люминальный А (<20 %) и люминальный В (>30%) подтипы. Методика оценки Ki-67 варьирует среди различных патоморфологических лабораторий, в связи с чем международная рабочая группа по Ki-67 (International Ki67 Working Group)

опубликовала стандартизованные рекомендации: предпочтительно проводить подсчет обученными морфологами по унифицированной методике, участвовать в программах внешней верификации качества [22,23].

Помимо указанных базовых маркеров при иммуногистохимическом исследовании могут дополнительно изучаться опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs), уровень экспрессии PD-L1, андрогеновые рецепторы (AR), TP53, которые не несут рутинной клинической значимости для люминального HER2- РМЖ. Дополнительно для люминального HER2- подтипа имеет значение определение такого маркера как E-кадгерин, отрицательная экспрессия которого характерна для долькового рака молочной железы, клинически характеризующегося низким уровнем ответа на проводимую химиотерапию.

3. Концепция тестовой эндокринотерапии: определение, обоснование и исследования

Тестовая эндокринотерапия представляет собой **кратковременный курс гормональной терапии**, проводимый на предоперационном этапе с целью оценки чувствительности опухоли к гормональному воздействию. В отличие от классической неоадьювантной гормонотерапии, которая обычно длится 3–6 месяцев и преследует цель уменьшения опухоли для операции, тестовая ЭТ ограничена 2–12 неделями (обычно ~2–4 недели) и направлена именно на оценку биологии опухоли. Выбор варианта эндокринотерапии определяется менопаузальным статусом пациенток: при подтвержденной менопаузе следует использовать ИА, при пременопаузе или при сохранной функции яичников – тамоксифен. Следует отметить, что для тамоксифена на сегодняшний день данные являются незрелыми.

В исследовании ROETIC оценивалась роль применения индукционной эндокринотерапии у постменопаузальных пациенток с ранним резектабельным люминальным HER2+/- РМЖ [6]. В исследование были включены 4480 пациенток, которые были рандомизированы в соотношении 2:1; в экспериментальной группе (n=2976) проводилась терапия ИА периоперационно (в течение 10–21 день до операции и далее после операции), в контрольной группе сразу проводилось хирургическое лечение (n=1504).

Первичной точкой в исследовании явилась безрецидивная выживаемость (время до местного/регионального/отдаленного рецидива или смерти от РМЖ). При наблюдении за пациентками в течение 62,9 месяцев у 10% (n=434) был отмечен рецидив заболевания: из них 9% (n=280) получали периоперационную ЭТ, а 10% (n=154) – нет. При оценке медианы пятилетней ОВ между подгруппами не было показано различий: 88,9% пациенток были живы в группе с периоперационной ЭТ и 88,9% в группе без периоперационной ЭТ. Однако рецидив заболевания реже развивался в случаях снижения уровня Ki67 ниже 10% после проводимой эндокринотерапии перед операцией. Почти половина смертей не была ассоциирована с диагнозом РМЖ, и ни одна смерть не была связана с противоопухолевым лечением.

Через 2 недели приема ИА уровень Ki67 значительно уменьшался, особенно заметна была разница в группе с HER2-отрицательными опухолями. Пациентки, у которых уровень Ki67 оставался $\geq 10\%$ после двухнедельного курса ИА, имели более высокие риски рецидива, чем те, у кого Ki67 снизился $< 10\%$. Среди люминальных HER2-негативных опухолей риск рецидива заболевания составил 4,3% при пятилетнем наблюдении в группе Ki67 $< 10\%$ по сравнению с пациентками, у которых Ki67 оставался выше 10%: у них риск рецидива заболевания в течение 5 лет составил 8,4%.

Принципиально стратифицировать пациенток по результатам исследования ROETIC можно в несколько категорий: «Low-Low» (т.е. низкий Ki-67 до и после предоперационной ЭТ с наилучшим прогнозом); «High-Low» (т.е. изначально высокий Ki-67, снизившийся после ЭТ, обладающий промежуточным прогнозом, но демонстрирующий чувствительность к проводимой гормонотерапии); «High-High» (отсутствие значимого

изменения Ki-67 на его высоком уровне, что отражает наименее благоприятный прогноз и наименьшую чувствительность к ЭТ).

Исследование WSG-ADAPT было посвящено роли OncotypeDX в определении тактики адъювантной терапии у пациенток с люминальным HER2- ранним РМЖ. После проведения OncotypeDX, пациентки (n=2290) стратифицировались в зависимости от набранного количества баллов или дополнительных клинико-морфологических характеристик [24]:

- ≤ 11 баллов (23,1%): пациенткам сразу назначалась только ЭТ без проведения ХТ;
- ≥ 26 баллов или >3 пораженных лимфатических узлов (18,7%): назначалась ХТ с последующей ЭТ;

- 12-25 баллов (58,3%): в этой группе пациенток проводился короткий 21-дневный курс ЭТ (тамоксифен или ИА, в зависимости от менопаузального статуса) с последующим хирургическим лечением и повторным измерением уровня Ki-67. При снижении Ki-67 $\leq 10\%$ пациенткам не назначалась ХТ, в отличие от пациенток, у которых не было отмечено динамики снижения индекса до указанных цифр.

Было показано, что у части пациенток с промежуточным геномным риском можно отказаться от химиотерапии, если короткий курс предоперационной ЭТ привел к снижению Ki-67 $\leq 10\%$: 5-летняя выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) составила 92,6%, что сопоставимо с показателем в контрольной группе с низким риском прогрессирования – 93,9% [25]. Исследование ADAPT продемонстрировало высокую клиническую значимость использования короткой ЭТ для отбора пациенток для деэскалации лечения и позволило избежать назначения ХТ примерно у 50–60% пациенток с промежуточным геномным риском по OncotypeDX.

Таким образом, сформулировано следующее определение: тестовая эндокринотерапия – курс предоперационной гормонотерапии длительностью не менее 2 недель, но не более 3 месяцев, проводимый с целью определения эндокринной чувствительности опухоли и планирования адъювантного этапа.

4. Режимы терапии люминального HER2-негативного РМЖ и их модификация

Лечение раннего люминального HER2- РМЖ предполагает комплексный подход: хирургическое лечение, эндокринотерапия и опциональное использование лучевой терапии и химиотерапии. Ниже приведены основные схемы и принципы лекарственного лечения, актуальные на 2023–2025 годы, с учетом возможной эскалации или деэскалации на базе результатов тестовой ЭТ.

4.1. Адъювантная эндокринотерапия: препараты, длительность, особенности

Проведение адъювантной эндокринотерапии является обязательным аспектом лечения люминального HER2- РМЖ. Определение менопаузального статуса пациентки является важным для последующего выбора варианта гормонотерапии. Критериями менопаузы являются:

- двусторонняя овариэктомия;
- возраст ≥ 60 лет;
- возраст < 60 лет:
 - аменорея в течение ≥ 12 мес. в сочетании с постменопаузальными уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в отсутствие ХТ, терапии тамоксифеном и овариальной супрессии (ОС);
 - постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола в процессе терапии тамоксифеном.

Основные варианты проводимой адъювантной ЭТ отражены в таблице 3. Ингибиторы ароматазы могут быть использованы только у пациенток с менопаузальным уровнем эстрадиола и ФСГ (либо при естественно наступившей менопаузе, либо после овариэктомии, либо на фоне медикаментозной овариальной супрессии аГНПГ).

Тамоксифен может использоваться вне зависимости от функции яичников, однако, при наличии высокого риска рецидива рекомендован к применению совместно с медикаментозной ОС. При достижении менопаузальных лабораторных показателей может быть выполнено переключение с тамоксифена на ИА до суммарной длительности ЭТ в 5 лет при сохранении ОС.

При наличии факторов неблагоприятного прогноза, таких как N+, G3, Ki-67>30%, может рассматриваться продление срока ЭТ до 7-10 лет. Продолжение адъювантной терапии на срок свыше 10 лет не рекомендовано. Овариальную супрессию аГНПГ не следует продолжать дольше 5 лет ввиду отсутствия достаточной научно-доказательной базы о клинической пользе такого подхода.

При проведении адъювантной ХТ гормонотерапия начинается сразу после ее завершения и может проводиться одновременно с лучевой терапией при ее клинической необходимости.

Таблица 3. Основные варианты проводимой адъювантной ЭТ при люминальном HER2- РМЖ

<i>Тип препарата</i>	<i>Препарат, дозировка</i>
Антиэстрогены	Тамоксифен 20 мг/сутки р.о. ежедневно
Ингибиторы ароматазы (ИА)	Летрозол 2,5 мг/сутки р.о. ежедневно (нестероидный) Анастрозол 1 мг/сутки р.о. ежедневно (нестероидный) Эксеместан 25 мг/сутки р.о. ежедневно (стероидный)
Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (аГНПГ)	Гозерелин 3,6 мг п/к каждые 28 дней Трипторелин 3,75 мг в/м каждые 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м каждые 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м каждые 28 дней

4.2.Адъювантная химиотерапия: показания и режимы

В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ назначение адъювантной химиотерапии не рекомендуется рутинно **всем** пациенткам с ранним люминальным HER2-РМЖ и может быть рекомендовано в особых клинических ситуациях в дополнение к адъювантной эндокринотерапии.

При люминальном А подтипе может быть рассмотрено назначение адъювантной химиотерапии в режиме AC/EC или DC (см. Табл.4):

- при метастатическом поражении ≥ 4 регионарных лимфатических узлов;
- при $\geq T3$

При люминальном В подтипе назначение химиотерапии может быть рассмотрено:

- при T1b-c и N0: при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Ki67;
- при T2 и N0 – в режиме AC/EC или DC (см. Табл.4);
- при T3 или N+ – в режиме AC/EC -> таксаны (см. Табл.4);

Адъювантная химиотерапия должна быть начата не позднее 4-6 недель после оперативного вмешательства при условии отсутствия хирургических осложнений, при их развитии – после разрешения. Проведение послеоперационной химиотерапии не рекомендовано по прошествии 3 и более месяцев после оперативного лечения.

Рекомендуемые режимы адъювантной лекарственной терапии люминального HER2-отрицательного РМЖ представлены в таблице 4.

Таблица 4. Основные варианты проводимой адъювантной ХТ при люминальном HER2- РМЖ

Название режима	Расшифровка
DC (4-6 циклов)	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в д.1 + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в д.1, 1 раз в 21 день с первичной Г-КСФ профилактикой *
АС (4 цикла)	Доксорубин 60 мг/м ² в/в д.1 + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в д.1, 1 раз в 21 день
ddAC (4 цикла)	Доксорубин 60 мг/м ² в/в д.1 + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в д.1, 1 раз в 14 дней с первичной Г-КСФ профилактикой *
ЕС (4 цикла)	Эпирубин 90 мг/м ² в/в д.1 + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в д.1, 1 раз в 21 день
АС + паклитаксел	Доксорубин 60 мг/м ² в/в д.1 + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в д.1, 1 раз в 21 день [4 цикла] → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно [12 введений] **
АС + паклитаксел + карбоплатин	Доксорубин 60 мг/м ² в/в д.1 + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в д.1, 1 раз в 21 день [4 цикла] → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин АUC2 в/в еженедельно [12 введений] **
АС + доцетаксел	Доксорубин 60 мг/м ² в/в д.1 + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в д.1, 1 раз в 21 день [4 цикла] → доцетаксел 75 мг/м ² в/в 1 раз в 21 день [4 цикла]

* Требуется первичная Г-КСФ профилактика: филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения цитостатиков минимум в течение 5 дней либо до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира; пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к через 24 часа после введения цитостатиков однократно.

**Режим введения паклитаксела 175 мг/м² 1 раз в 3 недели является менее эффективным по сравнению с еженедельным.

4.3. Новые подходы: таргетная терапия в адъювантном лечении HR+ HER2-РМЖ

В лечении метастатических форм люминального HER2- РМЖ стандартно используются ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 типа (iCDK4/6): палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Применение этих препаратов было также изучено в рамках адъювантных опций. В исследовании PALLAS адъювантное использование палбоциклиба не достигло конечных точек, в связи с чем исследование было признано негативным.

На сегодняшний день наибольшая доказательная база отмечена для абемациклиба, эффективность которого была изучена в исследовании monarchE. В него были включены пациенты (n=5637) в любом статусе менопаузы, ранее радикально прооперированные по поводу люминального HER2- РМЖ высокого риска [26]. К факторам высокого риска прогрессирования были отнесены ≥ 4 метастатически пораженных регионарных лимфоузлов или 1–3 метастатических лимфоузла и не менее одного из следующих факторов: высокая степень злокачественности опухоли (G3) и/или Ki-67 ≥ 20 % и/или размер опухоли ≥ 5 см. Пациенты были рандомизированы в две группы (1:1): первая получала стандартную ЭТ (согласно принятой в центре практике), вторая – ЭТ в сочетании с абемациклибом (150 мг х 2 р/сут р.о. ежедневно в течение 2 лет). При медиане наблюдения 54 месяца было отмечено увеличение 5-летней ВБИЗ в группе абемациклиба на 7,6 %: 83,6% против 76,0 % в группе ЭТ, при этом отмечено снижение относительного риска развития инвазивного заболевания на 32%. Также продемонстрировано преимущество во ВБОМ: пятилетний показатель составил 86,0% в группе абемациклиба против 79,2 % в стандартной ЭТ. На момент последнего анализа данные по общей выживаемости остаются незрелыми ввиду малого количества наступивших событий в обеих группах.

На сегодняшний день адъювантное применение абемациклиба внесено в международные клинические рекомендации (ESMO, NCCN) как опция при лечении люминального HER2- РМЖ высокого риска. В клинические рекомендации МЗ РФ данная опция на сегодняшний день не внесена, однако, отражена в практических рекомендациях российского общества клинической онкологии.

Еще одним исследованием, оценившим роль iCDK4/6 в адъювантном лечении стало NATALEE, посвященное применению рибоциклиба (400 мг x 1 р/сут р.о. д.1-21 каждые 28 дней в течение 3 лет) в сочетании со стандартной ЭТ в лечении люминального HER2- РМЖ высокого риска [27]. В это исследование включалась более широкая когорта пациентов, чем в monarchE (в т.ч. N0). На сегодняшний день имеются промежуточные данные о полученном преимуществе в отношении ВБИЗ и ВБОМ во всей популяции пациентов, включенных в исследование. Ожидаются более зрелые данные в отношении различных конечных точек. Рибоциклиб внесен в клинические рекомендации ASCO как одна из возможных опций при лечении раннего люминального HER2- РМЖ высокого риска [28].

5. Эскалация и деэскалация лечения на основе результатов тестовой эндокринологии

Проведение тестовой эндокринологии является важным клиническим инструментом для принятия решения о необходимости и варианте проведения адъювантной ХТ. Для оценки ее эффективности требуется определение уровня Ki-67 в операционном материале.

В главе 6 приведены алгоритмы эскалации и деэскалации режимов адъювантного лечения пациенток с люминальным HER2- ранним РМЖ в зависимости от динамики уровня Ki-67 по результатам тестовой ЭТ.

Основные положения можно сформулировать следующим образом:

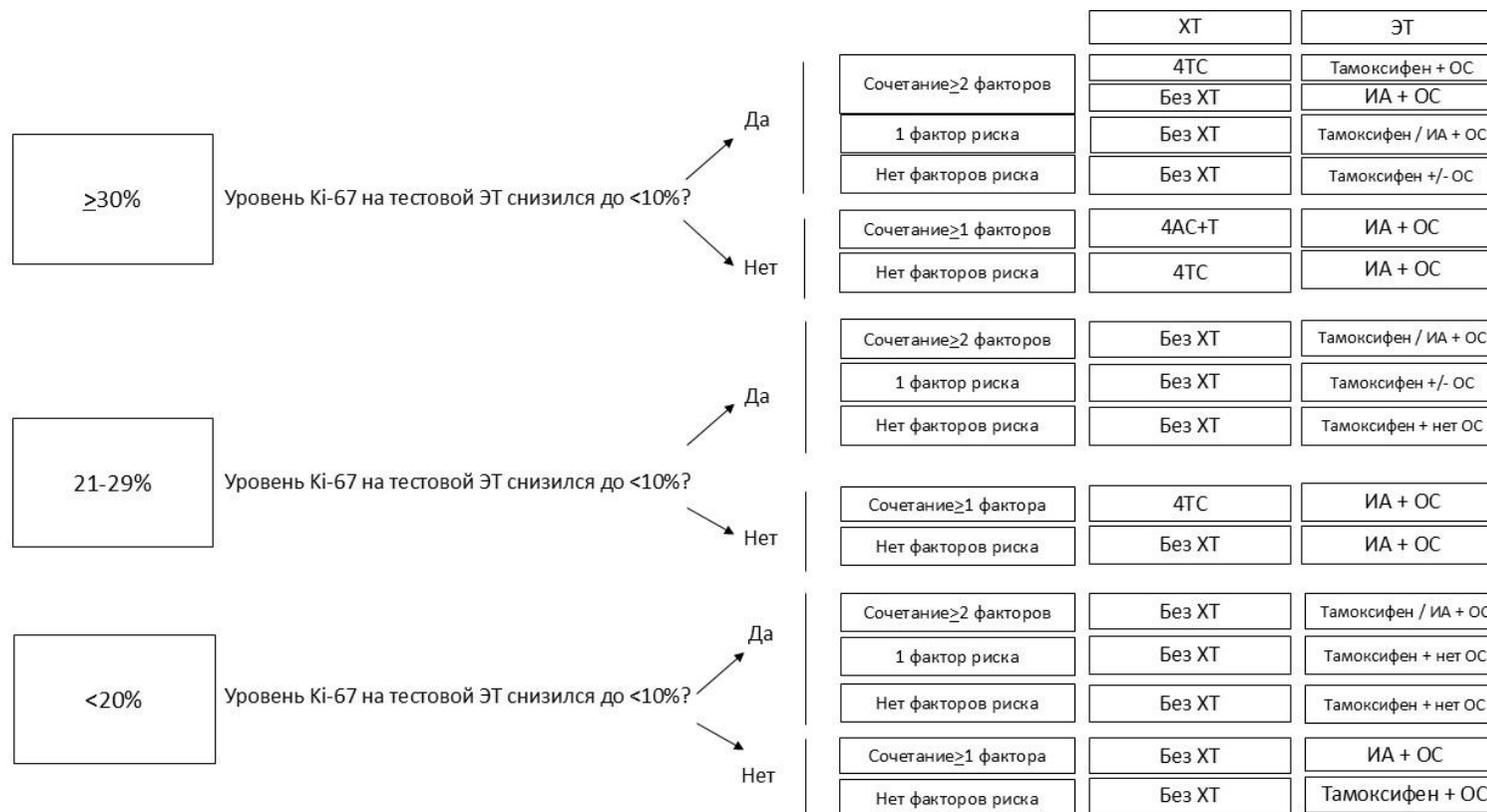
- Снижение уровня Ki-67 < 10% после проведения тестовой ЭТ позволяет отказаться от проведения адъювантной ХТ при отсутствии дополнительных клинико-морфологических факторов риска;

- Сохранение уровня Ki-67 > 30% после проведения тестовой ЭТ является одним из важных критериев рассмотрения назначения адъювантной ХТ для снижения риска рецидива заболевания.

Промежуточные значения показателя Ki-67 (10-30%) в результате эффекта тестовой ЭТ должны оцениваться в совокупность с клинико-морфологическими факторами неблагоприятного прогноза: поражением лимфатических узлов, степенью дифференцировки, гистологическим подтипом и размерами первичной опухоли.

6. Алгоритмы ведения пациентов с люминальным HER2-негативным РМЖ (с учетом тестовой ЭТ)

Основные алгоритмы изменения адъювантной химиотерапии и эндокринотерапии в зависимости от изменения уровня Ki-67 на фоне тестовой ЭТ представлены ниже на рисунке 1 (пременопаузальные пациентки) и 2 (постменопаузальные пациентки).



Данные рекомендации применимы для инвазивного неспецифицированного подтипа РМЖ, случаи других специфицированных подтипов должны быть рассмотрены индивидуально, в случае долькового подтипа, подтвержденного отсутствием экспрессии e-cadherin, следует назначать ЭТ вне зависимости от уровня снижения Ki-67
К факторами риска могут быть отнесены G3, РП<3Б, ИГХ HER2 2+ (ISH негативный)

Рисунок №1. Алгоритм модификации адъювантной системной терапии у пременопаузальных пациенток после тестовой эндокринотерапии тамоксифеном.

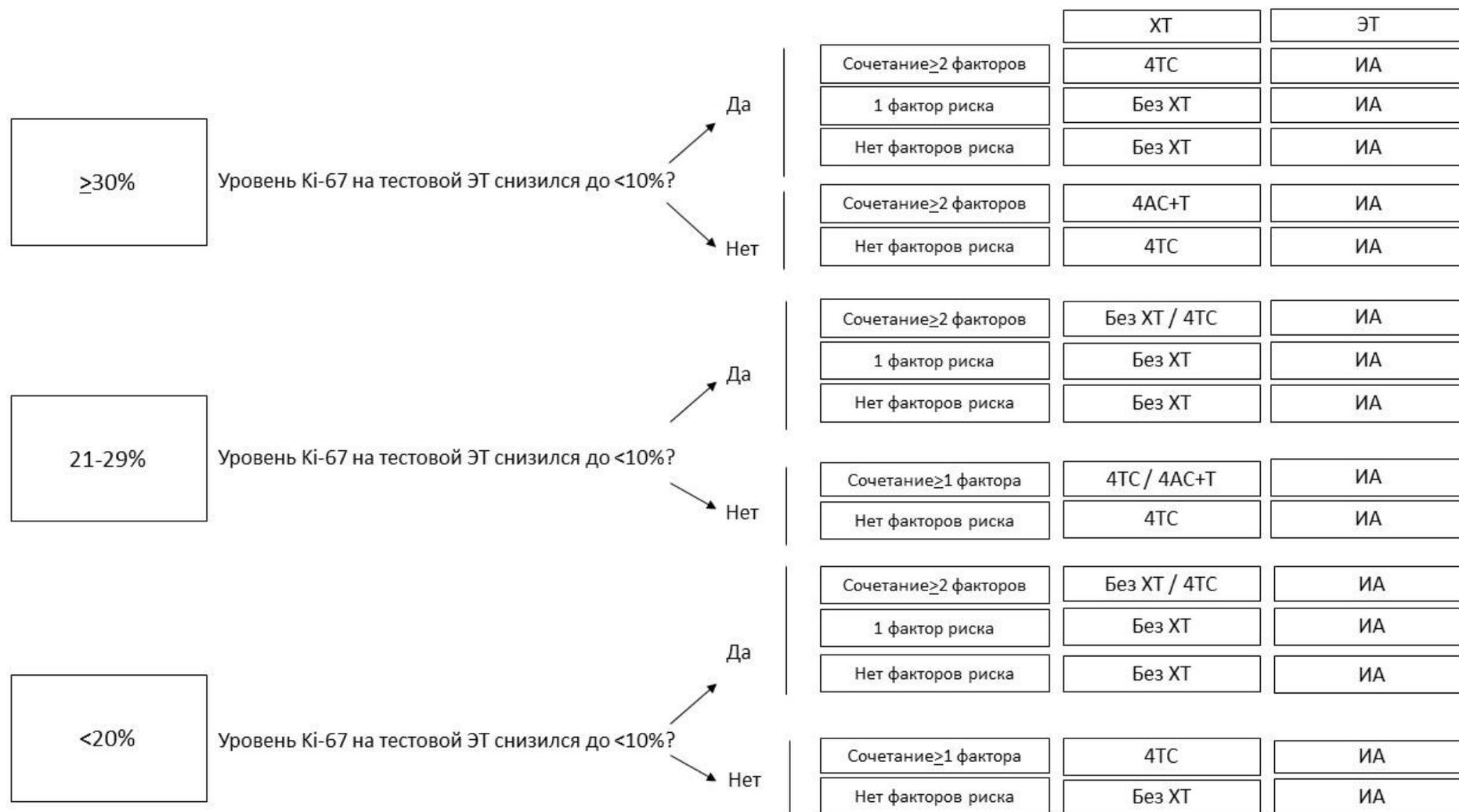


Рисунок №2. Алгоритм модификации адъювантной системной терапии у постменопаузальных пациенток после тестовой эндокринотерапии ингибиторами ароматазы.

7. Обоснование клинических решений на основе современных данных

Накопленные литературные данные, в частности, результаты исследования ADAPT и POETIC демонстрируют прогностическую значимость подхода короткого курса эндокринотерапии и позволяют предсказать необходимость эскалации или деэскалации послеоперационного лечения.

Быстрое начало терапии благоприятно сказывается на психологическом состоянии пациента, а также снижает организационную нагрузку на хирургические подразделения лечебного учреждения: срок проведения операции может быть отложен без ущерба онкологической эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тестовая эндокринотерапия представляет собой предоперационную гормонотерапию длительностью не менее 2 недель, но не более 3 месяцев, которая может быть назначена пациенткам с люминальными HER2-негативными опухолями IA – IIA стадий. Она проводится с целью определения эндокринной чувствительности опухоли и планирования адъювантного этапа. Выбор ЭТ определяется менопаузальным статусом пациентки: в постменопаузе рекомендовано терапия ингибиторами ароматазы (анастрозол или летрозол), а в пременопаузе – тамоксифен, однако, для последнего данные на сегодняшний день являются незрелыми.

Для определения эндокриночувствительности опухоли необходимо определение уровня Ki-67 при помощи ИГХ в биопсийном образце до начала приема гормонотерапии и в послеоперационном материале. Динамика уровня Ki-67 позволяет выделить эндокриночувствительные и эндокринорезистентные опухоли и, таким образом, персонализировать подход к назначению системной адъювантной терапии.

Снижение уровня Ki-67 < 10% после проведения тестовой ЭТ позволяет деэскалировать системное адъювантное лечение при отсутствии дополнительных клинико-морфологических факторов риска. Сохранение уровня Ki-67 > 30% после проведения тестовой ЭТ является одним из важных критериев рассмотрения назначения адъювантной ХТ для снижения риска рецидива заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Paquet ER, Hallett MT. Absolute assignment of breast cancer intrinsic molecular subtype. *J Natl Cancer Inst* 2014;107. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJU357>.
- [2] Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno K, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol* 2022;18:2667–82. <https://doi.org/10.2217/FON-2022-0310>.
- [3] Garutti M, Griguolo G, Botticelli A, Buzzatti G, De Angelis C, Gerratana L, et al. Definition of High-Risk Early Hormone-Positive HER2–Negative Breast Cancer: A Consensus Review. *Cancers (Basel)* 2022;14:1898. <https://doi.org/10.3390/CANCERS14081898>.
- [4] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;379:111–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1804710>.
- [5] Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2021;385:2336–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2108873>.
- [6] Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1443–54. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30458-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30458-7).
- [7] Untch M, Banys-Paluchowski M, Brucker SY, Budach W, Denkert C, Ditsch N, et al. Treatment of Early Breast Cancer: The 18th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference against the Background of Current German Treatment Recommendations. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2023;83:1102. <https://doi.org/10.1055/A-2121-2495>.
- [8] Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology* 2024;35:159–82. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>.
- [9] Breast Cancer - Guidelines Detail n.d. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419> (accessed September 14, 2025).
- [10] Malam Y, Rabie M, Geropantas K, Alexander S, Pain S, Youssef M. The impact of Oncotype DX testing on adjuvant chemotherapy decision making in 1-3 node positive breast cancer. *Cancer Rep (Hoboken)* 2022;5. <https://doi.org/10.1002/CNR2.1546>.
- [11] Dubsy P, Van't Veer L, Gnant M, Rudas M, Bago-Horvath Z, Greil R, et al. A clinical validation study of MammaPrint in hormone receptor-positive breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 (ABCSCG-8) biomarker cohort. *ESMO Open* 2021;6. <https://doi.org/10.1016/J.ESMOOP.2020.100006>.
- [12] Filipits M, Dubsy P, Rudas M, Greil R, Balic M, Bago-Horvath Z, et al. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER+, HER2- Node-Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. *Clin Cancer Res* 2019;25:3865–72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0376>.
- [13] Mathews JC, Nadeem S, Levine AJ, Pouryahya M, Deasy JO, Tannenbaum A. Robust and interpretable PAM50 reclassification exhibits survival advantage for myoepithelial and immune phenotypes. *NPJ Breast Cancer* 2019;5:1–8. <https://doi.org/10.1038/S41523-019-0124-8;SUBJMETA>.
- [14] Noordhoek I, Treuner K, Putter H, Zhang Y, Wong J, Kranenbarg EMK, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR+ Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. *Clin Cancer Res* 2021;27:311–9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2737>.
- [15] Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus

- Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:799–808. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00028>.
- [16] Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22:476–88. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00007-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00007-3).
- [17] Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: Using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Annals of Oncology* 2014;25:339–45. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt494>.
- [18] Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Shelley Hwang E, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:1485–505. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>.
- [19] Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жигулев А. Н., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., et al. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные Опухоли 2024;14:32–81.
- [20] Клинические рекомендации МЗ РФ: рак молочной железы (379_4).
- [21] Feeley LP, Mulligan AM, Pinnaduwage D, Bull SB, Andrulis IL. Distinguishing luminal breast cancer subtypes by Ki67, progesterone receptor or TP53 status provides prognostic information. *Modern Pathology* 2014;27:554–61. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.153>.
- [22] Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736–50. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJP082>.
- [23] Dokcu Ş, Ali-Çaparlar M, Çetindağ Ö, Hakseven M, Eroğlu A, Dokcu Ş, et al. Prognostic value of KI-67 proliferation index in luminal breast cancers. *Cir Cir* 2023;91:1–8. <https://doi.org/10.24875/CIRU.22000043>.
- [24] Nitz U, Gluz O, Kreipe HH, Christgen M, Kuemmel S, Baehner FL, et al. The run-in phase of the prospective WSG-ADAPT HR+/HER2– trial demonstrates the feasibility of a study design combining static and dynamic biomarker assessments for individualized therapy in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12. <https://doi.org/10.1177/1758835920973130>.
- [25] Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2– Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40:2557–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02759>.
- [26] Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, Toi M, Broom R, Blancas I, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol* 2022;33:616–27. <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2022.03.006>.
- [27] Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol* 2025;36:149–57. <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2024.10.015>.
- [28] Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, Somerfield MR, Giordano SH. Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer—Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology* 2024;42:2233–5. https://doi.org/10.1200/JCO.24.00886/SUPPL_FILE/2024-EARLY-BREAST-CANCER-CDK-4-6-UPDATE-SLIDES.PPS.