

*НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Блохина  
Минздрава России  
(Россия, Москва)*

# **ИЗМЕНЕНИЯ В НЕО- И АДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 5 ЛЕТ**

**М.Б. Стенина, М.А. Фролова, Д.З. Купчан, С.А. Тюляндин**

## **CHANGES IN NEO- AND ADJUVANT TREATMENT OF BREAST CANCER IN THE LAST 5 YEARS**

**М.Б. Стенина**

*Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник,  
отделение клинической фармакологии и химиотерапии,  
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России,  
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: mstenina@mail.ru.*

**М.А. Фролова**

*Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник,  
отделение клинической фармакологии и химиотерапии.  
E-mail: drfrolova@yandex.ru.*

**Д.З. Купчан**

*Кандидат медицинских наук,  
заведующая отделением организации и проведения клинических исследований.  
Тел.: 8 (916) 998-23-18, 8 (903) 599-06-07, E-mail: dkupchan@mail.ru.  
SPIN-код 2499-3128.*

**С.А. Тюляндин**

*Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии.  
Тел.: 8 (499) 324-98-44, E-mail: stjulandin@gmail.com.  
SPIN-код 1347-2594.*

**М.В. Stenina**

*Doctor of Medicine, Senior Researcher,  
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy,  
N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology, Russian Ministry of Health,  
115478, Russia, Moscow, Kashirskoye sbosse, 24. E-mail: mstenina@mail.ru.*

**М.А. Frolova**

*Candidate of Medicine, Senior Researcher,  
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.  
E-mail: drfrolova@yandex.ru.*

**D.Z. Kupchan**

*Candidate of Medicine, Head of the Department of Clinical Research.  
Phone: 8 (916) 998-23-18, 8 (903) 599-06-07, E-mail: dkupchan@mail.ru.  
SPIN-code: 2499-3128.*

**S.A. Tjulandin**

*Doctor of Medicine, Professor of Medical Oncology,  
Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.  
Phone: 8 (499) 324-98-44, E-mail: stjulandin@gmail.com.  
SPIN-code: 1347-2594.*

Нео- и адъювантная терапия является важной составной частью и залогом успешного лечения рака молочной железы. Рекомендации по лечению раннего рака молочной железы регулярно, не реже одного раза в 1–2 года, пересматриваются с учетом результатов исследований в области фундаментальной и клинической онкологии. В настоящем обзоре рассмотрены результаты ключевых исследований, посвященных лечению раннего рака молочной железы, и изменения, внесенные в рекомендации по нео- и адъювантной терапии за последние 5 лет.

**Ключевые слова:** *ранний рак молочной железы, неоадъювантная терапия, адъювантная терапия, лучевая терапия, химиотерапия, гормонотерапия, анти-HER2 терапия, овариальная супрессия.*

Neo- and adjuvant therapy is an integral component of complex therapy of breast cancer, that brings a considerable contribution to successful treatment of this pathology. Guidelines on treatment of early-stage breast cancer are a subject of regular, not less than 1–2 times per a year, reassessment procedure, considering the latest results of fundamental and clinical oncology researches. The current review examines results of the key investigations devoted to early-stage breast cancer treatment and highlights changes to recommendations on neo- and adjuvant therapy, that were made during the last 5 years on the basis of these considerations.

**Keywords:** *early breast cancer, neo-adjuvant therapy, adjuvant therapy, radiotherapy, chemotherapy, hormoneotherapy, anti-HER2 therapy, ovarian suppression.*

Многие онкологические сообщества – такие, как ASCO, AGO, NCCN, ESMO, NICE, RUSSCO и др., – выпускают рекомендации по лечению рака молочной железы (РМЖ). К числу таких рекомендаций относится и так называемый «Санкт-Галленский консенсус». Он принимается по итогам одного из наиболее значимых международных форумов, посвященных этой проблеме – конференции, много лет проводившейся в Санкт-Галлене и сохранившей свое первоначальное название, хотя в последние годы она проходит в Вене. В 2017 г. состоялась очередная, XV конференция. В основу ее решений легли результаты голосования панели экспертов, в этом году проходившего под девизом «Уменьшение и расширение объема лечения раннего рака молочной железы в зависимости от подтипа опухоли и вида лечения» (De-escalating and escalating treatment in early breast cancer across subtypes and treatment modalities) [1]. Голосование проходило по 201 пункту, среди которых были как проблемы локального лечения, хирургического и лучевого, так и вопросы, посвященные различным аспектам системной терапии.

### Расширение показаний к неоадъювантной терапии

Основанием для неоадъювантной лекарственной терапии раннего первично операбельного РМЖ являются немногочисленные данные о равной эффективности лекарственной терапии, проводимой до и после оперативного вмешательства, что словно подтверждает верность математического правила «от перемены мест слагаемых сумма не меняется». Современные исследования направлены главным образом на поиск новых результативных лечебных опций, а значимость неоадъювантной терапии в сравнении с адъювантной при различных иммунофенотипах РМЖ как правило, не оценивается. Неослабевающий интерес к неоадъювантной лекарственной терапии связан с двумя аспектами – практическим и научным:

- **практический:**
    - выраженный эффект неоадъювантной терапии может повлиять на объем последующего лечения (например, хирургического), а также на прогноз заболевания при достижении полного патоморфологического эффекта (ППЭ);
    - обеспечивает время, необходимое для получения результатов генетического обследования и планирования реконструктивных операций в том случае, если предполагается выполнение мастэктомии;
    - дает возможность контроля болезни в процессе лечения (в отличие от адъювантной терапии);
    - позволяет учесть информацию о выраженности патоморфологического эффекта при планировании адъювантной терапии (например, при отсутствии ППЭ – назначение капецитабина, участие в клинических исследованиях с новыми препаратами);
  - **научный:**
    - является эффективным инструментом клинических исследований, позволяющим в короткие сроки оценить результативность инновационного метода лечения в сравнении со стандартной методикой (по частоте ППЭ);
    - характеристики резидуальной опухоли могут помочь в изучении причин опухолевой резистентности.
- Р. Cortazar et al. на большом клиническом материале (11 955 больных, принявших участие в 12 международных рандомизированных исследованиях по неоадъювантной терапии) всесторонне проанализировали роль ППЭ [2]. Ключевыми задачами этой работы были:
- 1) установление факта взаимосвязи ППЭ с отдаленными результатами лечения (безрецидивной (БРВ) и общей выживаемостью – ОВ);
  - 2) определение варианта ППЭ (ypT0 ypN0, ypT0/is ypN0 или ypT0/is), лучше всего коррелирующего с отдаленными результатами лечения;
  - 3) выявление подтипов РМЖ, при которых наблюдается наиболее полное соотношение между ППЭ и отдаленными результатами лечения;

4) установление степени взаимосвязи между увеличением частоты ППЭ и улучшением БРВ и ОВ.

В этот метаанализ были включены данные, размещенные в базах данных PubMed, Embase и Medline и соответствовавшие следующим критериям:

1) участие в исследовании не менее 200 больных, получавших неоадьювантную химиотерапию с последующим оперативным вмешательством;

2) доступные сведения о степени патоморфологического эффекта, БРВ и ОВ;

3) медиана времени наблюдения не менее 3 лет.

Во всей группе показатели БРВ и ОВ были выше при ППЭ по сравнению с резидуальной опухолью. Частота ППЭ была невысокой и зависела от «строгости» определения данного показателя: 22% (95% доверительный интервал (ДИ) 21–22) – для ypT0/is, 18% (17–19) – для ypT0/is ypN0 и 13% (12–14) – для ypT0 ypN0. Эрадикация инвазивной опухоли в молочной железе и регионарных лимфоузлах была в большей степени связана с увеличением показателей БРВ и ОВ по сравнению с ППЭ только в молочной железе. При гормонозависимых HER2(–) опухолях выигрыш в показателях БРВ и ОВ был выше при высокой степени злокачественности опухоли (G3) по сравнению с низкой (G1). В случае HER2(+) опухолей ППЭ ассоциировался с улучшением отдаленных результатов лечения

независимо от наличия рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), но выигрыш был выше при их отсутствии. Наиболее выраженная взаимосвязь между ППЭ и отдаленными результатами лечения была выявлена при агрессивных вариантах РМЖ – HER2(+) не люминальном и тройном негативном (табл. 1).

В консенсусе Санкт-Галленской конференции 2017 г. неоадьювантная химиотерапия рассматривается как предпочтительный метод первичного лечения II и III стадии HER2(+) и тройного негативного РМЖ, особенно, если эффект лекарственной терапии может способствовать уменьшению объема оперативного вмешательства и лучевой терапии. Напомним, что в рекомендациях предыдущих лет неоадьювантная химиотерапия при первично операбельном РМЖ рекомендовалась исключительно с целью уменьшения опухоли при намерении выполнить органосохраняющую операцию. Однако подчеркнем, что неоадьювантная лекарственная терапия показана не всем больным: согласно рекомендациям NCCN, ее не следует проводить при выраженном внутритротоковом компоненте, нечетких границах опухоли, непальпируемых образованиях, т.е. во всех случаях, когда клиническое и инструментальное обследование не позволяют определить границы опухолевого роста [3]. Чтобы точнее определить показания к назначению

**Табл. 1. Основные результаты объединенного анализа влияния полного патоморфологического эффекта на отдаленные результаты лечения [2]**

Параметры	Безрецидивная выживаемость, отношение рисков (доверительный интервал)	Общая выживаемость, отношение рисков (доверительный интервал)
Вся группа	0,48 (0,43–0,54)	0,36 (0,31–0,42)
В зависимости от варианта полного патоморфологического эффекта		
ypT0 ypN0 (n=1554)	0,44 (0,39–0,51)	0,36 (0,30–0,44)
ypT0/is ypN0 (n=2131)	0,48 (0,43–0,54)	0,36 (0,31–0,42)
ypT0/is (n=2598)	0,60 (0,55–0,66)	0,51 (0,45–0,58)
В зависимости от степени злокачественности опухоли		
G1 (n=426)	–	0,48 (0,12–1,96)
G2 (n=4392)	–	0,55 (0,40–0,75)
G3 (n=3217)	–	0,29 (0,22–0,37)
В зависимости от подтипа рака молочной железы и лечения		
Люминальный, HER2(–), G1/2 (n=1986)	0,63 (0,38–1,04)	0,47 (0,21–1,07)
Люминальный, HER2(–), G3 (n=630)	0,27 (0,14–0,50)	0,29 (0,13–0,65)
Люминальный, HER2(+), получали трастузумаб (n=385)	0,58 (0,42–0,82)	0,56 (0,23–1,37)
Люминальный, HER2(+), не получали трастузумаб (n=701)		0,57 (0,31–1,04)
HER2(+), не люминальный, получали трастузумаб (n=364)	0,25 (0,18–0,34)	0,08 (0,03–0,22)
HER2(+), не люминальный, не получали трастузумаб (n=471)		0,29 (0,17–0,50)
Тройной негативный (n=1157)	0,24 (0,18–0,33)	0,16 (0,11–0,25)

неoadъювантной лекарственной терапии, желательно принимать подобные решения на мультидисциплинарном консилиуме.

### Двойная анти-HER2 блокада трастузумабом и пертузумабом в неoadъювантной терапии

Анти-HER2 моноклональное антитело трастузумаб уже много лет является стандартным компонентом адъювантной и неoadъювантной лекарственной терапии HER2(+) РМЖ. После появления лапатиниба и других анти-HER2 препаратов возник интерес к изучению так называемой двойной анти-HER2 блокады трастузумабом и лапатинибом (NeoALTT0, ALTT0). Однако эту комбинацию не включили в перечень рекомендуемых в качестве нео- и адъювантной терапии, поскольку в исследовании NeoALTT0 более высокая частота ППЭ (51,3 против 29,5%,  $p=0,0001$ ) не привела к увеличению БРВ (0,78, 0,47–1,28,  $p=0,33$ ), а исследование ALTT0 также не показало улучшения отдаленных результатов лечения при добавлении лапатиниба к трастузумабу в адъювантной терапии. Кроме того, была отмечена серьезная (в основном гастроинтестинальная) токсичность комбинации с лапатинибом. Более продуктивным стало изучение другого варианта двойной анти-HER2 блокады – комбинации трастузумаба и пертузумаба. В исследовании NeoSPHERE (многоцентровое рандомизированное открытое исследование II фазы) приняли участие 417 больных местнораспространенным, воспалительным или ранним HER2(+) РМЖ [4, 5]. Больных разделили в равных соотношениях на 4 группы в зависимости от варианта лечения:

а) трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + доцетаксел 75–100 мг/м<sup>2</sup> (n=107);

б) трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) + доцетаксел 75–100 мг/м<sup>2</sup> (n=107);

с) трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) (n=107);

д) пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) + доцетаксел 75–100 мг/м<sup>2</sup> (n=96).

На первом этапе проводилась неoadъювантная лекарственная терапия с использованием одного из перечисленных выше режимов, затем выполнялось хирургическое лечение, после которого больные получали адъювантную лекарственную терапию (антрациклиновый режим, продолжение введения трастузумаба). Было показано, что добавление пертузумаба к трастузумабу (в сочетании с доцетакселом) приводит к увеличению частоты ППЭ (ypT0/is ypN0) с 21,5 до 39,3% (0,55, 0,36–0,84,  $p=0,0072$ ). Частота ППЭ больше всего увеличилась при РЭ(-)/РП(-): 63,2 против 36,8%. Пятилетняя БРВ составила 81 (71–87)%, 86 (77–91)%, 73 (64–81)% и 73 (63–81)% в группах а, б, с и d соответственно; отношение рисков для групп а и б составило 0,69 (0,34–1,40). У больных с ППЭ не-

зависимо от варианта лечения пятилетняя БРВ была выше, чем у больных с резидуальной опухолью: 85 против 76% (0,54, 0,29–1,00). Спектр и тяжесть побочных явлений, в т.ч. симптомов кардиологической токсичности, в сравниваемых группах существенно не различались.

Высокая результативность неoadъювантной химиотерапии в сочетании с двойной анти-HER2 блокадой трастузумабом и пертузумабом была также доказана в исследовании TRYPHAENA, основной целью которого была оценка кардиотоксичности [6]. Частота ПМЭ (ypT0/is ypN0) в этом исследовании достигала 54,7–63,6% в зависимости от варианта лечения. Авторы не выявили усугубления кардиологической токсичности при использовании двойной анти-HER2 блокады трастузумабом и пертузумабом даже в сочетании с антрациклинами.

На основании этих данных вкупе с яркими результатами лечения пертузумабом и трастузумабом диссеминированного РМЖ (CLEOPATRA) FDA США одобрило пертузумаб (в сочетании с трастузумабом и доцетакселом) в качестве комбинации для неoadъювантной терапии. NCCN рекомендует этот режим при опухолях  $\geq T2$  или  $\geq N1$ , что поддерживается и консенсусом Санкт-Галленской конференции.

### Адъювантная терапия небольших HER2(+) опухолей молочной железы

До недавнего времени стандартным подходом к адъювантной терапии HER2(+) РМЖ независимо от стадии заболевания было назначение химиотерапии с включением антрациклиновых и таксановых режимов в сочетании с трастузумабом или безантрациклинового режима ТСН (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб). Количество курсов химиотерапии в этом случае составляет 6–8. Такой подход базируется на результатах крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности трастузумаба в адъювантной терапии (HERA, BCIRG 006, NCCTG 9831, NSABP B-31 и др.). Но как правило, участие в этих исследованиях больных с небольшими опухолями без метастазов в регионарных лимфоузлах не предусматривалось. А ведь таким больным, возможно, и не требуется столь интенсивное лечение. В исследовании АРТ (неконтролируемое многоцентровое, с одной исследуемой группой) приняли участие 406 больных с опухолями до 3 см, в т.ч. T1mic – 2,2%, T1a – 16,7%, T1b – 30,5%, T1c – 41,6%, T2 (опухоль от 2 до 3 см) – 8,0%, N0 – 98,5%, N1mic – 1,5%. План адъювантной терапии предполагал 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup> (что соответствует по продолжительности 4 курсам, проводимым с периодичностью 1 раз в 3 нед.) в сочетании с трастузумабом 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно. Далее следовала монотерапия трастузумабом в течение еще 9 мес. с использованием одного из стандартных режимов (2 мг/кг еженедельно



или 6 мг/кг 1 раз в 3 нед.) [7]. При медиане времени наблюдения 6,5 лет произошли 23 события, среди которых было 4 (1%) случая развития отдаленных метастазов, 5 (1,2%) локорегионарных рецидивов, 6 (1,5%) случаев контралатерального РМЖ и 8 (2,0%) летальных исходов при отсутствии документированного прогрессирования РМЖ. Таким образом, семилетняя выживаемость без признаков болезни во всей группе составила 93,3% (90,4–96,2), в подгруппе больных с гормонозависимыми опухолями – 94,6% (91,8–97,5), с гормононезависимыми опухолями – 90,7% (84,6–97,2); семилетняя опухолеспецифическая выживаемость – 98,6% (97,0–100), общая выживаемость – 95,0% (92,4–97,7) [8]. С учетом этих данных, в современных рекомендациях режим «паклитаксел + трастузумаб», использованный авторами данного исследования, фигурирует как возможная опция адъювантной терапии для большинства больных с I стадией (pT1b, c pN0) РМЖ.

### Двойная анти-HER2 блокада трастузумабом и пертузумабом в адъювантной терапии

Положительные результаты изучения двойной анти-HER2 блокады с пертузумабом в исследовании NeoSPHERE и фиаско комбинации трастузумаба с лапатинибом в исследованиях NeoALTO и ALTO предопределили ожидание первых итогов исследования APHINITY, в котором оценивалась эффективность пертузумаба в адъювантной терапии. Исследование было многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо контролируемым. В него включались больные HER2(+) РМЖ после хирургического вмешательства, имевшие следующие характеристики болезни:

- опухоль  $\geq$ pT1c или
- N+
- при pT1b и N0 – при наличии одного из критериев:
  - G3;
  - отрицательные РЭ и РП;
  - возраст <35 лет.

В исследовании приняли участие 4805 больных, которые путем рандомизации были разделены на 2 группы в соотношении 1:1 и получали стандартную адъювантную химиотерапию в сочетании с трастузумабом/плацебо (n=2405) или комбинацией трастузумаба и пертузумаба (n=2400) в течение 1 года. Трехлетняя БРВ (без признаков инвазивного рака) в группе с пертузумабом составила 94,1% против 93,2% в группе трастузумаба/плацебо (0,81, 0,66–1,00; p=0,045). При подгрупповом анализе наибольший, статистически значимый выигрыш в показателе БРВ при добавлении пертузумаба был отмечен при N+ (92,0% против 90,2%; 0,77, 0,62–0,96; p=0,02), в то время как при N0 (96,7% против 96,2%; 1,13, 0,68–1,86; p=0,64), гормонозависимых опухолях (94,8% против

94,4%; 0,86, 0,66–1,13; p=0,28) и опухолях с отрицательным рецепторным статусом (92,8% против 91,2%, 0,76, 0,56–1,04; p=0,08) существенного выигрыша от двойной анти-HER2 блокады получено не было. Существенного усугубления токсичности, в т. ч. кардиологической, не наблюдалось [9]. Таким образом, в отличие от исследований NeoALTO и ALTO, в случае с пертузумабом увеличение частоты ППЭ приводило к увеличению БРВ. Выигрыш в исследовании APHINITY был небольшим (в абсолютных значениях 0,9%), но статистически значимым и вероятнее всего произошел за счет подгруппы больных с N+. С учетом результатов исследования АРТ можно предполагать, что подгруппа больных с небольшими опухолями и N0 и без факторов высокого риска рецидива имеет благоприятный прогноз и не нуждается в интенсивном и продолжительном лечении. Дальнейшие исследования в этой области должны быть направлены на создание четкого алгоритма адъювантной лекарственной терапии с учетом всех факторов риска.

Что касается изменений в рекомендациях, то эксперты NCCN считают возможным включение пертузумаба в режим адъювантной терапии в том случае, если он не использовался с неoadъювантной целью. В Санкт-Галленовском консенсусе указания на целесообразность назначения двойной анти-HER2 блокады с пертузумабом с адъювантной целью отсутствуют, поскольку результаты исследования APHINITY были опубликованы позднее, чем состоялось голосование панели экспертов.

### Овариальная супрессия в адъювантной гормонотерапии

Значение овариальной супрессии (ОС) как компонента адъювантной гормонотерапии у женщин с сохранной функцией яичников продолжает оставаться предметом научных исследований и дискуссий. Этому вопросу в прошлом было посвящено много работ, однако в большинстве из них не разграничивался вклад ОС, возникавшей как осложнение химиотерапии, которую получали большинство пациенток, от вклада самой химиотерапии. Поэтому во всех рекомендациях по адъювантной гормонотерапии женщин в пременопаузе значилось «... ± ОС», что отражало отсутствие четкого понимания роли ОС в этой ситуации. В 2014 г. были опубликованы результаты двух исследований, посвященных адъювантной гормонотерапии – SOFT и TEXT, но значение ОС оценивалось только в первом из них [10]. В нем приняли участие 3066 больных с сохранной функцией яичников. Больные могли получать ранее адъювантную химиотерапию. При развитии аменореи после химиотерапии участие в исследовании было возможно только после биохимического подтверждения сохранной функции яичников (пременопаузальными значениями эстрадиола в сыворотке крови). В качестве адъювантной

гормонотерапии назначался один из следующих вариантов лечения:

- тамоксифен (n=1021);
- тамоксифен/ОС (n=1024);
- эксместан/ОС (n=1021).

Для подавления функции яичников использовались лекарственный (трипторелин), хирургический (двухсторонняя овариэктомия) или лучевой (двухстороннее облучение яичников) методы. Адювантную химиотерапию в общей сложности получили 53,3% участниц исследования, у которых имелись факторы высокого риска рецидива, что и было основанием для назначения цитотоксической терапии: N+ – у 57% больных против 9% больных, не получавших химиотерапию, опухоль >2 см – у 47% больных против 14%, G2 – у 35% больных против 7%, средний возраст – 40 лет против 46 лет у больных, не получавших адъювантную химиотерапию. Медиана времени наблюдения составила 67 мес. Во всей группе больных добавление ОС к тамоксифену не привело к улучшению пятилетней БРВ выживаемости по сравнению с монотерапией тамоксифеном: пятилетняя БРВ составила 86,6% и 84,7% соответственно (0,83, 0,66–1,04; p=0,10). При оценке прогностических факторов с помощью многофакторной регрессионной модели Кокса оказалось, что тамоксифен/ОС эффективнее снижал риск рецидива по сравнению с монотерапией тамоксифеном (0,75, 0,59–0,96; p=0,02). Наиболее результативной с точки зрения показателей БРВ оказалась комбинация эксместана/ОС (89% против 84,7% в группе тамоксифена; 0,68, 0,53–0,86), однако преимущество ингибиторов ароматазы перед тамоксифеном у больных в менопаузе хорошо известно из предыдущих исследований. Пятилетняя ОВ составила 96,7% (95,2–97,7) в группе тамоксифена/ОС и 95,1% (93,4–96,3) – в группе тамоксифена (0,74, 0,51–1,09; p=0,13). Таким образом, добавление ОС к тамоксифену существенно не повлияло на отдаленные результаты лечения. Среди больных, не получавших адъювантной химиотерапии, 95% больных в каждой из лечебных групп были живы в течение 5 лет без признаков РМЖ. Наибольшее количество рецидивов заболевания и летальных исходов было отмечено в

подгруппе больных, получавших адъювантную химиотерапию. Пятилетняя БРВ у этих больных составила 82,5% (78,8–85,6) – в группе тамоксифена/ОС, 78,0% (74,0–81,5) – в группе тамоксифена (0,78, 0,60–1,02) и 85,7% (82,3–88,5) – в группе эксместана/ОС. Однако наиболее выразительными различия в БРВ оказались в подгруппе молодых пациенток (<35 лет), 94% из которых получали адъювантную химиотерапию: пятилетняя БРВ составила 67,7% (57,3–76,0) в группе тамоксифена, 78,9% (69,8–85,5) – в группе тамоксифена/ОС и 83,4% (74,9–89,3) – в группе эксместана/ОС (табл. 2).

Примечательно, что по данным подгруппового анализа, добавление ОС повышало эффективность тамоксифена при HER2(+) РМЖ (0,78, 0,62–0,98; p=0,03).

При анализе токсичности оказалось, что частота специфических побочных эффектов  $\geq 3$  ст. составила 23,7% – в группе тамоксифена и 31,3% – в группе тамоксифена/ОС, при этом около 22% больных к концу адъювантной гормонотерапии отказались от продолжения ОС. Таким образом, ОС в составе адъювантной гормонотерапии показана далеко не всем больным в пременопаузе. Ее нужно назначать лишь при неблагоприятном прогнозе, к факторам которого эксперты конференции в Санкт-Галлене отнесли молодой возраст (<35 лет), поражение  $\geq 4$  лимфоузлов, а также любые другие признаки высокого риска рецидива, дающие основание для назначения адъювантной химиотерапии. По мнению большинства экспертов, в случае надежной ОС могут быть использованы как тамоксифен, так и ингибиторы ароматазы.

### Бисфосфонаты в адъювантной терапии

Своеобразным «побочным» продуктом изучения роли бисфосфонатов в лечении и профилактике остеопороза у больных, получавших длительную адъювантную гормонотерапию ингибиторами ароматазы, было обнаружение более высоких показателей БРВ и ОВ в случае назначения бисфосфонатов с профилактической целью. Данные различных исследований (в общей сложности 26 исследований с участием

Табл. 2. Результаты адъювантной гормонотерапии в сочетании и без овариальной супрессии в исследовании SOFT [10]

	Тамоксифен	Тамоксифен/ОС	Эксместан/ОС
5-летняя БРВ, вся группа, %	84,7	86,6	89
5-летняя ОВ, вся группа, %	95,1	96,7	–
5-летняя БРВ (адъювантная химиотерапия в анамнезе), %	78,0	82,5	85,7
5-летняя ОВ (адъювантная химиотерапия в анамнезе), %	90,9	94,5	–
5-летняя БРВ (моложе 35 лет, адъювантная химиотерапия в анамнезе), %	67,7	78,9	83,4

18 766 больных) были проанализированы EBCSG в рамках метаанализа [11]. Оказалось, что у больных, получавших адъювантную гормонотерапию ингибиторами ароматазы в сочетании с бисфосфонатами, была статистически значимо меньше частота отдаленных метастазов ( $2p=0,03$ ), в т.ч. метастазов в костях ( $2p=0,004$ ) и летальность от РМЖ ( $2p=0,04$ ). Выигрыш был наибольшим у больных в менопаузе, у которых абсолютный прирост десятилетней ОВ составил 3,3% ( $2p=0,002$ ). Примечательно, что в метаанализе этой же группы (EBCSG) при оценке вклада ингибиторов ароматазы в результаты адъювантной гормонотерапии показано, что при назначении в течение 5 лет они обеспечивают абсолютный десятилетний прирост ОВ в сравнении с тамоксифеном, равный 2,1% (!) ( $2p=0,009$ ) [12]. В единственном пока исследовании с деносуабом (ABCSCG-18) также показано, что наряду с уменьшением частоты переломов, обусловленных остеопорозом, у больных, получавших этот препарат с профилактической целью, увеличилась БРВ (80,4% и 83,5%;  $p=0,0510$  Log-rank) [13, 14]. Эти данные нашли отражение в современных рекомендациях, которые при РМЖ советуют назначать остеомодифицирующие препараты в случае длительного применения ОС и/или ингибиторов ароматазы [15].

### Отказ от адъювантной лучевой терапии после органосохраняющего лечения у больных благоприятной прогностической группы

Мы привыкли к тому, что после органосохраняющего лечения РМЖ обязательна лучевая терапия. Но результаты исследований PRIME II, а также CALGB 9343 (опубликованные 10 годами раньше), показали принципиальную возможность отказа от лучевой

терапии после органосохраняющего лечения у пациенток старшей возрастной группы при небольших гормонозависимых опухолях в случае проведения адъювантной гормонотерапии. В исследовании PRIME II приняли участие 1 326 больных в возрасте  $\geq 65$  лет, с гормонозависимыми опухолями не более 3 см, N0 ( $pT_{1-2}pN_0M_0$ ) и «чистыми» краями резекции [16]. Больные были рандомизированы на две лечебные группы: 1) облучение оставшейся части молочной железы + адъювантная гормонотерапия и 2) только адъювантная гормонотерапия (без лучевой терапии). Полученные результаты были схожими с данными исследования CALGB 9343: частота рецидивов в оперированной молочной железе в исследовании PRIME II была сравнительно низкой и составила 4,1% в группе без лучевой терапии и 1,3% – в группе лучевой терапии ( $p=0,0002$ ). Несмотря на статистически значимую разницу в частоте рецидивов в молочной железе, отказ от лучевой терапии не привел к увеличению частоты рецидивов в подмышечной области, отдаленных метастазов, контралатерального РМЖ, а также к снижению опухолеспецифической выживаемости: пятилетняя общая выживаемость составила 93,9% (91,8–96,0;  $p=0,34$ ) в обеих группах. Эти данные позволили предусмотреть в рекомендациях NCCN отказ от лучевой терапии после радикальной резекции у пожилых больных с благоприятными характеристиками опухоли.

Таким образом, сегодня мы можем подходить к нео- и адъювантной терапии РМЖ дифференцированно. У больных с благоприятными клинико-морфологическими данными возможно идти в направлении уменьшения объема лечения, а значит – и снижения токсичности, а у больных с признаками повышенного риска рецидива заболевания следует применять более активные лечебные методики.

### Список литературы

1. Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 // *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2017. – Vol. 8. – № 8. – P. 1700–1712.
2. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – № 9938. – P. 164–172.
3. Gradishar W.J., Anderson B.O. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Version 2. 2017. [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Дата обращения 05.09.2017.
4. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. Efficacy and safety of neo-adjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // *The Lancet Oncology*. – 2011. – Vol. 13. – № 1. – P. 25–32.
5. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. 5-Year analysis of neo-adjuvant 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 // *The Lancet Oncology*. – 2016. – Vol 17. – № 6. – P. 791–800.



6. Schneeweiss S., Chia T., Hickish V. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neo-adjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – № 9. – P. 2278–2284.
7. Tolaney S.M., Barry W.T., Dang C.T. et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – № 2. – P. 134–141.
8. Tolaney S.M., Barry W.T., Guo H. et al. Seven-year follow-up adjuvant paclitaxel and trastuzumab (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017 – Vol. 35 – Suppl. – abstr. 511.
9. Minckwitz G., Procter M., Azambuja E. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer // *The New England Journal of Medicine*. – 2017 – Vol. 377. – № 2. – P. 122–131.
10. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer // *The New England Journal of Medicine*. – 2015 – Vol. 372. – № 5. – №17. – P. 436–446.
11. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials // *The Lancet*. – 2015 – Vol. 386. – № 10001. – P. 1353–1361.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials // *The Lancet* – 2015 – Vol. 386. – № 10001. – P. 1341–1352.
13. Gnant M., Pfeiler G., Dubsy P.C. et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 9992. – P. 433–443.
14. Gnant M., Pfeiler G., Dubsy P.C. et al. Abstract S2-02: The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial // *Cancer Research*. – Vol. 76. – №4 (Suppl.). – S. 2-02.
15. Coleman R., Body J.J., Aapro M. et al. Bone Health in Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Annals of Oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology. – 2014 – Vol. 25, Suppl. 3 – P.124–137.
16. Kunkler I.H., Cameron D.A., Dixon J.M. et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial // *The Lancet Oncology*. – 2015 – Vol. 16. – № 3. – P. 266–273.

## References

1. Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P., Gnant M., Dubsy P., Loibl S., Colleoni M., Regan M.M., Piccart-Gebhart M., Senn H.-J., Thürlimann B. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017; 8(8): 1700-1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
2. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N., Bonnefoi H., Cameron D., Gianni L., Valagussa P., Swain S.M., Prowell T., Loibl S., Wickerham D.L., Bogaerts J., Baselga J., Perou C., Blumenthal G., Blohmer J., Mamounas E.P., Bergh J., Semiglazov V., Justice R., Eidtmann H., Paik S., Piccart M., Sridhara R., Fasching P.A., Slaets L., Tang S., Gerber B., Geyer Jr. Ch., Pazdur R., Ditsch N., Rastogi P., Eiermann W., Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014; 384(9938): 164-172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
3. Gradishar W.J., Anderson B.O. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Version 2. 2017. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Accessed at 05.09.2017.
4. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G., Szado T., Ratnayake J., Ross G., Valagussa P. Efficacy and safety of neo-adjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2011; 13(1): 25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
5. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G.V., Magazzù D., McNally V., Douthwaite H., Ross G., Valagussa P. 5-Year analysis of neo-adjuvant 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. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(6): 791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
6. Schneeweiss S., Chia T., Hickish V., Harvey A., Entü R., Hegg C., Tausch J.H., Seo Y.-F., Tsai J., Ratnayake V., McNally G., Ross J., Cortés E. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neo-adjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology*. 2013; 24(9): 2278-2284. doi: 10.1093/annonc/mdt182.



7. Tolaney S.M., Barry W.T., Dang C.T., Yardley D.A., Moy B., Marcom P.K., Albain K.S., Rugo H.S., Ellis M., Chir B., Shapira I., Wolff A.C., Carey L.A., Overmoyer B.A., Partridge A.H., Guo H., Hudis C.A., Krop I.E., Burstein H.J., Winer E.P. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(2): 134-141. doi: 10.1056/NEJMoa1406281.
8. Tolaney S.M., Barry W.T., Guo H., Dillon D., Dang C.T., Yardley D.A., Moy B., Marcom P.K., Albain K.S., Rugo H.S., Ellis M.J., Shapira I., Wolff A.C., Carey L.A., Overmoyer B., Partridge A.H., Hudis C.A., Krop I.E., Burstein H.J., Winer E.P. Seven-year follow-up adjuvant paclitaxel and trastuzumab (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35: Suppl. abstr. 511.
9. Minckwitz G., Procter M., Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M., Viale G., Suter T., Arabmani A., Rouchet N., Clark E., Knott A., Lang I., Levy C., Yardley D.A., Bines J., Gelber R.D., Piccart M., Baselga J. for the APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 377(2): 122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
10. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F., Láng I., Ciruelos E., Bellet M., Bonnefoi H.R., Climent M.A., Da Prada G.A., Burstein H.J., Martino S., Davidson N.E., Geyer C.E. Jr., Walley B.A., Coleman R., Kerbrat P., Buchholz S., Ingle J.N., Winer E.P., Rabaglio-Poretti M., Maibach R., Ruepp B., Giobbie-Hurder A., Price K.N., Colleoni M., Viale G., Coates A.S., Goldhirsch A., Gelber R.D.; SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372(5, 17): 436-446. doi: 10.1056/NEJMoa1412379. EPUB 2014 DEC 11.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2015; 386(10001): 1353-1361. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60908-4.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*. 2015; 386(10001): 1341-1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
13. Gnant M., Pfeiler G.P.C., Hubalek M., Greil R., Jakesz R., Wette V., Balic M., Haslbauer F., Melbinger E., Bjelic-Radisic V., Artner-Matuschek S., Fitzal F., Marth C., Sevela P., Mlineritsch B., Steger G.G., Manfreda D., Exner R., Egle D., Bergh J. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015; 386(9992): 433-443. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3.
14. Gnant M., Pfeiler G., Dubsy P.C., Hubalek M., Greil R., Jakesz R., Wette V., Balic M., Haslbauer F., Melbinger E., Bjelic-Radisic V., Artner-Matuschek S., Fitzal F., Marth C., Sevela P., Mlineritsch B., Steger G.G., Manfreda D., Exner R., Egle D., Bergh J., Kainberger F., Talbot S., Warner D., Fesl C., Singer C.F. on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group SABCS. Abstract S2-02: The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSCG-18 trial. *Cancer Research*; 76(4) (Suppl.): 2-02.
15. Coleman R., Body J.J., Aapro M., Hadji P., Herrstedt J. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bone Health in Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014; 25(3): 124-137. doi: 10.1093/annonc/mdu103.
16. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J.L., Cameron D.A., Dixon J.M. on behalf of the PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(3): 266-273. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5.