

Общие рекомендации по лечению рака молочной железы (позиция Панели экспертов St. Gallen 16-й Международной конференции по терапии рака молочной железы)

В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Руслан Маликович Палтуев paltuev@mail.ru

В статье представлен обзор результатов 16-й Международной конференции по терапии рака молочной железы, состоявшейся в марте 2019 г. и традиционно завершившейся принятием рекомендаций по местно-регионарному и системному лечению рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, Панель экспертов St. Gallen, биопсия сигнального лимфатического узла, дуктальная карцинома, лобулярная карцинома

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. Общие рекомендации по лечению рака молочной железы (позиция Панели экспертов St. Gallen 16-й Международной конференции по терапии рака молочной железы). Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):50–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-50-57



General recommendations for the management of breast cancer (St. Gallen Expert Consensus developed at the 16th International Breast Cancer Conference)

V.F. Semiglazov, R.M. Paltuev, V.V. Semiglazov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

This article summarizes the results of the 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference (March 2019), which traditionally resulted in the development of a new guideline for local/regional and systemic treatment of breast cancer.

Key words: breast cancer, St. Gallen Expert Panel, sentinel lymph node biopsy, ductal carcinoma, lobular carcinoma

For citation: Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. General recommendations for the management of breast cancer (St. Gallen Expert Consensus developed at the 16th International Breast Cancer Conference). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(4):50–7. (In Russ.).

Введение

20–23 марта 2019 г. в Вене состоялась 16-я Международная конференция по терапии рака молочной железы. Этот важный форум привлекателен тем, что завершается принятием рекомендаций по местно-регионарному и системному лечению рака молочной железы (РМЖ), используемых в большинстве европейских стран, в Северной Америке, Японии и Китае.

В первые 3 дня (20–22 марта) были заслушаны лекции, устные и постерные доклады наиболее значимых многоцентровых клинических исследований местно-регионарного (хирургического, лучевого) и системного лечения ранних (операбельных) стадий РМЖ. На основании анализа результатов этих клинических испытаний 23 марта 2019 г. состоялось

обсуждение и голосование Панели экспертов St. Gallen 2019 по этим направлениям (около 800 вопросов), ставшее основанием для разработки рекомендаций. В Панель экспертов входят представители ряда стран Европейского союза, Северной Америки (бывшие или настоящие президенты ESMO, ASCO, ESSO и по 1 представителю от России, Японии, Китая, Турции).

Вопросы и рекомендации, не являющиеся спорными по сравнению с освещенными на предыдущей Конференции в 2017 г., детально не обсуждались.

Руководящие указания сосредоточены на наиболее распространенных гистологических типах РМЖ: дуктальном и лобулярном. Редкие типы РМЖ могут нуждаться в других рекомендациях, как и отдельные пациентки с тяжелой сопутствующей патологией.

Дуктальная карцинома *in situ*

Дуктальная карцинома *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) представляет собой предраковое поражение, которое часто выявляют с помощью маммографии. Исторически стандартные методы лечения DCIS включали хирургическое вмешательство — секторальную резекцию и лучевую терапию (ЛТ) или мастэктомию, чтобы предотвратить последующее развитие инвазивного РМЖ или рецидива DCIS. Стратификация риска, основанная на степени злокачественности DCIS и ее гистологических особенностях, позволяет идентифицировать группу относительно низкого риска ~10 % после операции по сохранению молочной железы через 10 лет наблюдения. Рандомизированные исследования показали, что даже такие пациентки с низким риском могут все же получать пользу от ЛТ после органосохраняющих операций (ОСО) (В. McCormick и соавт., RTOG), снижающей риск рецидива в молочной железе или развития инвазивного рака. Учитывая скромные абсолютные преимущества ЛТ в таких случаях и отсутствие эффекта на общую выживаемость при лечении DCIS, Панель экспертов полагает, что женщины с благоприятными прогностическими признаками (низкая или средняя степень, отсутствие комедонекроза, возраст старше 50 лет) и с широкими краями резекции, как правило, превышающими 0,5 см, могут отказаться от ЛТ и эндокринной терапии, если они готовы принять немного больший риск возникновения рецидива.

Местно-регионарное лечение

В современной практике все больше больных РМЖ II или III стадии получают первичную системную терапию (неoadъювантную системную терапию, НСТ). Эта инверсия исторически сложившейся практики — сначала хирургическое вмешательство, а затем системная терапия — имеет значение для определения оптимального объема хирургического лечения и ЛТ, который теперь определяется как на начальном этапе диагностики, так и при ответе опухоли на НСТ. Группа Панели экспертов St. Gallen 2019 рекомендовала, чтобы большая часть назначенной дозы и объема ЛТ основывалась на ранее определенных рекомендациях, как при первичной операции, хотя в некоторых конкретных случаях (описаны ниже) рекомендации ЛТ могут быть адаптированы к ответу опухоли на НСТ и последующим результатам хирургического вмешательства.

Хирургия

Хирургические края резекции. Эксперты Панели St. Gallen 2019 обсудили вопрос об оптимальных хирургических краях резекции при оперативном вмешательстве у женщин, которые будут получать постоперационную ЛТ, и подтвердили свое одобрение стандартного руководства «отсутствие красителя на опухоли» (реко-

мендации SSO/ASTRO). Эта рекомендация была одобрена в отношении различных гистологических типов опухоли (лобулярная или протоковая карцинома) или при наличии обширного внутрипротокового компонента независимо от гистологической степени злокачественности опухоли. В отношении женщин, перенесших НСТ, группа экспертов рекомендовала, чтобы оптимальный край резекции включал всю резидуальную опухоль с условием «отсутствия красителя на опухоли» как при унифокальном, так и мультифокальном заболевании. Более широкие края, рекомендованные в предыдущем консенсусе [1], больше не рекомендуются, если остаточное ложе опухоли и области аномального изображения были удалены в ходе хирургического вмешательства и исследованы при тщательном патоморфологическом анализе удаленного препарата. Однако группа экспертов не поддержала эти более ограниченные хирургические подходы для женщин с воспалительными формами РМЖ. Группа одобрила аналогичные края резекции «отсутствие красителя на инвазивной опухоли» для женщин, перенесших кожесохраняющую или подкожную мастэктомию, особенно в тех случаях, когда планируется проведение ЛТ. Эксперты настоятельно рекомендовали соблюдать осторожность при выполнении кожесохраняющей операции в случаях, когда визуализация молочной железы предполагает близость опухоли к коже. Эксперты разделились во мнении о сохранении сосково-ареолярного комплекса в случаях центрального расположения опухоли.

В случаях фокально положительных краев резекции при ОСО на молочной железе большинство экспертов высказались за повторное хирургическое вмешательство, особенно когда ширина вовлечения опухоли в край резекции больше минимальной. В некоторых случаях, когда площадь фокально вовлеченного края меньше (например, 1 мм ширины края), эксперты разделились во мнении о том, повлияет ли существенно данная ситуация на исход заболевания и перевесит ли риски и осложнения повторного хирургического вмешательства. Недавние исследования, включая популяционные реестры (Vos и соавт., 2017), показывают, что ограниченные, фокально положительные края резекции в условиях ОСО и ЛТ с подведением буста на ложе опухоли связаны с низким риском локального рецидива, но все же формально выше (2,9 % против 1,1 % через 5 лет после реоперации), чем при соблюдении правила «отсутствие красителя на опухоли». Эта информация должна быть использована в клинической практике, особенно когда повторное иссечение может ухудшить косметический результат операции или потребовать мастэктомии.

Как ни странно, большинство участников дискуссии признали, что не принимали случаи микроскопического поражения краев (по существу, <1 мм

в ширину) за положительные края резекции в случаях, когда планировалась ЛТ.

Тактика при положительных сигнальных лимфатических узлах. Биопсия сигнального лимфатического узла (СЛУ) является стандартным хирургическим подходом для пациентов с клинически нормальными подмышечными лимфатическими узлами (ЛУ) (сN0). На основании результатов исследования ACOSOG Z11 у больных РМЖ сT1–2N0 стадии и выявленным метастатическим поражением 1 или 2 СЛУ полная подмышечная лимфодиссекция не показана, если пациентки будут получать послеоперационную ЛТ и системное адъювантное лечение [2]. Группа экспертов рассматривала вопросы хирургического стадирования аксиллярной области в некоторых случаях, не отвечающих критериям Z11 [2, 3]. Для женщин с опухолями размером >5 см и 1–2 метастатическими ЛУ группа экспертов одобрила исключение полной аксиллярной лимфодиссекции после биопсии СЛУ при условии, что региональное облучение, включая подмышечную впадину, планируется как компонент локорегионарного лечения. Группа экспертов рекомендует перенесшим ОСО или мастэктомию пациенткам с метастатическими СЛУ дополнительную терапию на аксиллярную область (либо полную хирургическую лимфодиссекцию, либо регионарную ЛТ (исследование AMAROS)). Группа экспертов заключает, что полная аксиллярная диссекция после ОСО или мастэктомии может быть исключена из хирургической практики у пациенток с 1–2 метастатическими СЛУ при условии, что планируется регионарное облучение подмышечной зоны [3, 4].

В тех случаях, когда планируется облучение только грудной стенки после мастэктомии, эксперты рекомендуют полную подмышечную лимфодиссекцию у женщин с метастатическими СЛУ. Пожилым пациенткам с I клинической стадией заболевания и опухолями благоприятного биологического подтипа вообще не требуется биопсия СЛУ, если маловероятно, что данная процедура изменит тактику лечения (исследование IBCSG 10-93).

Биопсия СЛУ после НСТ. НСТ проводится у женщин с клинически пораженными ЛУ. Пациенткам с резидуальным заболеванием, с клинически пораженными ЛУ после неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) рекомендуется полная подмышечная лимфодиссекция. Панель экспертов считает, что у пациенток с N1, получивших НАХТ, которая снизила стадию подмышечной области до сN0, необходимо проводить биопсию СЛУ вместо полной подмышечной лимфодиссекции при условии, что 3 и более СЛУ были идентифицированы без опухолевых клеток, т.е. оказались N0. При ограниченном удалении СЛУ панель усомнилась, обеспечивает ли адекватное хирургическое лечение подмышечной области удаление только 1–2 СЛУ. Таргетный подход к аксиллярным

ЛУ включает клипирование пораженных ЛУ до НАХТ и может позволить избежать полной аксиллярной лимфодиссекции, если таргетное аксиллярное хирургическое вмешательство после НАХТ позволило удалить маркированный СЛУ и 2 дополнительных СЛУ при условии, что все они оказались отрицательными [4, 5].

У женщин с поражением ЛУ после НАХТ биопсия СЛУ, как правило, завершается подмышечной лимфодиссекцией. При обнаружении микрометастазов в СЛУ после НАХТ рекомендуется проводить подмышечную лимфодиссекцию, даже если не планируется проведение ЛТ на зоны регионарного лимфооттока. Пациенткам с сN2 должна выполняться подмышечная лимфодиссекция независимо от ответа на НАХТ и планируемого проведения ЛТ на эту зону.

Лучевая терапия

После ОСО облучение всей молочной железы остается стандартной рекомендацией для достижения оптимальных результатов комплексного лечения РМЖ. Панель экспертов рекомендовала гипофракционные схемы ЛТ как предпочтительные для большинства пациенток после ОСО на молочной железе (Whelan, 2019). Учитывая ограниченные клинические данные, мнения участников дискуссии разделились относительно того, будет ли гипофракционированная ЛТ подходящим методом лечения для пациенток, получающих ЛТ на переднюю грудную стенку после мастэктомии и/или региональное облучение ЛУ.

Два недавно завершенных исследования (RAPID, B-39) представили дополнительные доказательства того, что одинаково низкие риски локального рецидива получены у некоторых больных РМЖ низкого риска, подвергающихся ускоренному частичному облучению молочной железы (APBI), по сравнению со стандартным облучением всей молочной железы. Однако в исследовании RAPID наблюдались менее благоприятные косметические результаты после APBI, поэтому Панель экспертов в основном не одобрила методы APBI. Неускоренное частичное облучение молочной железы может быть подходящим методом ЛТ для тщательно отобранных пациенток с низким риском местного рецидива, как это определено международными руководящими принципами.

Регионарное облучение ЛУ (RNI) улучшает выживаемость при РМЖ с поражением ЛУ. Панель экспертов единогласно одобрила RNI в случаях поражения 4 или более подмышечных ЛУ [4, 6]. При наличии от 1 до 3 метастатических ЛУ участники дискуссии предпочитали RNI только в случаях с другими неблагоприятными прогностическими факторами, такими как трижды негативный, HER2⁺ и люминальный В фенотипы РМЖ, а также у пациенток с остаточным заболеванием после НСТ.

Панель экспертов рекомендовала ЛТ после мастэктомии на грудную стенку и регионарные ЛУ в случае 4 или более метастатических ЛУ или от 1 до 3 метастатических ЛУ при трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ). Мнения экспертов разделились в вопросе о том, должны ли пациентки получать ЛТ после мастэктомии при HER2⁺ и/или эстроген-рецептор-положительном (ER⁺) РМЖ с 1–3 пораженными ЛУ, а также при более крупных по размеру опухолях (>5 см) без поражения подмышечных ЛУ.

Лучевая терапия не рекомендуется после мастэктомии при стадии заболевания T2N0. Рекомендации по ЛТ после мастэктомии остаются такими же в случаях одномоментной реконструкции молочной железы. Члены Панели экспертов сходятся во мнении о том, что ЛТ после реконструкции молочной железы может ухудшить косметический результат операции, и признают, что пожелание пациентки является важным фактором при назначении лечения, но на первое место должны выходить принципы лечения онкологического заболевания.

Многие пациентки с II или III стадией РМЖ нуждаются в предоперационной системной терапии. Панель экспертов с осторожностью относится к изменениям рекомендаций ЛТ после мастэктомии на основании ответа опухоли на НСТ. Панель экспертов рекомендует проведение ЛТ после мастэктомии у пациенток при наличии 1–3 метастатических ЛУ, т. е. с резидуальным заболеванием. Даже в случаях ТНРМЖ стадии cT3N0M0 с полным патоморфологическим регрессом опухоли после НСТ большинство членов Панели экспертов высказались за проведение ЛТ на грудную стенку после мастэктомии.

Пожилые пациентки могут не подвергаться ЛТ после ОСО на молочной железе при I стадии заболевания, так как рандомизированные исследования не показали преимущества послеоперационной ЛТ, судя по показателям общей выживаемости. Все же Панель экспертов высказалась за проведение ЛТ у пациенток старше 70 лет в случаях отсутствия значимой сопутствующей патологии и при длительной ожидаемой продолжительности жизни, так как ЛТ существенно снижает риски местного рецидива заболевания. Тем не менее Панель экспертов не рекомендует проведение ЛТ у пациенток старше 80 лет.

В случаях положительных краев резекции после ОСО большинство специалистов рекомендовали реэксцизию, особенно когда ширина положительного края <1 мм. Недавние исследования показали минимально ограниченные положительные края в условиях ОСО и ЛТ с приемлемо низким риском местного рецидива (2,9 % против 1,1 % при 5-летнем наблюдении после реэксцизии). Эти данные формируют клиническую практику, особенно когда реэксцизия имела отрицательный косметический результат или

требовалась мастэктомия. Большинство членов Панели экспертов признали приемлемыми микроскопически положительные края (<1 мм), если в дальнейшем планировалась ЛТ.

Системная терапия: эндокринотерапия

ER⁺ опухоли у постменопаузальных женщин. Аджьювантная эндокринотерапия является стандартом лечения при ER⁺ РМЖ. В качестве лечения у постменопаузальных пациенток может применяться как тамоксифен, так и препараты из группы ингибиторов ароматазы, которые могут быть назначены после 2–5 лет приема тамоксифена [1]. По результатам исследований с длительным периодом наблюдения, сравнивающих тамоксифен и препараты из группы ингибиторов ароматазы, терапия препаратами из группы ингибиторов ароматазы демонстрирует снижение риска развития рецидива на протяжении 10 лет (на 2–3 %) в сравнении с терапией тамоксифеном. Поэтому Панель экспертов предпочитает рекомендовать препараты из группы ингибиторов ароматазы в качестве адьювантной системной терапии. Наибольший клинический эффект при терапии препаратами из группы ингибиторов ароматазы может быть достигнут при II–III стадиях РМЖ, опухолях высокой степени злокачественности или с высоким показателем индекса Ki-67, лобулярных опухолях, которые являются чувствительными к терапии препаратами из группы ингибиторов ароматазы [2].

Панель экспертов согласилась с назначением первичной терапии тамоксифеном с последующим переходом на препараты из группы ингибиторов ароматазы, особенно у пациенток с низким риском, однако большинство экспертов предпочитают препараты из группы ингибиторов ароматазы в качестве начальной терапии.

Исторически так сложилось, что адьювантная гормонотерапия назначалась на 5 лет, однако большинство рецидивов возникают после 5 лет.

Многочисленные исследования демонстрируют, что терапия, продленная до 10 лет, может снизить риск развития рецидива на несколько процентов среди пациенток группы высокого риска (рекомендации St. Gallen и ASCO). Женщины, находящиеся в группе высокого риска, особенно с метастатическими ЛУ, подвержены повышенному риску отсроченного рецидива, поэтому получают значительное преимущество от более длительной эндокринотерапии (исследование NSABP B-42) [7]. Таким образом, Панель экспертов одобряет продленную адьювантную гормонотерапию для пациентов с III стадией РМЖ из группы высокого риска и для пациенток со II стадией РМЖ при поражении ЛУ. Для пациенток с I стадией РМЖ Панель экспертов, как правило, придерживается 5-летнего срока адьювантной гормонотерапии. Для пациентов

со II стадией РМЖ при отсутствии поражения ЛУ Панель экспертов склоняется к назначению продленной (более длительной) адъювантной системной гормонотерапии, особенно у женщин, которые получали тамоксифен в качестве начальной терапии. Панель экспертов считает 10 лет оптимальной продолжительностью продленной терапии. В случаях, когда пациентки находятся в группе высокого риска (>10 пораженных ЛУ), Панель экспертов отмечает пользу от еще более длительной терапии, хотя (наоборот) преимущества от лечения после 7–8-го года, вероятно, будут очень скромными (исследования ABCSG-16, IDEAL, 2019). Пациентки, которые получали системную гормонотерапию в течение 5 лет, должны быть хорошо информированы о побочных эффектах адъювантной эндокринотерапии, что является важным при принятии решения о продолжительности лечения.

ER⁺ опухоли у пременопаузальных женщин. Отдаленные результаты исследования SOFT демонстрируют, что комбинация овариальной супрессии и гормонотерапии препаратом тамоксифен или препаратами из группы ингибиторов ароматазы в сравнении с монотерапией препаратом тамоксифен сокращает частоту рецидивов у пременопаузальных пациенток при ранних стадиях РМЖ [5, 6]. Панель экспертов рекомендует основываться на клинических факторах риска, таких как стадия опухолевого процесса, экспрессия HER2, степень злокачественности опухоли, возраст пациентки, в принятии решения о назначении овариальной супрессии. В целом, эксперты одобряют назначение овариальной супрессии женщинам младше 35 лет при поражении ЛУ (особенно при 2 или более метастатических ЛУ) и опухолях высокой степени злокачественности или при неблагоприятных результатах тестирования геномных сигнатур, несмотря на то, что оно не использовалось рутинно в исследованиях, оценивающих эффект от овариальной супрессии [8]. Панель экспертов считает, что пациентки, которые изначально нуждаются в назначении химиотерапии, должны дополнительно получать овариальную супрессию. Например, женщине 33 лет при T1N0 ER⁺ PR⁺ G₃ РМЖ рекомендуется химиотерапия в качестве первичного лечения. Панель экспертов единогласно одобрила овариальную супрессию в комбинации с тамоксифеном или препаратами из группы ингибиторов ароматазы в качестве дополнения к химиотерапии. Панель экспертов рекомендует назначение овариальной супрессии сроком на 5 лет.

Системная терапия: химиотерапия

Химиотерапия при ER⁺ HER2⁻ опухолях. В стандарт лечения пациенток с ER⁺ HER2⁻ РМЖ входит адъювантная системная эндокринотерапия. Некоторые женщины с ER⁺ РМЖ могут получить дополнительное преимущество от химиотерапии, в то время как многие

пациентки из данной группы могут безопасно избежать назначения химиотерапии. Стадия опухолевого процесса остается определяющим фактором в принятии решения о назначении химиотерапии. В целом, III стадия ER⁺ РМЖ является основанием для назначения химиотерапии. Панель экспертов особенно рекомендует проводить химиотерапию женщинам с 4 и более пораженными ЛУ даже при лобулярной карциноме, высокодифференцированных опухолях I степени злокачественности и люминальном А подтипе РМЖ. В противоположность этому при ER⁺ РМЖ с опухолевым узлом размером <1 см редко назначается химиотерапия [1].

Несмотря на некоторое различие мнений членов Панели экспертов в отношении прогностической значимости опухолевого процесса, рекомендации к проведению адъювантной системной химиотерапии должны основываться на возрасте пациентки, анатомической стадии опухолевого процесса, включая размер опухолевого узла, наличие или отсутствие метастатического поражения ЛУ, число вовлеченных ЛУ, наличие лимфососудистой инвазии, патоморфологии опухоли (включая степень злокачественности, пролиферативный индекс Ki-67) и результате тестирования геномных сигнатур. Панель экспертов отметила ценность геномных сигнатур в качестве одного из оснований для назначения или отказа от химиотерапии при T1–2N0, T3N0 и TхN1 РМЖ с метастатическим поражением 1–3 ЛУ.

Химиотерапия при ТНРМЖ. Химиотерапия является главным направлением нео/адъювантного лечения ТНРМЖ. Основываясь на недавнем метаанализе, Панель экспертов одобрила «плотную дозировку» в качестве предпочтительного подхода к схемам нео/адъювантной химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов. Стандартные “dose dense” режимы обычно включают ускоренные графики проведения терапии препаратами на основе антрациклинов и алкилирующих агентов с последующим последовательным применением ускоренных или еженедельных режимов терапии таксанами. Панель экспертов решительно поддержала использование НСТ в качестве предпочтительного подхода при II или III стадии ТНРМЖ. Это предпочтение основано на возможности снижения стадии для ОСО для многих пациенток, обеспечения эффективной системной терапии, улучшения прогноза для конкретной пациентки и адаптации как местной, так и системной терапии в зависимости от степени остаточного заболевания. Панель экспертов рекомендовала химиотерапию на основе антрациклинов, алкилирующих агентов и таксанов в качестве предпочтительного режима для многих женщин с I стадией заболевания и практически для всех женщин с более высокой стадией ТНРМЖ. Большинство участников Панели экспертов указали

на предпочтительность химиотерапии на основе таксанов и алкилирующих агентов без антрациклинов при стадии T1ab (≤ 1 см) N0 ТНРМЖ. Участники дискуссии решили, что в каждом конкретном случае врач решает, следует ли назначать адъювантную химиотерапию при опухолях T1a ($\leq 0,5$ см) N0.

В нескольких клинических испытаниях изучалось, улучшает ли исходная химиотерапия на основе платины результаты при ТНРМЖ [9] (Gepasixto, 2018; исследование BRIGHTNESS). Исследования НСТ последовательно показывают, что добавление химиотерапии на основе платины увеличивает частоту полного патоморфологического ответа при ТНРМЖ, хотя влияние на долгосрочное рецидивирование заболевания остается менее определенным, особенно если в лечение уже включен другой алкилирующий агент (т.е. циклофосамид) [10]. Панель экспертов проголосовала против рутинного включения платины у пациенток с уже назначенными режимами химиотерапии алкилирующими препаратами, таксанами и на основе антрациклинов. Эксперты высказались за включение химиотерапии платиной среди пациенток с часто встречающимися мутациями *BRCA1/2*, хотя это мнение не было единогласным.

Пациентки с ТНРМЖ, имеющие остаточный (резидуальный) инвазивный рак после НСТ, характеризуются более высоким риском рецидива заболевания. Данные единственного рандомизированного исследования CREATE-X [11] свидетельствуют о том, что такие пациентки получают пользу от добавления адъювантной терапии капецитабином, хотя в традиционных адъювантных исследованиях капецитабин не продемонстрировал улучшения результатов, наблюдаемых при стандартных режимах химиотерапии [12]. Все же Панель экспертов рекомендовала пациенткам с остаточным инвазивным раком, особенно с поражением ЛУ и/или более чем 1 см остаточной опухоли в молочной железе, получать адъювантно капецитабин после завершения НАХТ на основе таксанов, антрациклинов и алкилирующих агентов.

Системная терапия HER2⁺ РМЖ. Анти-HER2-таргетная терапия в сочетании с химиотерапией является важным компонентом нео/адъювантного лечения при HER2⁺ РМЖ. Панель экспертов решительно поддержала использование НСТ в качестве предпочтительного лечебного подхода при II или III стадии HER2⁺ РМЖ по тем же причинам, что и при ТНРМЖ, — т.е. для увеличения шансов проведения ОСО, более эффективного системного лечения, получения прогностической информации; а также для адаптации терапии в зависимости от степени остаточного заболевания. Большинство экспертов одобрили химиотерапию на основе комбинации антрациклинов, алкилирующих агентов и таксанов в сочетании с таргетным лечением на основе трастузумаба

и пертузумаба в адъювантном или неоадъювантном режиме в качестве предпочтительного подхода при II или III стадии HER2⁺ РМЖ [13], хотя многие участники дискуссии предпочитают назначать неантрациклиновые схемы, такие как доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб/пертузумаб [14, 15]. При I стадии HER2⁺ РМЖ в качестве адъювантной терапии эксперты предпочли рекомендовать паклитаксел + трастузумаб без терапии на основе пертузумаба. Тем не менее некоторые эксперты выступили за включение пертузумаба даже при I клинической стадии для неоадъювантной терапии HER2⁺ ER⁻ РМЖ.

В нескольких клинических испытаниях рассматривался вариант сокращения продолжительности таргетной терапии на основе трастузумаба при ранней стадии HER2⁺ РМЖ [16, 17]. Эти исследования все же показали небольшое клиническое преимущество в снижении риска рецидивов при более длительной терапии. Таким образом, Панель экспертов рекомендовала 1 год как предпочтительную продолжительность трастузумабсодержащего лечения, хотя польза 12-месячной терапии над 6-месячной по результатам указанных испытаний представляется весьма скромной.

Расширенная (продленная) анти-HER2-терапия нератинибом в адъювантном режиме после 1 года приема трастузумаба может дополнительно снизить вероятность рецидива опухоли [8]. Панель экспертов рекомендовала нератиниб в случаях наличия метастатических ЛУ, ER⁺ HER2⁺ РМЖ, особенно при наличии 4 или более пораженных ЛУ, у пациенток, которые получали ранее терапию на основе трастузумаба. Панель не одобрила рутинное использование нератиниба у пациенток, ранее получавших терапию пертузумабом, из-за отсутствия данных среди такой популяции. НСТ является предпочтительным подходом при II или III стадии HER2⁺ РМЖ и обеспечивает устойчивые показатели полного патоморфологического ответа. У женщин с остаточным инвазивным HER2⁺ РМЖ после НСТ использование адъювантной терапии трастузумабом эмтанзином (TD-M) значительно снизило риск рецидива; абсолютный эффект составил от 8 до 12 % [7]. Основываясь на этих данных, Панель экспертов настоятельно рекомендовала применение трастузумаба эмтанзина у женщин с остаточным инвазивным раком после НСТ с применением схем, включающих трастузумаб или трастузумаб + пертузумаб. Панель экспертов St. Gallen 2019 полагает, что при достижении полного патоморфологического ответа (pCR) на анти-HER2-таргетную терапию не требуется добавление трастузумаба эмтанзина. В адъювантной терапии эти пациентки должны получать трастузумаб или трастузумаб + пертузумаб, как это первоначально предлагалось в схеме их неоадъювантного лечения.

Геномная предиктивная оценка

Панель экспертов рассмотрела последние данные проспективных клинических испытаний, которые включали геномные анализы в клинические решения для ER⁺ РМЖ [7]. У женщин в постменопаузе с опухолями низкого риска по данным тестирования геномных сигнатур не наблюдалось значимой пользы от добавления химиотерапии к эндокринной терапии при отрицательных ЛУ (N0) или ограниченном поражении ЛУ (например, 1–2 метастатических ЛУ). Эксперты проголосовали за то, чтобы избежать химиотерапии в таких случаях. Панель экспертов также рекомендовала отказ от химиотерапии при дольковом РМЖ и люминальном А раке низкой степени злокачественности (G₁), при pN0 и/или при 1–3 метастатических ЛУ.

Эксперты обсудили лечение пременопаузальных пациенток с pN0-статусом, когда ретроспективный геномный анализ ставит под сомнение использование химиотерапии при опухолях с геномными сигнатурами промежуточного ранга [7]. Не было единого мнения о том, следует ли рекомендовать химиотерапию в дополнение к эндокринной терапии в таких случаях или отдать предпочтение овариальной супрессии с эндокринотерапией.

К тому же тестирование с помощью геномных сигнатур не всегда доступно. В ситуациях, когда мультигенные сигнатуры недоступны, клиницисты часто прибегают к интегрированной модели традиционной патоморфологии (TNM-статус, гистологическая степень злокачественности, ER⁺/PR⁺-статус, индекс пролиферации Ki-67), чтобы решить при опухолях низкого или высокого риска, следует ли рекомендовать адъювантную химиотерапию или нет. Проспективные исследования SOFT, ABSG-12 показали, что такие подходы могут идентифицировать группы пациенток низкого риска с благоприятным прогнозом и без адъювантной химиотерапии. Учитывая надежную валидацию в проспективных рандомизированных исследованиях, участники Панили экспертов все же предпочли использование результатов тестирования геномных сигнатур для обоснования критического решения о химиотерапии (да/нет). Однако консенсусная Панель экспертов St. Gallen в прошлом (2017 г.) признавала, что такие патоморфологические подходы являются разумными для случаев, когда стадия опухоли и патоморфологические особенности свидетельствуют о низком риске, и когда геномное тестирование было практически недоступно.

Эксперты обсудили предпочтительный режим химиотерапии для женщин, получающих адъювантную химиотерапию при ER⁺ РМЖ. В отношении категории N0, ER⁺ РМЖ Панель экспертов рекомендовала схемы на основе алкилирующих агентов и таксанов без включения антрациклинов. Традиционно эксперты одобрили схемы на основе антрациклинов только для опухолей высокого риска.

Бисфосфонаты в адъювантной терапии

Рандомизированные исследования, подтвержденные метаанализом, показали, что адъювантная терапия остеомодифицирующими агентами может снизить риск рецидива опухоли у женщин в постменопаузе (исследование EBCTCG, 2017). Кроме того, бисфосфонатная терапия может уменьшить остеопению или остеопороз – распространенные проблемы у женщин с РМЖ, которые подвергались овариальной супрессии или стратегиям депривации эстрогенов (ингибиторы ароматазы). Эксперты Панили St. Gallen 2019 рекомендовали рутинное использование адъювантной золедроновой кислоты или клодроната у женщин в постменопаузе. Кроме того, Панель экспертов высказалась за использование золедроновой кислоты у женщин в пременопаузе с ER⁺ РМЖ, получающих супрессирующую терапию агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона вместе с ингибиторами ароматазы или тамоксифеном [6]. В этих условиях бисфосфонатная терапия способствует снижению частоты рецидивов рака на 4–8 % за 5 лет без повышения общей выживаемости. Эксперты не рекомендуют заменять ингибитор лиганда RANK деносумаб на бисфосфонаты.

Генетическое тестирование

Наследственный РМЖ составляет от 5 до 10 % всех случаев РМЖ. Панель экспертов рекомендовала генетическое консультирование и генетическое тестирование зародышевой линии с использованием мультигенных панелей среди женщин с отягощенным семейным анамнезом РМЖ, женщин моложе 35 лет с РМЖ и женщин моложе 60 лет с ТНРМЖ. Группа экспертов не одобрила универсальное генетическое тестирование для всех больных РМЖ, хотя некоторые ее участники считают, что это может стать практикой в ближайшем будущем.

Выводы

Неоадъювантная системная терапия позволяет более точно подобрать последующее адъювантное лечение при наиболее агрессивных опухолях (ТНРМЖ и HER2⁺ РМЖ), что может улучшить отдаленные результаты лечения.

Большое число женщин с ER⁺ РМЖ и ограниченным вовлечением аксиллярных ЛУ (1–3 ЛУ) могут избежать проведения адъювантной химиотерапии.

У молодых пременопаузальных пациенток с ER⁺ РМЖ высокого риска следует предусмотреть подавление овариальной функции.

Для женщин с II или III стадией HER2⁺ РМЖ должно быть рассмотрено применение пертузумаба в дополнение к трастузумабу и неоадъювантной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burstein H.J., Lacchetti C., Anderson H. et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019;37(5):423–38. DOI: 10.1200/JCO.18.01160.
- Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P. et al. De-escalating and escalating treatments early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700–12.
- Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer* 2007;110(2):224–54.
- Semiglazov V.F., Dashyan G.A., Semiglazov V.V. et al. Prognostic values of breast cancer subtypes: from phase 2 randomised trial of neoadjuvant therapy. *Breast* 2015;24:S92.
- Gnant M., Pfeiler G., Steger G.G. et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):339–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30862-3.
- Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26(2):313–20.
- Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F. et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;12379(2):111–21.
- Martin M., Holmes F.A., Ejlersen B. et al. ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12): 1688–700. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
- Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide pathologic complete response rates stage III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Clin Oncol* 2015;33(1):13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
- Loibl S., Weber K.E., Timms K.M. et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018;29(12):2341–7. DOI: 10.1093/annonc/mdy460.
- Masuda N., Lee S.J., Ohtani S. et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376(22):2147–59. DOI: 10.1056/NEJMoa1612645.
- Martin M., Barrios C.H., Torrecilla L. et al. Efficacy results from the CIBOMA 2004-01/ GEICAM 2003-11 study: a randomized phase III trial assessing adjuvant capecitabine after standard chemotherapy for patients with early triple negative breast cancer. *SABCS* 2018.
- Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1703643.
- Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791–800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
- Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182.
- Earl H.M. PERSEPHONE: 6 versus (m) adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol* 2018;15(Suppl):506. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.506.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018;19:27–39.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Ф. Семиглазов/V.F. Semiglazov: <http://orcid.org/0000-0003-0077-9619>Р.М. Палтуев/R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>В.В. Семиглазов/V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>

Вклад авторов

В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.F. Semiglazov, R.M. Paltuev, V.V. Semiglazov: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 10.10.2019. Принята к публикации: 12.12.2019.

Article submitted: 10.10.2019. Accepted for publication: 12.12.2019.