

**ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД ПРИ ПАЦИЕНТКИ С РАНЕН HR (+) HER2 (-)
ИНВАЗИВЕН КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНА ЖЛЕЗА.**

**Пламена Евтимова, Георги Минков, Нурхан Юсеин, Евгени Димитров, Емил Енчев,
Ален Петров, Иван Димитров, Йовчо Йовчев**

*1. Клиника по Хирургически Болести при УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович, гр. Стара Загора
2. Катедра по Хирургически болести и Анестезиология при МФ на Тр Университет,
Стара Загора Адрес: УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ АД, гр Стара Загора*

Абстракт

Хормон рецептор – позитивният (HR+), HER2 – негативният инвазивен карцином е най-честият биологичен подтип (65-70%) от всички карциноми на млечната жлеза, характеризиращ се с често индолентно протичане и благоприятна прогноза. При пациентки с T2 и T3 тумори, терапевтичната стратегия изисква внимателна оценка на съотношението полза-риск между неoadювантна химиотерапия (НАСТ) и първично хирургично лечение. Макар НАСТ да е стандарт в лечението на по-агресивните субтипове (тройно негативен и HER2-позитивен), при HR+/HER2- карциномите, честотата на постигане на пълен патологичен отговор (pCR) остава значително по-ниска (5-15%), което ограничава нейната роля при тези пациентки. Целта на настоящия обзор е да анализира съвременните данни относно ролята на първичната хирургия при пациентки с HR+/HER2- T2/T3 рак на гърда, както и да изведе критериите, които в бъдеще биха могли да подпомогнат вземането на терапевтично решение. Наред с установени предиктори като размер на тумора, клинична N – категория, молекулен субтип (Луминал А / Луминал Б) и пролиферативен индекс (Ki-67), се обсъжда необходимостта от разработване на по-точни и клинично приложими критерии, които да интегрират патологични, геномни и имунологични маркери. Това би позволило по-точна селекция на пациентките, имащи реална полза от НАСТ. В заключение, при добре селектирани пациентки с HR+/HER2- T2/T3 карциноми, първичното хирургично лечение остава оправдан и безопасен подход. Дефинирането на подходящи критерии за необходимостта от НАСТ, основани на биологичното поведение на тумора, би било ключово за установяване на персонализиран терапевтичен алгоритъм при тази група пациентки.

Ключови думи: *хормонални рецептори, карцином на млечна жлеза, неoadювантна химиотерапия, първично хирургично лечение*

Утвърдени алгоритми при подхода в диагностиката и лечението на Хормон рецептор – позитивният (HR+), HER2 – негативният инвазивен карцином на гърда.

Хормон-рецептор позитивният, HER2-негативен рак на гърдата представлява най-често срещания подтип на заболяването, обхващащ приблизително 65–70% от всички случаи на рак на гърдата в световен мащаб [1]. Съвременните диагностични алгоритми започват със стандартизирана имунохистохимия и *in situ* хибридизация за прецизно определяне на ER, PR и HER2 статус, след извършване на Tru-cut биопсия, което е златен стандарт за диагностика на рака на гърдата. Ключова роля има и геномното профилиране чрез тестове като Oncotype DX и MammaPrint, които подпомагат стратификацията на пациентите за химиотерапевтично или хормонално лечение [2]. При ранния карцином на гърдата заболяване водещите гайдлайни на ESMO и NCCN препоръчват хирургично лечение – органосъхраняваща операция или мастектомия, в комбинация със сентинелен лимфен биопсичен подход, като лъчетерапията остава стандарт при органосъхраняващи операции [3]. Системното лечение се базира на ендокринна терапия – тамоксифен, ароматазни инхибитори или овариална супресия при пременопаузални жени, докато при висок риск или рецидивиращо заболяване се интегрират CDK4/6 инхибитори, PI3K инхибитори и др. [4]. В адювантен контекст мултимодалният подход с включване на прецизна стратификация чрез Ki-67 и геномни панели редуцира риска от свръхлечение и оптимизира персонализираната терапия [5]. Мултидисциплинарния и индивидуализиран подход са ключови в лечението на този подтип карцином. Едновременно със спазването на строгите международни протоколи, които целят максимално удължаване на преживяемостта при минимизирана токсичност. Изборът на терапевтичен подход при хормон-

рецептор позитивен, HER2-негативен рак на гърдата е тясно обвързан със стадия на заболяването според TNM класификацията (Tumor-Node-Metastasis). Международните гайдлайни на NCCN (2024), ESMO (2023) и ASCO (2022) дават ясни алгоритмични насоки за персонализиран подход:

Стадий 0 (DCIS, TisN0M0):

Хирургично лечение (органосъхраняваща операция или мастектомия) е основата, последвано от лъчетерапия при breast-conserving surgery. Хормонална терапия с тамоксифен или ароматазен инхибитор е препоръчителна за намаляване на риска от рецидив [3].

Стадий I (T1N0M0):

При тумори ≤ 2 cm без лимфни метастази се препоръчва органосъхраняваща хирургия + сентинелен лимфен възел, последвано от лъчетерапия. Адювантна ендокринна терапия е стандарт. Химиотерапия се обмисля само при висок рисков профил според Ki-67 и геномни тестове като Oncotype DX [5].

Стадий II (T2–T3 и/или N1):

Терапията включва хирургия + лъчетерапия. При по-големи тумори (T2>2 cm или T3>5 cm) или позитивни лимфни възли се прилага адювантна химиотерапия, последвана от ендокринна терапия. В някои случаи се обсъжда неoadювантна химиотерапия за редуциране на обема и улесняване на органосъхраняваща хирургия [6].

Стадий III (локално авансирал, T4 и/или N2–N3):

Обичайно започва с неoadювантна химиотерапия \pm CDK4/6 инхибитори в клинични проучвания, последвана от мастектомия с аксиларна дисекция и постоперативна лъчетерапия. Задължителна е дългосрочна ендокринна терапия, а в случаи на висок риск може да се добавят таргетни агенти [2].

Стадий IV (M1 – метастатично заболяване):

Лечението е системно и палиативно. Първа линия е ендокринна терапия в комбинация с CDK4/6 инхибитори, при наличие на PI3K мутации – PI3K инхибитори, а при резистентност – химиотерапия. Локални методи (лъчетерапия, хирургия) се използват с палиативна цел за контрол на симптомите [4,7].

Така, TNM стадият определя не само хирургичния обем, но и реда на системната терапия – от адювантна и неoadювантна при ранните стадии до комбинация от ендокринни, таргетни и палиативни стратегии при метастатичното заболяване. Този стъпков алгоритъм минимизира свръхлечението, като същевременно осигурява оптимален контрол и удължаване на преживяемостта.

Индикации за прилагане на химиотерапия при HR + HER2 - карцином на гърдата. Роля на неoadювантната хормонална терапия.

Неoadювантната терапия при хормонално-рецептор позитивен, HER2-негативен карцином на гърдата е ключов инструмент в персонализирания онкологичен подход, особено в ранните стадии, когато изборът между химиотерапия и ендокринна терапия зависи от биологичните характеристики на тумора и прогнозирания риск. Според актуализираните препоръки на ESMO (2023) и NCCN (2024), индикации за неoadювантна химиотерапия са предимно тумори с висок пролиферативен индекс (Ki-67 >20%), висок клиничен стадий (T2–T3, N1+), ниска степен на диференциация (G3), както и в случаите на луминален B подтип, където се цели постигане на туморна редукция и потенциал за органи-съхраняваща хирургия [8,9]. При пациенти в напреднала постменопауза, при високо диференцирани тумори и особено при луминален A подтип, неoadювантната ендокринна терапия (с ароматазни инхибитори \pm CDK4/6 инхибитор показва сравнима ефективност в редукцията на тумора, но с по-благоприятен токсикологичен профил [10]. Определянето на високорисковите пациентки с хормон-рецептор позитивен, HER2-негативен рак на гърдата е критичен етап за вземане на решение относно необходимостта от включване на химиотерапия, като целта е да се избегне свръхлечение при нискорискови случаи и същевременно да се осигури максимален контрол при агресивните форми. Класическите клинично-патологични фактори включват: голям

размер на тумора (T2–T3), наличие на лимфни метастази ($\geq N1$), ниска степен на диференциация (G3), висока митотична активност и висок пролиферативен индекс Ki-67 (обичайно $>20\text{--}30\%$) [5,6]. При жени в по-млада възраст (<40 г.) и пременопаузални пациентки се отчита по-агресивно протичане, което също поставя акцент върху по-интензивно системно лечение [11]. В съвременната практика водеща роля имат геномните прогностични тестове като Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict и Prosigna, които позволяват стратификация на риска отвъд класическите клинични параметри. Данните от TAILORx и MINDACT проучванията показват, че пациентки с висок генетичен риск имат значителна полза от адювантна химиотерапия, докато тези с нисък риск могат да се лекуват само с ендокринна терапия без промяна в дългосрочната преживяемост [12,13]. Допълнително, при метастатични ≥ 4 аксиларни лимфни възли, независимо от геномния резултат, химиотерапията остава стандарт поради високия риск от системни рецидиви (NCCN, 2024). Новите препоръки също подчертават ролята на комбиниран подход с CDK4/6 инхибитори при някои високорискови популации, особено в адювантен аспект [4]. Така високорисковият профил се определя от интеграцията на TNM стадий, хистопатологични характеристики и генетични тестове, което оформя основата на съвременната персонализирана онкотерапия. Неоадювантната ендокринна терапия (NET) се утвърждава като стратегически важен подход при хормон-рецептор позитивен, HER2-негативен карцином на гърдата, особено в ранни стадии и при постменопаузални пациентки с нисък пролиферативен индекс. Основната цел на NET е редукция на туморния обем и увеличаване на възможността за органо-съхраняваща хирургия, без да се подлага пациентката на токсичността на системната химиотерапия [14]. Ароматазните инхибитори (летрозол, анастрозол, екземестан) показват най-висока ефективност, като постигат клинични отговори в над 50–70% от случаите и значително намаляват Ki-67, което служи като сурогатен маркер за чувствителност към ендокринна терапия [14,15]. Последните данни от проучвания като ALTERNATE и Z1031 подчертават, че динамичната оценка на Ki-67 след 2–4 седмици NET може да прогнозира дългосрочния отговор и да служи като основа за индивидуализиране на последващото лечение [16]. Съществен пробив е интеграцията на CDK4/6 инхибитори (палибоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб) в неоадювантен план. Данни от проучванията neoMONARCH и PALLET показват, че добавянето им към NET значително увеличава степента на пролиферативен контрол и честотата на клиничен отговор, като едновременно подобрява органо-съхраняващите резултати [16,17]. Въпреки че патоморфологичен пълен отговор (pCR) се среща рядко при HR+/HER2- подтип, NET остава ценен инструмент за селекция на пациентките, позволявайки ранна идентификация на резистентните случаи, при които може да се премине към химиотерапия [14]. Така, ролята на NET е не само терапевтична, но и прогностична, като интегрира динамични биомаркери за насочване на последващи решения и подкрепя концепцията за персонализирана онкология.

Първично хирургично лечение при пациентки с T2/T3 тумори, при добра селекция.

Първичното хирургично лечение при хормон-рецептор позитивен, HER2-негативен рак на гърдата с T2–T3 тумори и клинично негативна аксила запазва водещо място в съвременната онкологична практика, като предоставя няколко значими предимства. От една страна, този подтип се характеризира с ниска честота на пълен патологичен отговор (pCR) след неоадювантна химиотерапия (под 10–15%), което прави директната хирургия по-надежден начин за постигане на локален контрол [11]. От друга, при клинично негативна аксила избягването на неоадювантен подход позволява по-точно първично стадиране чрез сентинелна лимфна биопсия, без риск от промяна на лимфния статус в резултат на системна терапия, което улеснява прецизното определяне на адювантната стратегия [6]. Според актуалните препоръки на ESMO (2022) и NCCN (2024), при пациенти с T2–T3 тумори и липса на клинични или образни данни за аксиларно засягане, първичното хирургично лечение е напълно оправдано, освен в случаите, когато се цели деескалация на хирургичния обем чрез туморна редукция, или когато се планира терапевтична ескалация при пациенти с висок риск, идентифицирани чрез

геномни тестове. По този начин изборът на първична хирургия се явява оптимален при резектабилни, клинично нискорискови, HR+/HER2- тумори, като неoadювантната терапия остава запазена за случаи с необходимост от деескалация в хирургичния подход, висок пролиферативен индекс (Ki-67) или съмнения за системен риск, където ранната лекарствена терапия може да предостави допълнителна прогностична стойност.

Ролята на BRCA 1/2 мутациите в терапевтичния подход.

BRCA1/2 мутациите оказват съществено влияние върху хирургичния и системния терапевтичен подход при хормон-рецептор позитивен, HER2-негативен рак на гърдата, като променят както оценката на риска, така и дългосрочните стратегии за превенция и контрол на заболяването. От хирургична гледна точка, наличието на BRCA мутация е силна индикация за обсъждане на разширени хирургични опции, включително двустранна мастектомия и профилактична контралатерална мастектомия, поради високия риск от вторични първични тумори [18,19]. В системен план, BRCA мутациите имат ключова роля за персонализираната терапия. Проучвания като OlympiA показват, че добавянето на PARP инхибитори (олапариб) в адювантна среда при BRCA-носителки с високорисков HR+/HER2- рак на гърдата значително намалява риска от рецидив и подобрява безрецидивната преживяемост [20]. Този ефект подчертава, че дори при подтип, където стандартно системната химиотерапия има ограничено приложение, наличието на BRCA мутация променя терапевтичния подход, превръщайки PARP-инхибиторите в основен момент от лечението. Освен това BRCA статусът може да обуславя по-агресивен подход при избора на адювантна химиотерапия, като пациентките често се насочват към платина-базиран режим, доказали висока чувствителност при DNA repair-дефицитни тумори [21]. Следователно, BRCA мутациите при HR+/HER2- рак на гърдата изискват интегриран подход, при който се наблюдава ескалация на хирургичния подход с оглед профилактика и намаляване на бъдещия риск, докато системната терапия включва нови таргетни стратегии, които значително подобряват прогнозата.

Потенциални биомаркери, имащи отношение към определянето на риска, и ползата от химиотерапия при HR+HER2- рак на гърда.

В последните години изследванията върху нови биомаркери при хормон-рецептор позитивен, HER2-негативен рак на гърдата се насочват към по-прецизна стратификация на пациентките, които реално биха имали полза от химиотерапия или биха демонстрирали резистентност към нея. Освен утвърдените мултигенни панели (Oncotype DX, MammaPrint), новооткрити молекулярни маркери като APOBEC3 мутагенезата, свързана с по-висока геномна нестабилност, показват потенциал като индикатор за чувствителност към неoadювантна химиотерапия и прогностичен фактор за рецидив [22]. Пролиферативните индекси (напр. Ki-67 динамика в неoadювантна среда) остават ключови за прогнозиране на отговора, докато мутации в PIK3CA и ESR1 се свързват с по-ниска чувствителност към химиотерапия и потенциална резистентност [5]. Също така, имунологични маркери като тумор-инфилтриращите лимфоцити (TILs) и експресията на PD-L1 показват значение в предиктирането на отговора при част от HR+/HER2- туморите, макар че тяхната роля е по-силно утвърдена при тройно негативните [23]. Нови проучвания идентифицират и епигенетични маркери, включително метилационни профили и микроРНК сигнатури (miR-221/222), които корелират с резистентност към стандартни химиотерапевтични режими [24]. Най-новите проучвания подчертават ctDNA като неинвазивен биомаркер за минимална остатъчна болест (MRD) и предсказване на рецидив. Проспективни анализи показват, че наличието на ctDNA след първично лечение при HR+/HER2- пациенти корелира с висок риск от ранен рецидив на заболяването и по-ниска полза от стандартна химиотерапия [25]. В допълнение, динамичното проследяване на ctDNA по време на неoadювантна терапия позволява идентифициране на резистентни тумори и динамична промяна на системния подход [26]. Така бъдещата клинична практика вероятно ще комбинира класическите прогностични панели с тези нови биомаркери, за да се постигне по-точна индивидуализация на терапията,

при която само високорисковите HR+/HER2- пациентки ще бъдат подлагани на химиотерапия, докато останалите ще се възползват от таргетни или хормонални стратегии.

Извод

Съвременният терапевтичен подход при хормон-рецептор позитивен, HER2-негативен рак на гърдата се прецизира чрез интеграция на класическите клинично-патологични параметри (TNM класификация, степен на диференциация, Ki-67) с мултигенни панели и нови биомаркери. Натрупващите се данни показват, че индивидуализираното лечение – основано на комбиниран анализ на геномни (PIK3CA, ESR1, APOBEC3), епигенетични и микроРНК профили, имунологични маркери (TILs, PD-L1) и циркулираща туморна ДНК – е ключът към правилното стратифициране на пациентките в ниско- и високорискови групи. Тази комплексна селекция позволява да се идентифицират жените, които реално биха имали полза от химиотерапия или биха демонстрирали резистентност, насочвайки терапията към таргетни или хормонални стратегии. Новите препоръки и гайдлайни акцентират върху по-широкото внедряване на персонализираната медицина, която не само намалява свръхтерапията, но и оптимизира хирургичния и системния подход, като в крайна сметка подобрява дългосрочната прогноза и качеството на живот на пациентките.

Референции

1. Howlander, N. et al. (2021). Distribution of breast cancer subtypes. *J Natl Cancer Inst*
2. André, F. et al. (2023). Clinical practice guidelines for HR+/HER2- breast cancer. *Annals of Oncology*
3. Burstein, H. J. et al. (2021). Adjuvant endocrine therapy guidelines. *Journal of Clinical Oncology*
4. Johnston, S. et al. (2020). CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *The Lancet Oncology*
5. Sparano, J. A. et al. (2023). Genomic assays in early breast cancer. *NEJM*,
6. Cardoso, F. et al. (2022). ESMO Guidelines: HR+/HER2- early breast cancer. *Annals of Oncology*
7. Rugo, H. S. et al. (2021). PI3K pathway inhibitors in HR+ breast cancer. *The Oncologist*
8. Fabi, A., Carbognin, L., Rossi, A., et al. (2025). *Individualized breast cancer treatment strategies: Insights from the ROSE Study*
9. Sardesai, S., Berrocal-Almanza, L.C., Wang, X., et al. (2025). *Real-world demographics and treatment patterns among US patients with HER2-negative early breast cancer*
10. Li, X., Ziqi, P., Xinmiao, Y., & Jin, F. (2025). *Important research progress in clinical practice for early breast cancer in 2024.*
11. Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., et al. (2021). *Breast cancer.* *Lancet*
12. Sparano, J. A. et al. (2018). *TAILORx: 21-gene assay to inform chemotherapy benefit.* *NEJM*
13. Cardoso, F. et al. (2016). *MINDACT trial: MammaPrint and clinical risk to guide chemotherapy.* *NEJM*,
14. Spring, L.M. et al. (2022). *Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.* *JAMA Oncology*
15. Ellis, M.J. et al. (2017). *Z1031 trial: Neoadjuvant aromatase inhibitor therapy for postmenopausal breast cancer.* *JCO*
16. Ma, C.X. et al. (2023). *Biomarker-driven early switch from endocrine therapy to chemotherapy in ALTERNATE trial.* *JCO*
17. Sestak, I. et al. (2023). *Endocrine therapy plus CDK4/6 inhibitors in neoadjuvant setting: updated results from PALLET and neoMONARCH.* *Annals of Oncology*
18. Yadav, S. et al. (2020). *Impact of BRCA mutation status on surgical decision-making in breast cancer.* *Annals of Surgical Oncology*
19. Kuchenbaecker, K. et al. (2022). *Risks of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: meta-analysis update.* *JNCI*

Science & Technologies

20. Tutt, A.N.J., et al. (2021). *Adjuvant Olaparib for BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer*. N Engl J Med
21. Peshkin, B.N. et al. (2020). *Systemic therapy implications of BRCA mutations in breast cancer*. Breast J
22. Moiso, E., Cheng, A., Risinger, A., Dalwadi, S. (2025). *APOBEC3 as a Biomarker of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Pilot Study*. Clinical Cancer Research, 31
23. Szekely, B., et al. (2020). *Immunological differences between luminal breast cancer subtypes and impact on chemotherapy response*. JNCI
24. Liu, Y., et al. (2021). *Epigenetic and microRNA biomarkers of chemotherapy resistance in HR+/HER2- breast cancer*. Breast Cancer Research, 23(1)
25. Coombes, R.C., et al. (2022). *Personalized detection of circulating tumor DNA in early breast cancer*. Ann Oncol, 33(11)
26. McDonald, B.R., et al. (2023). *Tracking breast cancer evolution through ctDNA during neoadjuvant therapy*. JCO, 41(16)