

## Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкомаммологов

В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов,  
Г.А. Дашян, Т.Ю. Семиглазова, П.В. Криворотько,  
К.С. Николаев

В марте 2015 г. завершила работу 14-я Международная конференция по раку молочной железы St. Gallen-2015, проведенная в Вене впервые.

Как и прежде, конференция закончилась принятием консенсус-документа о рекомендациях по местному и системному лечению ранних (операбельных) стадий рака молочной железы. Не все страны, включая Европу и Северную Америку, безоговорочно принимают отдельные положения рекомендаций. В частности, эксперты Российского общества онкомаммологов (РООМ) подходят с осторожностью к оценке «чистых» хирургических краев при выполнении органосохраняющего лечения, а также к планированию лечения минимальных опухолей pT1b—cN0M0. Впервые в практике работы конференции St. Gallen были рассмотрены и учтены в общих рекомендациях отдельные предложения экспертов РООМ по планированию адъювантного лечения в зависимости от биологических и клинико-анатомических характеристик заболевания. Многие положения наших рекомендаций 2012–2013 гг. нашли свое отражение в итоговой резолюции международного консенсуса St. Gallen. Это касается как лечебно-ориентированной классификации подгрупп рака молочной железы в целом, так и проблем стандартизации оценки маркера активности опухоли Ki-67 в различных лабораториях и вопроса об улучшении прогностической эффективности использования маркеров ER и PR.

Основные положения рекомендаций St. Gallen учитываются при разработке ESMO.

Под редакцией члена Панели экспертов St. Gallen, чл.-корр. РАН, заслуженного деятеля науки РФ, проф. В.Ф. Семиглазова

## Оглавление

Введение .....	46
Подтипы рака молочной железы .....	46
Обсуждение Панели экспертов .....	50
Хирургия первично-операбельных форм .....	50
Хирургия подмышечной области .....	51
Лучевая терапия .....	51
Морфология (иммуногистохимическое исследование) .....	51
Адъювантная эндокринотерапия пременопаузальных пациенток .....	52
Адъювантная эндокринотерапия постменопаузальных пациенток .....	52
Адъювантная цитотоксическая химиотерапия .....	53
Адъювантная анти-HER-2-терапия .....	53
Неoadъювантная цитотоксическая химиотерапия при люминальных подтипах рака молочной железы . . .	54
Неoadъювантная системная терапия при HER-2-позитивном раке молочной железы II стадии .....	54
Неoadъювантная системная терапия для пациенток с трижды негативным раком молочной железы .....	54
Неoadъювантная эндокринотерапия .....	54
Бисфосфонаты .....	54
Пожилые пациентки .....	54
Молодые пациентки .....	54
Мутации высокого риска .....	54
Рак молочной железы, диагностируемый во время беременности .....	54
Беременность после лечения рака молочной железы .....	55
Рак молочной железы у мужчин .....	55
Факторы образа жизни, снижающие риск рецидива .....	55
Краткое изложение рекомендаций лечения рака молочной железы ранних (операбельных) стадий .....	55
Заключение .....	56
Литература .....	57

### Введение

В большинстве стран мира наблюдается нарастающая частота заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), но ресурсы для лечения данной патологии ограничены. Большинство новых случаев РМЖ и смертельных исходов наблюдается в настоящее время в менее развитых регионах мира [1]. Многие страны имеют низкие затраты на здравоохранение в пересчете на душу населения, что резко ограничивает использование дорогих лабораторных тестов. Разработка эффективных, но менее дорогих видов лечения является важным приоритетом [2]. Панель экспертов одобрила результаты нескольких недавно проведенных клинических испытаний, включая SOFT и TEXT, проясняющие роль супрессии овариальной функции (ovarian function suppression, OFS) в комбинации с тамоксифеном или эксеместаном в эндокринотерапии пременопаузальных пациенток, а также испытание ROEMS, подтверждающее протективную ценность лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) для сохранения овариальной функции при проведении адъювантной цитотоксической овариектомии [3–5]. Всплыл странный парадокс в обосновании локальных видов лечения. Что касается хирургического лечения, то здесь продолжается тенденция к менее экстенсивной (органосохраняющей) хирургии, приводящей к благоприятным исходам [6]. Но метаанализ 3 недавно проведенных клинических испытаний лучевой терапии у N-позитивных пациентов выявил превосходство местного контроля заболевания и выживаемости при расширении полей радиации, включающих зоны регионарных лимфатических узлов (ЛУ) [7]. Однако в условиях популяционного исследования не наблюдалось такого благоприятного эффекта [8]. Гипофракционированные короткие курсы радиотерапии становятся приемлемой стандартной опцией, обеспечивая удобства для пациентов и сокращая стоимость лечения [9, 10]. Недавний обновленный обзор адъювантного применения ингибиторов ароматазы (ИА) свидетельствует о том, что стратегии первоначального лечения ИА лучше, чем исходная терапия тамоксифеном [11]. Метаанализ выявил превосходство результатов применения ИА в сравнении с тамоксифеном в этот период (когда виды лечения отличались), и этот дефицит не восполнялся после переключения с тамоксифена на ИА. Возможно, это и так для пациентов более высокого риска. Анализ исследования BIG 1-98 свидетельствует о том, что пациенты промежуточного риска характеризуются благоприятными исходами при любом режиме, включающем ИА, в то время как пациенты самого низкого риска имеют благоприятные отдаленные результаты на одном тамоксифене [12, 13]. Если лечение *up-front* ИА плохо переносится, переключение на тамоксифен безопасно и эффективно [14].

### Подтипы рака молочной железы

Экстенсивный геномный анализ опухолей у больных РМЖ открыл 4 когерентные (последовательные) группы [15], схожие с биологическими подтипами, определяемыми профилированием генной экспрессии [16]. Подтипы РМЖ (табл. 1) могут быть определены мультипараметрическими молекулярными тестами, такими как PAM-50 [7] или Mamma Print/Blue Print [17]. Однако в клинической практике ключевым вопросом является не разделение на формальные «внутренне присущие» подтипы РМЖ, а распознавание пациентов, которые получают или не получают пользу от специфической терапии. В этих целях используется несколько мультипараметрических молекулярных маркеров [18, 19]. Поскольку в большинстве стран мира такие тесты неприменимы из-за логистических или финансовых причин, разработаны суррогатные подходы, использующие приемлемые иммуногистохимические (ИГХ) тесты для рецепторов эстрогенов (ER), рецепторов прогестерона (PR), индекса Ki-67 и сверхэкспрессии или амплификации HER-2 с помощью *in situ* гибридизации (FISH), хотя с меньшей прогностической информацией, чем формальное молекулярное тестирование [20, 21]. Стандартные патоморфологические характеристики представляются адекватными для выделения клинически полезных групп, таких как трижды негативный, HER-2-позитивный гормон-рецептор-негативный и HER-2-позитивный гормон-рецептор-позитивный РМЖ, для которых лечебные рекомендации обычно не являются спорными. Зато наиболее часто возникают споры при выборе лечения пациентов с люминальным заболеванием, определяемым наличием ER и/или PR, когда клиницисты стремятся избежать как избыточного, так и недостаточного лечения. Судя по сообщениям, наблюдаются существенные отличия использования химиотерапии у таких пациентов в различных географических зонах [22, 23].

Различные мультипараметрические оценки молекулярных маркеров всегда включают гены, отражающие пролиферативную активность. Поэтому можно полагать, что прогностическая информация в этих тестах в основном зависит от включенных пролиферативных генов [24]. ИГХ-измерение пролиферативной активности, использующее оценку Ki-67, оказалось спорным. При этом мало сомнений, что измерение индекса Ki-67 обеспечивает надежную прогностическую информацию [25] и высокий его уровень предсказывает пользу от дополнительной цитотоксической химиотерапии. Однако определение единственного (стандартного) полезного «разделительного среза» (cut-point) оказалось пока невозможным из-за остающихся аналитических и преаналитических барьеров [26, 27].

Таблица 1. Лечебно-ориентированная классификация подгрупп РМЖ (St. Gallen, 2015)

Клиническая группа	Примечания
Трижды негативный	Негативные ER, PR и HER-2
Гормон-рецептор-негативный HER-2-позитивный (ER-/HER-2+)	Рекомендации ASCO/CAP
Гормон-рецептор-позитивный HER-2-позитивный (ER+/HER-2+)	Рекомендации ASCO/CAP
Гормон-рецептор-позитивный HER-2-негативный (ER+/HER-2-)	ER- и/или PR-позитивные $\geq 1\%$ <sup>1</sup>
Высокая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, низкая пролиферация, ограниченное распространение опухоли (tumour burden) (люминальный А), благоприятный прогноз, низкий риск рецидива заболевания	Прогностически благоприятные мультипараметрические молекулярные маркеры. Высокая экспрессия ER/PR и низкий индекс Ki-67 <sup>2</sup> , малое число или отсутствие метастатических ЛУ (0–3), маленький размер опухоли (T1, 2)
Промежуточный прогноз	Промежуточное значение только по 21-генной шкале риска среди нескольких мультипараметрических молекулярных маркеров. Неопределенная степень риска и чувствительность к эндокринотерапии и цитотоксическому лечению
Низкая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, высокая пролиферация, значительное распространение опухоли (tumour burden) (люминальный В), высокий риск рецидива заболевания	Неблагоприятные мультипараметрические молекулярные маркеры. Низкая экспрессия ER/PR и высокий индекс Ki-67 <sup>1</sup> , большее число метастатических ЛУ, III степень гистологической злокачественности, выраженная лимфоваскулярная инвазия, большой размер опухоли (T3)

<sup>1</sup> Значения ER между 1 и 9 % считаются сомнительными. Одна эндокринотерапия не может быть назначена больным с такими значениями ER;

<sup>2</sup> оценка Ki-67 должна интерпретироваться с учетом местных лабораторных показателей, например, если в лаборатории среднее значение Ki-67 при гормон-рецептор-положительном РМЖ составляет 20 %, значение 30 % или выше может считаться высоким, а 10 % или менее — низким.

Таблица 2. Результаты недавних исследований, представленные на 14-й Международной конференции по первичной терапии раннего РМЖ, и их влияние на тактику лечения больных (St. Gallen, Vienna, 2015)

Область и лечение	Состояние исследований/влияние на тактику лечения
Хирургическое лечение	<p>За последние десятилетия местно-регионарные рецидивы возникают реже [28]. Метаанализ исследований хирургического лечения не показал дальнейшей выгоды при достижении более широких «чистых» краев резекции, чем «отсутствие красителя на опухоли» [29]. Этот вывод применим независимо от характеристик опухоли, таких как дольковый гистотип рака, обширный внутрипротоковый компонент, молодой возраст или неблагоприятный биологический подтип [6].</p> <p>Как было показано в ряде крупных исследований, у женщин с опухолями T1–2 и клинически негативными ЛУ (cN0) отказ от подмышечной лимфаденэктомии при наличии макromетастазов в 1 или 2 ЛУ [30, 31] оказался безопасным [32].</p> <p>В большом популяционном исследовании в США, включавшем более 200 тыс. женщин, было отмечено, что 7 % из них подверглись контралатеральной профилактической мастэктомии. Хотя наблюдалось небольшое преимущество в показателе выживаемости [33], не была доступна информация о статусе <i>BRCA</i>, который, как известно, является показателем к профилактической мастэктомии и маркером получения пользы от такой операции [34].</p> <p>За последние десятилетия в США отмечается увеличение частоты выполнения контралатеральных профилактических мастэктомий, в частности у женщин моложе 40 лет [35]. В Европе такая тенденция менее выражена [36, 37].</p> <p>Биопсия сигнальных ЛУ у пациентов, получивших неоадьювантную химиотерапию, является выполнимым и точным методом [38–41]. У больных с поражением подмышечных ЛУ до начала неоадьювантной химиотерапии частота ложноотрицательных результатов биопсии сигнальных ЛУ высоко коррелирует с числом выявленных и удаленных для исследования сигнальных ЛУ.</p> <p>Органосохраняющее лечение после неоадьювантной химиотерапии возможно даже при мультифокальной или мультицентричной опухоли при условии достижения «чистых» краев резекции или в случае, если в результате неоадьювантного лечения был достигнут полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) [42].</p>
Местно-регионарная лучевая терапия	<p>Обзор 3 последних исследований по лучевой терапии, включавших N-позитивных пациентов (pN+), показал превосходный контроль за заболеванием и более высокие показатели выживаемости при включении в поля облучения зон регионарного лимфооттока [7].</p>

Продолжение табл. 2

Область и лечение	Состояние исследований/влияние на тактику лечения
Прогностическое значение мультипараметрических молекулярных маркеров	В исследовании NSABP B-14 было показано, что Oncotype DX <sup>®</sup> является предиктором отдаленного рецидива [43]. Тем не менее в исследовании ATAC он не являлся предиктором отдаленного рецидива после эндокринотерапии, в то время как шкала PAM-50 ROR <sup>®</sup> и основанная на ИГХ шкала IHC4 <sup>®</sup> являлись прогностически значимыми и после завершения 5 лет эндокринотерапии [44, 45]. Кроме того, в австрийских исследованиях ABCSG 6 и ABCSG 8 молекулярный маркер EndoPredict <sup>®</sup> был прогностически значимым спустя 5 лет, особенно в сочетании с клиническими факторами [46]. В 2 исследованиях было показано, что маркер Breast Cancer Index <sup>®</sup> (BCI) был значимым в оценке прогноза раннего и позднего дистанционного (метастатического) рецидива [47]
Улучшение адъювантной эндокринотерапии у пременопаузальных женщин	Комбинированный анализ испытаний TEXT и SOFT показал явное преимущество применения ИА эксеместана против тамоксифена в сочетании с подавлением функции яичников, в основном с использованием трипторелина [5]. Последующий анализ исследования SOFT показал небольшую выгоду от добавления OFS к тамоксифену у пациенток низкого риска, не получавших цитотоксическую химиотерапию. Напротив, среди пациенток, остающихся в пременопаузе после цитотоксической химиотерапии, добавление OFS улучшает результаты в сравнении с одним тамоксифеном, в то время как комбинация эксеместана и подавления функции яичников была еще более эффективной. Выгода от подавления функции яичников оказалась особенно значительна среди молодых пациенток [3]
Снижение риска преждевременного угасания функции яичников, индуцированного химиотерапией	Подавление функции яичников в комбинации с аналогами ЛГРГ во время химиотерапии у больных с гормон-рецептор-негативным РМЖ снижает вероятность развития преждевременной недостаточности функции яичников, повышает частоту последующих успешных беременностей и не повышает при этом риск рецидива заболевания [4]. Эти данные не подтверждаются в исследовании немецкой группы ZORO
Наблюдательные (обсервационные) регистрационные данные	Поскольку только небольшая часть пациенток участвует в рандомизированных клинических испытаниях, отобранные наборы данных стандартизированного регистра могут предоставить информацию, которая может быть характерна для всей популяции больных. Хотя статистические отклонения (biases) никогда не могут быть полностью исключены из таких наборов, их полезная информация уже описана во многих клинических исследованиях, включая онкологию [48]
Геномика рака	В нескольких недавних исследованиях был представлен расширенный список мутаций и других генетических аномалий у пациенток с рецидивирующим РМЖ. За исключением небольшого количества часто повторяющихся мутантных генов, существует длинный «хвост» генетических аномалий, которые являются редкими, но могут группироваться в отдельные патогенетические пути, такие как путь JUN-киназы [49]
Геномные методики для оценки маркеров	Геномные тесты дают мало дополнительной информации к ИГХ для оценки ER и чуть больше для оценки PR, в то время как были показаны более существенные разногласия между стандартным (обычным) и геномным тестированием на HER-2 [50, 51]
Внутренние подтипы	Попытки воспроизвести внутритиповое различие между люминальным А и люминальным В подтипами, используя обычные патоморфологические характеристики, оказались неудачными. Хотя возможно улучшить определение «внутренне присущих» подтипов [52–54], использование порогового значения некоторых признаков (например, Ki-67) не приносит клинической пользы при выборе тактики лечения. Внутренние подтипы в пределах HER-2-позитивного РМЖ гетерогенны и различаются по прогнозу [55]. Разница между гормон-рецептор-отрицательными и гормон-рецептор-положительными когортами при HER-2-позитивном РМЖ иллюстрируется более высокой частотой pCR на неоадъювантную терапию у больных гормон-рецептор-отрицательным РМЖ [50, 56]. Хотя большинство трижды негативных РМЖ относятся к базальноподобному подтипу [53], различие между этим и другими подтипами является важным для выбора химиотерапии, поскольку карбоплатин столь же эффективен, как доцетаксел, при базальноподобном РМЖ, но менее пригоден при других подтипах [57]. Внутри трижды негативного РМЖ выделяют 7 различных групп, которые заметно отличаются по клиническому ответу на неоадъювантную химиотерапию [58]. Доклинические исследования также показывают неоднородность ответа на терапию другими противоопухолевыми агентами в клеточных линиях различных подвидов трижды негативного РМЖ [59]
Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (tumour-infiltrating lymphocytes, TILs)	TILs чаще всего обнаруживаются при трижды негативном, HER-2-позитивном и других высокопролиферирующих РМЖ. Наличие лимфоцитарной инфильтрации опухоли ассоциируется с нарастанием частоты pCR в ответ на неоадъювантную химиотерапию с увеличением безрецидивной выживаемости и улучшением общей выживаемости безотносительно других прогностических признаков [60, 61], но не среди пациентов, леченных трастузумабом в исследовании N9841 [62]
Иммуносвязанные пути	Доклинические исследования подчеркивают важность воспаления и иммунного окружения в строме и указывают на дополнительные преимущества комбинации лечения, направленного на иммунную систему (например, антилейкин-6), с малыми молекулами, такими как гефитиниб, ингибирующими рецептор EGF, экспрессия которого в противном случае будет повышена [58]. Иммунотаргетные препараты могут быть полезны, имеются последние данные в отношении ингибирования PD-1 [63–65]



Продолжение табл. 2

Область и лечение	Состояние исследований/влияние на тактику лечения
Таргетный путь CDK 4/6 (преодоление резистентности к эндокринотерапии)	Палбоциклиб, ингибитор CDK 4/6, в комбинации с летрозолом показали превосходную клиническую эффективность по сравнению с одним летрозолом в рандомизированном исследовании II фазы PALOMA-1/TRIO-18 [66]
Таргетные пути репарации ДНК	У пациентов с дефицитом репарации ДНК, связанным с мутацией генов <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i> , была показана высокая частота pCR на химиотерапию препаратами платины [67, 68]. Карбоплатин оказался более активным, чем доцетаксел, у пациентов с метастатическим РМЖ и мутацией <i>BRCA</i> [68]
Таргетный путь PI3K	Сочетание BYL719 (специфического ингибитора PIK3CA-α) и фулвестранта продемонстрировало синергетический эффект на доклинических моделях [69]
Таргетный путь FGFR	Предварительные исследования ингибиторов FGFR довитиниба [70] и люцитиниба [71] продемонстрировали многообещающую частоту ответов, но выраженную токсичность обоих препаратов
Генетические особенности	Тамоксифен снижает риск рака контралатеральной молочной железы у пациентов с мутациями генов <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> при ER-положительных или ER-отрицательных опухолях [72]
Первичная профилактика	Последние данные подчеркивают роль предшествующей доброкачественной патологии с наличием атипии или без (но в меньшей степени) как фактора риска возникновения РМЖ [73]
Тестирование на ER и PR	Опыт некоторых учреждений показывает, что сомнительное значение окрашивания ER (от 1 до 9 %) чаще наблюдается у молодых пациентов с опухолями высокой степени злокачественности или при HER-2-позитивных или PR-негативных опухолях. При этом более точный прогноз в отношении безрецидивной выживаемости отмечается при ER-отрицательных опухолях [74]. Так как эти пациенты не получают эндокринотерапию, нет информации о прогностической ценности данных значений уровня ER
Преодоление резистентности к эндокринотерапии	Комбинация эндокринотерапии и блокаторов факторов роста может быть полезной стратегией для преодоления резистентности к эндокринотерапии [75]
Определение Ki-67	Большое количество исследований подтверждает прогностическую ценность Ki-67, но в клинической практике возникли трудности. В то время как высокие и низкие значения Ki-67 воспроизводимы и клинически полезны, оказывается, нет оптимального разделительного значения (cut point), по крайней мере предсказывающего pCR только по уровню Ki-67 [76–78]. Международное сотрудничество привело к улучшению согласованности в оценке уровня Ki-67 [27, 78]. Визуальный анализ может помочь уменьшить различия [79]
Неoadъювантная системная терапия	Наблюдалось повышение частоты pCR у пациентов с трижды негативным РМЖ, получавших карбоплатин [80, 81]. Такие результаты не отмечались при HER-2-позитивном заболевании [57, 81]. Также наблюдалось повышение частоты pCR у пациентов с трижды негативным РМЖ, получавших наб-паклитаксел, в сравнении со «стандартным» паклитакселем [57]. Частота pCR была выше у пациентов, в опухолях которых отмечалась лимфоцитарная инфильтрация, или трижды негативный, или HER-2-позитивный РМЖ, получавших лечение карбоплатином [77, 78]. В нескольких исследованиях неoadъювантной терапии было показано, что у пациентов с мутацией <i>PIK3CA</i> , получавших анти-HER-2-терапию, отмечалась более низкая частота pCR [82–84]. Неoadъювантная эндокринотерапия, как правило, требует больше времени для достижения ответа опухоли; лечение может быть продолжено до достижения максимального ответа [85]. Тем не менее отсутствие снижения Ki-67 через 2 нед эндокринотерапии помогает определить группы пациентов, являющихся кандидатами для более раннего перехода на альтернативные виды лечения [11, 86]. Хотя неoadъювантное исследование нео-ALTTO показало явно положительные результаты применения двойной HER-2-блокады [87], адъювантное исследование ALTTO [88], напротив, продемонстрировало неутешительные результаты применения данного вида лечения. Эти, казалось бы, противоречивые результаты могут измениться и исчезнуть при более длительных сроках наблюдения [89]. Отношение рисков (ОР) в исследовании ALTTO, составляющее 0,84, при сравнении двойной блокады с одним трастузумабом [88], как оказалось, было более высоким, чем ожидалось [89]. А значение $p = 0,048$ интерпретировалось как незначимое, потому что в план статистического анализа включалось как двойное ингибирование, так и последовательное применение трастузумаба и лапатиниба
Лучевая терапия	В 2 исследованиях по гипофракционированной лучевой терапии после органосохраняющего лечения были рассмотрены по существу аналогичные схемы [9, 10]. Гипофракционированные режимы, включающие 15 или 16 фракций, в настоящее время широко приняты в качестве стандарта лечения [90, 91]. Данные из популяционного регистра свидетельствуют о том, что радиотерапия на внутренние маммарные (парастернальные) ЛУ также ассоциируется с улучшением выживаемости у пациентов с метастатическими аксиллярными ЛУ [92]

Окончание табл. 2

Область и лечение	Состояние исследований/влияние на тактику лечения
Адювантная эндокринотерапия у пременопаузальных женщин	Результаты исследований SOFT и TEXT показали, что пременопаузальным женщинам с гормон-рецептор-положительными опухолями комбинация овариальной супрессии (трипторелин) и тамоксифена или OFS и ИА должна быть рассмотрена только при высоком риске рецидива, а именно у женщин, оставшихся в пременопаузе после завершения химиотерапии с массивным поражением ЛУ, и у женщин моложе 35 лет [3, 5, 93]. Учитывая потенциальную долгосрочную токсичность OFS и отсутствие явных улучшений выживаемости благодаря этим стратегиям и даже некоторое ухудшение общей выживаемости судя по Австрийскому испытанию ABCSG 12, использовавшему OFS + анастрозол [94], следует строго учитывать и предпочтения пациента при решении вопроса о применении OFS. В 3 исследованиях эндокринотерапии [95–97] было показано существенное влияние такого лечения на вазомоторные, климактерические и сексуальные симптомы. Не отмечалось различий в качестве жизни между различными видами лечения, включавшего OFS. В исследованиях SOFT и TEXT для пременопаузальных женщин была разработана комбинированная шкала риска и показано, что более интенсивные методы лечения, такие как подавление функции яичников и эксестан, особенно полезны для пациенток из группы высокого риска [12]
Адювантная эндокринотерапия у постменопаузальных женщин	В исследовании BIG 1-98 оригинальная комбинированная оценка риска, которая предсказывала 5-летнюю безрецидивную выживаемость [13], была также прогностически полезной для определения отдаленных результатов свыше 5 лет наблюдения. Частота поздних рецидивов не различалась в зависимости от вида лечения (тамоксифен или летрозол) в течение первых 5 лет [12]
Стиль жизни и ожирение	Ожирение ассоциируется с плохими отдаленными результатами лечения. Использование анастрозола (но не летрозола) в адъювантной или расширенной терапии ассоциируется с меньшей пользой у женщин с ожирением [98]
Адювантная системная цитотоксическая химиотерапия	В исследовании пациентов с поражением 0–3 ЛУ независимо от уровня гормональных рецепторов, HER-2 или менопаузального статуса не было показано преимуществ 6 циклов химиотерапии (АС и паклитаксел) по сравнению с 4 циклами [99]. Изучение возникновения опухолей костного мозга после системного лечения РМЖ показало немного более высокую их частоту (0,3–0,5 % в течение 10 лет) в сравнении с более ранними исследованиями [100]. Нейротоксичность отмечалась при завершении таксансодержащей химиотерапии у 1/4 пациентов, при этом у 1/3 из них сохранялись симптомы в течение 1–3 лет после завершения терапии [101]. В исследовании HERA с увеличением времени наблюдения не отмечалось нарастание признаков кардиотоксичности после завершения химиотерапии и анти-HER-2-терапии трастузумабом [87]
Адювантная анти-HER-2-терапия при РМЖ I стадии (pT1N0M0)	Исследование II фазы по адъювантному применению паклитаксела и трастузумаба (без антрациклинов) показало высокие результаты у больных с HER-2-позитивными опухолями категории pN0, pT1b и pT1c. Несмотря на отсутствие в данном исследовании контрольной группы, этот режим в настоящее время принят в качестве стандарта лечения для пациентов с минимальными HER-2-позитивными опухолями pT1bcN0 [102]
Молодые женщины	В исследовании HERA возраст не являлся ни прогностическим, ни предсказывающим маркером при терапии трастузумабом [103]. Терапия агонистами ЛГРГ во время химиотерапии оказалась эффективным методом защиты от преждевременного истощения яичников и сохранения фертильности у молодых женщин с ER-отрицательным РМЖ, получавших химиотерапию [4, 103]. В настоящее время продолжается крупное исследование по оценке безопасности прерывания эндокринотерапии при планировании беременности [103]

### Обсуждение Панели экспертов

Панель рассмотрела 200 вопросов, касающихся местного (хирургического и лучевого) и системного лечения РМЖ, разработанных экспертами заранее в течение нескольких месяцев, предшествующих конференции (табл. 2). Голосование по большинству вопросов проходило в формате: «да», «нет» или «воздержался», в некоторых случаях в виде нескольких взаимоисключающих альтернатив. Воздерживаться было рекомендовано в случае, если у членов Панели не было достаточных доказательств в поддержку своего мнения, или в случае недостаточного соответствующего опыта.

### Хирургия первично-операбельных форм

Группа экспертов поддержала недавние результаты, которые определяют минимально допустимый хирургический край как отсутствие красителя на инвазивной опухоли или на дуктальной карциноме *in situ*, и что данное требование не зависит от неблагоприятного биологического подтипа опухоли, молодого возраста, наличия долькового рака, обширного внутритротокового компонента, наличия мультифокальности или мультицентричности. Те же требования к «чистоте» хирургического края должны применяться при выполнении органосохраняющих операций после неoadъювантной системной терапии. Подавля-



ющее большинство членов Панели согласились, что при мультифокальных и мультицентричных опухолях возможно выполнение органосохраняющей операции при условии достижения «чистых» краев резекции и планировании в дальнейшем лучевой терапии оставшейся ткани молочной железы.

После неoadъювантной химиотерапии Панель не считает необходимым удаление всей площади исходной первичной опухоли в случае, если в результате лечения произошло понижение стадии.

### Хирургия подмышечной области

В свете последних результатов исследований Панель рассмотрела тактику лечения больных с макрометастазами в 1 или 2 сигнальных ЛУ. Панель единогласно согласилась с тем, что при выполнении мастэктомии таким пациентам необходима подмышечная лимфаденэктомия, если лучевая терапия не планируется, однако голоса распределились почти поровну в случае, если мастэктомия в дальнейшем будет дополнена лучевой терапией. Подавляющее большинство членов Панели допускают не выполнять подмышечную лимфаденэктомию при органосохраняющей операции и планировании стандартной тангенциальной лучевой терапии с включением в поля облучения подмышечных ЛУ.

У пациенток с клинически определяемыми ЛУ, которые после неoadъювантной химиотерапии были рестадированы до более низкой стадии, Панель считает возможным выполнение биопсии сигнальных ЛУ, но с обязательной подмышечной лимфаденэктомией даже при наличии поражения только 1 сигнального ЛУ. Частота ложноотрицательных заключений, однако, остается высокой, если не исследованы 3 сигнальных ЛУ и более.

### Лучевая терапия

Курсы гипофракционированной лучевой терапии считаются адекватными независимо от возраста пациентов без предшествующей химиотерапии или без клинически вовлеченных ЛУ. Незначительное большинство членов Панели (51 %) одобряют применение гипофракционированной лучевой терапии даже для пациенток с метастатическими подмышечными ЛУ или получавших предшествующую химиотерапию.

Панель считает, что после органосохраняющей операции при отсутствии поражения подмышечных ЛУ необходимо облучать только молочную железу. При позитивных подмышечных ЛУ можно ограничиться только их облучением, и значительно меньшее число экспертов поддерживают облучение внутригрудных (парастернальных) ЛУ.

По мнению Панели экспертов, после мастэктомии лучевая терапия должна быть стандартной для пациентов с размером опухоли  $\geq 5$  см, наличием макрометастазов в сигнальных ЛУ (но без подмышечной

лимфаденэктомии) и для пациентов с 1–3 позитивными ЛУ и неблагоприятными патоморфологическими характеристиками. При отсутствии неблагоприятных патоморфологических характеристик пациентки с 1–3 пораженными ЛУ, подвергшиеся мастэктомии, могут лечиться без лучевой терапии. Однако незначительное большинство членов Панели (51 %) допускают проведение лучевой терапии в таких случаях для пациентов моложе 40 лет. Эксперты считают, что такие же показания к лучевой терапии применимы после подмышечной лимфаденэктомии без предшествующей биопсии сигнальных ЛУ, даже если исследованы менее 8 ЛУ.

Эксперты придерживаются мнения, что лучевая терапия после мастэктомии должна включать облучение грудной стенки и зон регионарного лимфооттока, при этом 50 % голосовавших допускают не облучать внутригрудные (парастернальные) ЛУ. После одномоментной реконструкции молочной железы лучевая терапия должна включать зоны лимфооттока и в большинстве случаев реконструированную молочную железу.

Лучевая терапия после неoadъювантной химиотерапии должна быть основана на стадии распространения заболевания до неoadъювантной системной терапии.

### Морфология (иммуногистохимическое исследование)

Как и в предыдущих конференциях в Санкт-Галле, Панель единогласно высказала мнение, что различия между явно гормоночувствительными, низкопролиферативными и прогностически благоприятными люминальными А и менее эндокриночувствительными, высокопролиферативными с более худшим прогнозом люминальными В (HER-2-негативными) опухолями могут быть определены при помощи ИГХ-оценки рецепторов стероидных гормонов (ER, PR) и уровня Ki-67, хотя для использования Ki-67 необходимо знание местных лабораторных значений. Понимая, что ИГХ-тесты не вполне точно определяют истинные подтипы РМЖ, все же явное большинство экспертов не считают, что мультипараметрические молекулярные маркеры необходимы для выявления данных различий. Большинство членов Панели для определения люминальных В (HER-2-негативных) опухолей готовы принять пороговое значение Ki-67 в пределах от 20 до 29 %, однако около 1/5 экспертов полагают, что Ki-67 не должен использоваться вообще для определения данного различия. Только четверть членов Панели считают, что определение подтипа опухоли может быть заменено шкалами риска, рассчитанными с помощью мультипараметрических молекулярных маркеров.

Подавляющее большинство членов Панели не принимают наличие TILs в качестве прогностиче-

ского или предсказательного (предиктивного) маркера при трижды негативном и HER-2-позитивном РМЖ.

Эксперты рассмотрели роль мультипараметрических молекулярных маркеров для анализа прогноза в течение первых 5 лет и свыше 5 лет, и их значение в отборе пациентов, нуждающихся в химиотерапии. Oncotype DX®, MammaPrint®, шкала PAM-50 ROR®, EndoPredict® и Breast Cancer Index® были одобрены как полезные маркеры для оценки прогноза в течение первых 5 лет. Для оценки прогноза свыше 5 лет мнения членов Панели разделились почти поровну в отношении прогностической ценности Oncotype DX® (несмотря на данные, полученные из исследования NSABP Trial B-14 [43]), EndoPredict® (несмотря на доклад Dubsky и соавт. (2013)) и Breast Cancer Index® (несмотря на доклад Zhang и соавт. (2013)). Лишь PAM-50 ROR® была одобрена для оценки прогноза свыше 5 лет. Большинство членов Панели отклонили значение MammaPrint® для оценки прогноза свыше 5 лет. Только тест Oncotype DX® был одобрен в отношении предсказания пользы от химиотерапии. В клинической практике тесты, являющиеся прогностическими, но не специфически предиктивными (предсказывающими эффективность цитотоксической терапии), обычно используются для принятия решения о проведении такой терапии. Это делается исходя из того, что можно определить группу пациентов с таким хорошим прогнозом, что даже если химиотерапия была бы у них столь же эффективна, как и у пациентов более высокого риска, абсолютный выигрыш оказывается настолько малым (1–2 %), чтобы оправдать такое токсичное лечение.

Подобно этому результат теста, показывающий плохой прогноз, может быть использован в целях оправдания назначения эффективной, но значительно более токсичной эндокринотерапии, такой как OFS + ИА, или более интенсивной и продолжительной цитотоксической химиотерапии.

### Адъювантная эндокринотерапия постменопаузальных пациенток

В свете недавно опубликованных результатов исследований SOFT и TEXT Панель рассмотрела рекомендации по лечению на примере 2 клинических случаев. В первом случае женщина 42 лет с негативными ЛУ, G2, T1, ER-положительным РМЖ не получала химиотерапию. Большинство членов Панели назначили бы такой пациентке только тамоксифен. Во втором случае 34-летняя женщина с метастатическими ЛУ, G3, T1, ER-положительным РМЖ оставалась в менопаузе после адъювантной химиотерапии. Подавляющее большинство членов Панели рекомендовали бы ей подавление OFS и назначили дополнительно эксеместан, а не тамоксифен.

В целом эксперты Панели считают, что факторами, аргументирующими дополнительное применение OFS, являются возраст моложе 35 лет, сохраняющийся пременопаузальный уровень эстрогенов после адъювантной химиотерапии или метастатическое поражение 4 подмышечных ЛУ или более. Почти 56 % экспертов добавляют G3 или неблагоприятные результаты мультипараметрических молекулярных тестов в качестве показаний к OFS.

К факторам, свидетельствующим в пользу применения ИА (а не тамоксифена) в комбинации с OFS, относятся: метастатическое поражение 4 ЛУ и более (92,5 % голосовавших), возраст 35 лет и менее (59,4 % голосовавших), G3 (55,9 %) или неблагоприятные результаты мультипараметрических молекулярных маркеров (65,8 %). Мнение членов Панели распределилось почти поровну (44 % против 51 %) в отношении сохраняющегося пременопаузального уровня эстрогенов после адъювантной химиотерапии как фактора в пользу назначения ИА, а не тамоксифена дополнительно к OFS.

Эксперты считают: если OFS включена в план лечения, оптимальная продолжительность подавления функции яичников должна достигать 5 лет. Кроме того, они полагают, что расширенная (продленная) эндокринотерапия в течение 10 лет должна рекомендоваться пременопаузальным пациенткам с вовлеченными ЛУ (pN+) или другой отягчающей патологией.

### Адъювантная эндокринотерапия постменопаузальных пациенток

Эксперты практически единогласно считают, что пациентки низкого риска (люминальный А) в постменопаузе могут получать только тамоксифен. Тем не менее практически все члены Панели рассматривают метастатическое поражение 4 подмышечных ЛУ и более, G3 или высокий индекс Ki-67 в качестве факторов в пользу назначения ИА. Почти 3/4 членов Панели также считают, что HER-2-позитивный статус опухоли может являться основанием в пользу включения ИА. Эксперты практически единогласно выступили за то, что у пациенток с высоким риском рецидива необходимо изначальное (up-front) назначение ИА, в то время как в отношении их раннего назначения всем больным мнение Панели разделилось почти поровну. Панель одобряет при необходимости переключение с ИА на тамоксифен после 2 лет терапии.

Панель единогласно считает, что после 5 лет терапии тамоксифеном пациенткам с первичным РМЖ с регионарными метастазами (pN+) следует продолжить эндокринотерапию до 10 лет независимо от менопаузального статуса, но не поддерживает такую тактику при первичном РМЖ без поражения подмышечных ЛУ (pN0).

Подавляющее большинство членов Панели выступают за продолжение эндокринотерапии до 10 лет пациенткам с опухолями G3, высоким индексом Ki-67 и пременопаузальным больным, у которых после 5 лет терапии тамоксифеном наступила менопауза.

Затем эксперты рассмотрели более сложную ситуацию, когда пациентки, получавшие 5 лет адъювантное лечение, были переключены с тамоксифена на ИА. Подавляющее большинство высказалось в пользу продолжения терапии ИА до 5 лет.

После завершения первоначальной терапии ИА в течение 5 лет мнение группы экспертов разделилось поровну в отношении дальнейшего назначения тамоксифена до 3–5 лет или ИА в течение 3–5 лет или более или завершения эндокринотерапии.

### Адъювантная цитотоксическая химиотерапия

Ожидая результаты проводящихся клинических испытаний и несмотря на результаты Оксфордского обзора (EBC-TCG, 2012), Панель почти единодушно высказала мнение о том, что относительными показаниями для включения адъювантной цитотоксической химиотерапии для пациентов с люминальными типами заболевания являются: G3, метастазы в 4 ЛУ и более, низкий уровень гормональных рецепторов, высокий индекс Ki-67, экстенсивная лимфососудистая инвазия. Большинство экспертов не считают, что метастатическое вовлечение 1–3 ЛУ или возраст моложе 35 лет являются сами по себе показаниями для такого лечения.

Подавляющее большинство членов Панели считают, что люминальный А подтип опухоли менее чувствителен к химиотерапии, и не рекомендуют добавлять данный вид лечения таким больным, основываясь на размере опухоли (категории Т), наличии лимфоваскулярной инвазии или 1–3 метастатических ЛУ. Однако они считают необходимым ставить вопрос о назначении химиотерапии у больных с 4 метастатическими ЛУ и более, опасаясь «недолечения» (under-treatment) таких пациенток.

Панель не считает, что химиотерапия должна быть рекомендована всем больным с люминальным В РМЖ. В частности, в химиотерапии не нуждаются больные с низкими значениями шкал риска Oncotype DX®, MammaPrint®, PAM-50 ROR® или EndoPredict®. Мнение экспертов разделилось поровну в отношении показаний к химиотерапии при промежуточных значениях шкалы риска Oncotype DX®.

При люминальном В РМЖ эксперты рекомендуют при наличии показаний к химиотерапии включение антрациклинов и таксанов. При люминальном А рекомендуются «старые» режимы, такие как AC и CMF [104]. Некоторые эксперты считают, что больным группы высокого риска предпочтительнее дозоуплотненные режимы химиотерапии с под-

держкой гранулоцит-колониестимулирующими факторами.

Панель считает, что при трижды негативном РМЖ химиотерапия должна включать антрациклины и таксаны, несмотря на отсутствие доказательств из рандомизированных испытаний. Эксперты рассматривают платиносодержащие схемы химиотерапии у молодых пациентов только при наличии мутации *BRCA*, однако большинство членов Панели считают, что стандартная антрациклин- и таксансодержащая химиотерапия необходима всем таким больным. Платиносодержащие режимы не должны использоваться рутинно у пациентов без мутации *BRCA*. В отношении значения дозоуплотненной химиотерапии с поддержкой факторами роста мнения экспертов разделились.

Панель почти единогласно считает, что пациентам с HER-2-позитивным РМЖ II стадии необходима химиотерапия, содержащая антрациклины и таксаны, с анти-HER-2-терапией, причем при химиотерапии таксанами анти-HER-2-терапия должна быть назначена одновременно.

### Адъювантная анти-HER-2-терапия

Панель отдельно рассмотрела тактику лечения пациенток с I стадией HER-2-позитивного РМЖ. Подавляющее большинство считают, что анти-HER-2-терапия не требуется при опухолях категории T1a, в то время как большинство считают необходимым назначить данный вид лечения при опухолях T1b и все члены Панели рекомендуют анти-HER-2-терапию больным с опухолями категории T1c. Большинство экспертов готовы рассмотреть комбинацию паклитаксела и трастузумаба без антрациклинов как приемлемый вариант лечения больных с I стадией с размером опухоли до 1 см. Эксперты не были единогласны в отношении целесообразности такого лечения больных с I стадией и размером опухоли > 1 см с незначительным перевесом голосов в пользу назначения антрациклин/таксансодержащей химиотерапии таким больным. Учитывая, что не проводилось клинических испытаний адъювантной анти-HER-2-терапии при опухолях pT1b–c, а рекомендации St. Gallen (2015) основаны на косвенных ретроспективных данных, едва ли они войдут в стандарты лечения таких пациентов во многих странах, включая РФ. Кроме того, надо учесть, что прогноз для таких больных даже при отсутствии адъювантного системного лечения хороший. Показатели 10-летней общей выживаемости достигают почти 90 %.

Ожидая отдаленные результаты проводящихся испытаний APHINITY и ALTTO, Панель не поддерживает пока двойную анти-HER-2-блокаду с добавлением пертузумаба или лапатиниба к трастузумабу в адъювантной терапии.

### Неoadъювантная цитотоксическая химиотерапия при люминальных подтипах рака молочной железы

Панель в целом не поддерживает неoadъювантную цитотоксическую химиотерапию при люминальном А РМЖ, но рассматривает данный вид лечения у женщин, настаивающих на выполнении в дальнейшем органосохраняющей операции. В отношении такой тактики у пациентов с люминальным В (HER-2-отрицательным) РМЖ мнения экспертов разделились. Однако менее половины членов Панели (45,9 %) рекомендовали бы такое лечение.

### Неoadъювантная системная терапия при HER-2-позитивном раке молочной железы II стадии

Большинство членов Панели (97,2 %) поддерживает двойную анти-HER-2-терапию трастузумабом и пертузумабом на основе таксансодержащей химиотерапии таким пациентам, причем предпочтительнее данный вид лечения назначать после антрациклинов.

### Неoadъювантная системная терапия для пациенток с трижды негативным раком молочной железы

Большинство членов Панели считают необходимым назначение больным с трижды негативным РМЖ антрациклин/таксансодержащей химиотерапии и не поддерживают использование высокодозной химиотерапии алкилирующими агентами или применение препаратов платины.

### Неoadъювантная эндокринотерапия

Эксперты считают, что неoadъювантная эндокринотерапия без цитотоксической химиотерапии является приемлемым вариантом лечения постменопаузальных больных с гормон-рецептор-положительным РМЖ. Неoadъювантная эндокринотерапия у женщин в постменопаузе с люминальным А подтипом РМЖ в целях выполнения в дальнейшем органосохраняющей операции является более длительным видом лечения по сравнению с цитотоксической неoadъювантной терапией. Панель считает, что такое лечение должно быть продолжено до 4–8 мес или хотя бы до максимального ответа.

### Бисфосфонаты

Мнение экспертов разделилось в отношении использования бисфосфонатов, таких как золедроновая кислота или клодронат, вместе с адъювантной эндокринотерапией в целях улучшения безрецидивной выживаемости. Большинство экспертов (58,3 %) поддерживают такое лечение у больных в постменопаузе. Менее половины членов Панели (43,6 %) поддерживают такое лечение у пременопаузальных пациенток, получающих агонисты ЛГРГ и тамоксифен. Панель была практически единогласна в отказе от такого лечения пременопаузальным больным,

не получающим ЛГРГ, и не поддерживает использование деносумаба в качестве альтернативы бисфосфонатам.

### Пожилые пациентки

Панель считает, что нет абсолютного возрастного предела для использования стандартных схем химиотерапии. Скорее всего, использование такого лечения должно зависеть от характеристик заболевания, сопутствующей патологии, вероятной продолжительности жизни и предпочтений пациента.

Кроме того, эксперты придерживаются мнения, что нет возрастного предела назначения лучевой терапии.

### Молодые пациентки

Панель считает, что тестирование на мутацию генов *BRCA1* и *BRCA2* показано пациентам моложе 40 лет и больным с отягощенным наследственным анамнезом. Однако нет единого мнения в отношении необходимости тестирования на мутации высокого риска в других генах. Панель рекомендует тестирование пациентам в возрасте до 50 лет с трижды негативным РМЖ.

Эксперты полагают, что сохранение фертильности при помощи консервации ткани яичника или яйцеклетки должно быть предложено по желанию пациенткам моложе 40 лет.

Панель экспертов настоятельно поддерживает использование OFS во время химиотерапии при гормон-рецептор-отрицательном РМЖ в целях сохранения функции яичников и фертильности.

### Мутации высокого риска

Наличие мутации *BRCA1* или *BRCA2* влияет на тактику местно-регионарного и неoadъювантного лечения, но не влияет на тактику адъювантной терапии. Вместе с тем 57,9 % при голосовании высказались за включение платины в режимы адъювантной химиотерапии трижды негативного РМЖ у пациентов с мутацией *BRCA*.

### Рак молочной железы, диагностируемый во время беременности

Панель считает, что для пациенток, у которых РМЖ был диагностирован во время беременности, следует по возможности избегать преждевременных родов, а стандартную химиотерапию проводить во II или III триместре. Органосохраняющее лечение является приемлемым вариантом хирургического лечения, а выполнение лимфосцинтиграфии и биопсии сигнальных ЛУ таким больным безопасно. После мастэктомии должен быть рассмотрен вопрос об одномоментной реконструкции. Анти-HER-2-терапия должна быть назначена после родов.



### Беременность после лечения рака молочной железы

Панель поддерживает возможность прерывания эндокринотерапии после 18–30 мес лечения в целях попытки забеременеть, но только при отсутствии признаков высокого риска.

### Рак молочной железы у мужчин

Признавая, что методом выбора адъювантной терапии РМЖ у мужчин является тамоксифен, Панель не поддерживает использование ИА в сочетании с агонистами ЛГРГ или без них.

### Факторы образа жизни, снижающие риск рецидива

Панель поддерживает использование физических упражнений и диеты в целях снижения массы тела (или предотвращение нарастания массы тела). Нет конкретных рекомендаций по диете для улучшения прогноза, но большинство поддерживает применение добавок, содержащих витамин D, у пациентов с его дефицитом.

### Краткое изложение рекомендаций лечения рака молочной железы ранних (операбельных) стадий

#### Хирургическое лечение

Метаанализ серии исследований хирургического лечения показал, что нет дополнительной пользы (снижения риска локального рецидива) от расширения краев резекции свыше, чем «отсутствие красителя на инвазивной опухоли или на протоковой карциноме *in situ*», включая пациентов с лобулярным раком, экстенсивным внутрипротоковым компонентом, больных молодого возраста и с неблагоприятным биологическим подтипом.

Подмышечной диссекции можно избежать у пациентов с 1 или 2 макростатическими ЛУ (при условии проведения послеоперационной лучевой терапии на аксиллярную область).

#### Лучевая терапия

Контроль заболевания и выживаемость улучшаются, когда у пациентов с метастатическими ЛУ поля облучения расширяются и включают регионарные лимфатические зоны (аксиллярную, парастермальную).

#### Неoadъювантная системная терапия

Несмотря на то, что неoadъювантная терапия не улучшает выживаемость по сравнению с такой же адъювантной терапией, становится предпочтительнее проведение цитотоксической терапии у пациентов со II стадией трижды негативного рака, комбинированной химиотерапии и анти-HER-2-терапии (при возможности трастузумабом и пертузумабом) у больных с HER-2-позитивным РМЖ.

#### Послеоперационная системная адъювантная терапия

Как кратко представлено в табл. 3, большинство пациентов с трижды негативным РМЖ должны по-

лучать цитотоксическую химиотерапию, содержащую антрациклины и таксаны (92,3 % проголосовавших членов Панели). Хотя чуть больше половины экспертов (57,9 %) допускают, что платиносодержащая терапия может рассматриваться у пациентов с мутацией *BRCA*. У пациентов с HER-2-позитивным заболеванием, без метастазов в ЛУ, с размером опухоли < 2 см (pT1b–cN0M0) рекомендуются неантрациклиновые режимы, включающие паклитаксел и трастузумаб в течение 1 года. При этом следует отметить, что почти 80 % экспертов против назначения анти-HER-2-терапии при pT1a и каждый пятый из числа экспертов возражает против таргетной терапии (анти-HER-2) при опухолях pT1b. Не вызывает сомнения то, что при более распространенном заболевании лечение должно начинаться с антрациклинов с последующим одновременным применением таксанов и трастузумаба (лечение последним продолжается до 1 года).

Пациентки с положительными гормональными рецепторами и позитивным HER-2 (ER+/HER-2+) нуждаются в эндокринотерапии, соответствующей их менопаузальному статусу, в дополнение к первоначальной цитотоксической химиотерапии и анти-HER-2-терапии.

Для пациентов с положительными гормональными рецепторами, но HER-2-негативным заболеванием существует спектр различных видов терапии в зависимости от величины риска и чувствительности к цитотоксической химиотерапии. Пациенты низкого риска с высокой экспрессией гормональных рецепторов (люминальный A) могут быть адекватно лечены с помощью одной эндокринотерапии (в основном тамоксифеном безотносительно менопаузального статуса). Сопоставление относительного уровня экспрессии гормональных рецепторов и пролиферативной активности является важным в определении прогноза и необходимости адъювантной химиотерапии. Мультипараметрические, иммуногистохимические (IHC4 по Cuzick и Dowsett) или молекулярные (Oncotype DX®, Endopredict®, PAM-50 ROR® и BCI®) оценки способны идентифицировать группу пациентов с настолько благоприятным прогнозом, что даже если химиотерапия эффективна, польза ее настолько мала, что не перевешивает риски. Пациенты с отягченными анатомическими признаками (крупная T4-опухоль, метастазы в 4 ЛУ и более), а также с высоким Ki-67, низким уровнем гормональных рецепторов, даже при благоприятных результатах молекулярных мультипараметрических оценок могут иметь достаточно высокий риск рецидива заболевания, для них оправданно проведение адъювантной химиотерапии.

Эндокринотерапия пременопаузальных пациентов низкого риска заключается в применении тамоксифе-

Таблица 3. Рекомендации по адъювантному системному лечению

Клиническая группа	Вид лечения	Примечания к лечению
Трижды негативный РМЖ	Цитотоксическая химиотерапия, включающая антрациклины и таксаны	Платиносодержащая химиотерапия может рассматриваться у пациентов с <i>BRCA</i> -мутацией
pT1aN0	Без системного лечения	
pT1b–cN0	Химиотерапия + трастузумаб	Рассмотреть паклитаксел + трастузумаб в течение 12 мес (без антрациклинов)
Более высокие стадии T или N	Антрациклины и таксаны + одновременно трастузумаб в течение 12 мес	Пациенты, не подходящие для терапии антрациклинами, могут получать химиотерапию по схеме TCH® (таксотер, карбоплатин, герцептин)
ER-позитивный HER-2-позитивный	Как выше + последовательно эндокринотерапия в зависимости от менопаузального статуса	
Без экспрессии маркеров низкой гормональной чувствительности (люминальный A)	Одна эндокринотерапия в соответствии с менопаузальным статусом	Рассмотреть применение химиотерапии при метастатическом вовлечении 4 ЛУ и более
Пременопаузальные больные низкого риска	Тамоксифен 5 лет	
Другие пременопаузальные пациенты	Тамоксифен 5–10 лет или OFS + тамоксифен или эксеместан	См. критерии в работах [3, 5, 105]
Постменопаузальные пациенты низкого риска	Тамоксифен 5 лет	
Другие постменопаузальные больные (более высокого риска)	Предпочтительнее раннее начало терапии (up-front) ИА. Продленная адъювантная терапия (5 лет тамоксифен и 5 лет ИА)	Нет доказательств безопасности или эффективности терапии ИА более 5 лет
С экспрессией маркеров низкой эндокриночувствительности (люминальный B)	Адъювантная химиотерапия в большинстве случаев + последовательно эндокринотерапия	См. табл. 1
Факторы, поддерживающие отказ от цитотоксической химиотерапии, несмотря на люминальный B фенотип		Благоприятные результаты мультипараметрических молекулярных тестов, если доступны

на в течение 5 лет. В то время как при более высоком риске следует рекомендовать OFS в комбинации с эксеместаном или тамоксифеном. У пациентов высокого риска, закончивших 5-летнее адъювантное лечение тамоксифеном, оправданно продолжение такого же лечения до 10 лет. Если пациенты стали постменопаузальными, допустим переход с 5-летнего тамоксифена на ИА еще на 5 лет.

У постменопаузальных женщин низкого риска достаточно применение одного тамоксифена. Для других пациентов рекомендуется применение ИА, назначаемых изначально (up-front), особенно при высоком риске рецидива.

Многие пациенты в настоящее время получают ИА в течение 5 лет или в более короткие сроки. Пока нет доказательств рекомендовать расширенную эндокринотерапию у таких пациентов. Общая продолжительность применения ИА в течение 5 лет считается вполне подходящей. К тому же еще нет доказательств

безопасности или эффективности продолжительных периодов терапии ИА, хотя такие исследования уже проводятся.

### Заключение

На 14-й Международной конференции по РМЖ (St. Gallen, 2015) были рассмотрены существенные новые сведения по местно-регионарному лечению и системной терапии раннего РМЖ. При рассмотрении люминального заболевания Панель экспертов больше концентрировалась на показаниях к применению специфических видов терапии, чем на формальном суррогатном определении подтипов РМЖ, идентифицируемых точнее с помощью мультипараметрических молекулярных тестов. Панель одобрила упрощенный режим, включающий паклитаксел и трастузумаб, без антрациклинов в качестве адъювантной терапии у пациентов с маленькими HER-2-позитивными (pT1b–cN0) опухолями. Для пременопау-



зальных пациентов с эндокриночувствительным заболеванием. Панель по существу одобрила применение OFS в сочетании с тамоксифеном или эксеместаном у пациентов высокого риска. Панель отметила значение применения агонистов ЛГРГ во время химиотерапии у пременопаузальных женщин с ER-негативным заболеванием для предотвращения овариальной недостаточности и сохранения фертильности. Панель указала на растущие доказательства прогностической ценности все чаще используемых мультипараметрических молекулярных маркеров, некоторые из которых дают прогностическую информацию позднего (до 10 лет) рецидива заболевания. Было отмечено, что результаты таких тестов, где они доступны, часто используются при принятии решения о включении цитотоксической химиотерапии в общий план лечения пациентов с люминальным заболеванием. При этом пороговые значения этих тестов еще не установлены для данной цели. Остается неизменным, что мультипараметрические молекулярные оценки являются дорогими по стоимости и поэтому недоступными в большей части мира.

Большинство новых случаев РМЖ и смертей от данной патологии сейчас случается в менее развитых регионах мира. Рекомендации Панели о лечении не ставят целью применение их у 100 % пациентов, а скорее устанавливают приемлемые для большинства нормы. Экономические соображения могут потребовать менее дорогостоящих, но в то же время слегка менее эффективных видов терапии.

Доклад Панели экспертов (St. Gallen, 2015) фокусируется на практическом подходе к выбору подходящих видов лечения индивидуально в свете новейшей информации из клинических испытаний и результатов лабораторных исследований. При этом рассматриваются факторы, характеризующие опухоль и состояние организма. В отношении опухоли важны прежде всего таргетные характеристики, такие как гормональные рецепторы, HER-2 и ее метастатический потенциал, отражающийся пролиферативной активностью клеток и анатомическим распространением заболевания. Факторы, характеризующие пациента, включают менопаузальный статус, возраст, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Coates A.S. Evolution of the St. Gallen Consensus process for the optimal treatment of women with breast cancer. *The Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 0.1.
3. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436–46.
4. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A. et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923–32.
5. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107–18.
6. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E. et al. Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1507–15.
7. Budach W., Kammers K., Boelke E. et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2013;8:267.
8. Nordenskjold A.E., Fohlin H.I., Albertsson P. et al. No clear effect of postoperative radiotherapy on survival of breast cancer patients with 1–3 positive nodes: a population-based study. *Ann Oncol* 2015;26(6):1149–54.
9. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A. et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086–94.
10. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513–20.
11. Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast* 2015; 24(Suppl 1):PG 8.02.
12. Regan M. Predicting benefit of endocrine therapy. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 11.03.
13. Viale G., Regan M.M., Dell'Orto P. et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. *Ann Oncol* 2011;22:2201–7.
14. Regan M.M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101–8.
15. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61–70.
16. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.
17. Bayraktar S., Royce M., Stork-Sloots L. et al. Molecular subtyping predict pathologic tumor response in early-stage breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel plus capecitabine with or without trastuzumab. *Med Oncol* 2014;31:163–73.
18. Dowsett M., Sestak I., Lopez-Knowles E. et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2783–90.
19. Eiermann W., Rezai M., Kummel S. et al. The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann Oncol* 2013;24: 618–24.
20. Nielsen T.O., Parker J.S., Leung S. et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:5222–32.
21. Prat A., Adamo B., Cheang M.C. et al. Molecular characterization of basal-like and

non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2013;18:123–33.

22. Coates A.S., Millar E.K., O'Toole S.A. et al. Prognostic interaction between expression of p53 and estrogen receptor in patients with node-negative breast cancer: results from IBCSG Trials VIII and IX. *Breast Cancer Res* 2012;14:143.

23. Regan M.M., Pagani O., Walley B. et al. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: who receives chemotherapy? *Ann Oncol* 2008;19:1231–41.

24. Wirapati P., Sotiriou C., Kunkel S. et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008;10:R65.

25. de Azambuja E., Cardoso F., de Castro G. Jr et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1504–13.

26. Denkert C., von M.G. Reply to Ki-67 in breast cancer: a useful prognostic marker! *Ann Oncol* 2014;25:542–3.

27. Polley M.Y., Leung S.C., McShane L.M. et al. An international Ki-67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1897–906.

28. Bastien R.R., Rodriguez-Lescure A., Ebbert M.T. et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics* 2012;5:44.

29. Houssami N., Morrow M. Margins in breast conservation: a clinician's perspective and what the literature tells us. *J Surg Oncol* 2014;110:2–7.

30. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303–10.

31. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011;305:569–75.

32. Dengel L.T., van Zee K.J., King T.A. et al. Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:22–7.

33. Yao K., Winchester D.J., Czechura T. et al. Contralateral prophylactic mastectomy and survival: report from the National Cancer Data Base, 1998–2002. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142:465–76.

34. Narod S.A. The impact of contralateral mastectomy on mortality in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:581–3.

35. Kurian A.W., Lichtensztajn D.Y., Keegan T.H. et al. Use of and mortality after

bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998–2011. *JAMA* 2014;312:902–14.

36. Guth U., Myrick M.E., Viehl C.T. et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy – a trend made in USA? *Eur J Surg Oncol* 2012;38:296–301.

37. Partridge A.H., Gelber S., Piccart-Gebhart M.J. et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2692–8.

38. Boileau J.F., Poirier B., Basik M. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC Study. *J Clin Oncol* 2015;33:258–64.

39. Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A. et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2015;261:547–52.

40. Galimberti V. Feasibility of sentinel node biopsy in breast cancer after neoadjuvant treatment. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 9.02.

41. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T. et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609–18.

42. Ataseven B., Lederer B., Blohmer J.U. et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1118–27.

43. Wolmark N., Mamounas E.P., Baehner F.L. et al. Recurrence score and quantitative ER expression to predict in late distant recurrence risk in ER+ BC after 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl):Abstr 11024.

44. Sestak I., Cuzick J., Dowsett M. et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015;33:916–22.

45. Sestak I., Dowsett M., Zabolgo L. et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1504–11.

46. Dubsy P., Brase J.C., Jakesz R. et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER-2– breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109:2959–64.

47. Zhang Y., Schnabel C.A., Schroeder B.E. et al. Breast cancer index identifies early-stage

estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 2013;19:4196–205.

48. Sledge G.W., Hudis C.A., Swain S.M. et al. ASCO's approach to a learning health care system in oncology. *J Oncol Pract* 2013;9(3):145–8.

49. Campbell P. Interpreting genomics data at a functional level: What are we learning from large molecular screening projects? *Breast* 2015;24(Suppl 1):G 2.01.

50. Reis-Filho J., Weigelt B. Discrepancies between genetic tools and immunohistochemistry: bad pathology and good signature, and vice-versa. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 2.03.

51. Viale G., Slaets L., Bogaerts J. et al. High concordance of protein (by IHC), gene (by FISH; HER2 only), and microarray readout (by TargetPrint) of ER, PgR, and HER2: results from the EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial. *Ann Oncol* 2014;25:816–23.

52. Maisonneuve P., Disalvatore D., Rotmensz N. et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER-2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014;16:R65.

53. Prat A., Cheang M.C., Martin M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal a breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:203–9.

54. Viale G. A bad tumor biomarker is as bad as a bad drug: the gap between genomics data and phenotype to predict response. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 2.04.

55. Prat A., Bianchini G., Thomas M. et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res* 2014;20:511–21.

56. 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 (TRVPHANA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84.

57. Loibl S. Primary systemic therapy for clinicians: medical and research perspectives. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 8.01.

58. Masuda H., Baggerly K.A., Wang Y. et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013;19:5533–40.

59. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for

- selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750–67.
60. Adams S., Gray R.J., Demaria S. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer from two phase III randomized breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2959–66.
61. Loibl S. Primary systemic therapy for clinicians: medical and research perspectives. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 8.01.
62. Perez E.A., Ballman K.V., Anderson S.K. et al. Stromal tumor-infiltrating lymphocytes (S-TILs): in the alliance N9831 S-TILs are associated with chemotherapy benefit but not associated with trastuzumab benefit. *Proc SABCG* 2014:S1-06.
63. Curigliano G. Immune pathways and immunome as a target. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 4.02.
64. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanzet M. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563–7.
65. Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C. et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2015; Suppl:S1–9.
66. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25–35.
67. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:401–5.
68. Tutt A., Ellis P., Kilburn L.S. et al. TNT: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res* 2014;Suppl:S3-01.
69. Baselga J. Targeting PIK3CA pathway. *Breast* 2015;24(Suppl 1).
70. Andre F., Bachelot T., Campone M. et al. Targeting FGFR with dovitinib (TKI258): preclinical and clinical data in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:3693–3702.
71. Soria J.C., DeBraud F., Bahleda R. et al. Phase I/IIa study evaluating the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lucitanib in advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2014;25:2244–51.
72. Phillips K.A., Milne R.L., Rookus M.A. et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2013;31:3091–9.
73. Hartmann L.C., Degnim A.C., Santen R.J. et al. Atypical hyperplasia of the breast – risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015;372:78–89.
74. Yi M., Huo L., Koenig K.B. et al. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol* 2014;25:1004–11.
75. Feng Q., Zhang Z., Shea M.J. et al. An epigenomic approach to therapy for tamoxifen-resistant breast cancer. *Cell Res* 2014;24:809–19.
76. Denkert C., Loibl S., Muller B.M. et al. Ki-67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol* 2013;24:2786–93.
77. Denkert C., von Minckwitz G., Brase J.C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 2015;33:983–91.
78. Denkert C. Developing Ki67 as a useful marker. *The Breast* 2015;24(Suppl 1). PG 7.04.
79. Klauschen F., Wienert S., Schmitt W. et al. Standardized Ki-67 diagnostics using automated scoring – clinical validation in the Gepar Trio breast cancer study. *Clin Cancer Res* 2014.
80. 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 on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:13–21.
81. von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S. et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747–56.
82. Guarneri V., Dieci M., Carbognin L. et al. Activity of neoadjuvant lapatinib plus trastuzumab for early breast cancer according to PIK3CA mutations: pathological complete response (pCR) rate in the CherLOB study and pooled analysis of randomized trials. *Proc ESMO* 2014. Abstr. 2540.
83. Loibl S., von Minckwitz G., Schneeweiss A. et al. PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) therapy in primary HER-2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3212–20.
84. Majewski I.J., Nuciforo P., Mittempergher L. et al. PIK3CA mutations are associated with decreased benefit to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapies in breast cancer. *J Clin Oncol* 2015.
85. Allevi G., Strina C., Andreis D. et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108:1587–92.
86. Dowsett M., Smith I.E., Ebbs S.R. et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:167–70.
87. de Azambuja E., Procter M.J., van Veldhuisen D.J. et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014;32:2159–65.
88. Piccart-Gebhart M.J., Holmes A.P., Baselga J. et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T->L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 15):LBA4.
89. DeMichele A., Yee D., Berry D.A. et al. The neoadjuvant model is still the future for drug development in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(13):2911–5.
90. Whelan T. Evolving standards in breast cancer radiotherapy: who should receive locoregional RT? *Breast* 2015;24(Suppl 1): PG 10.02.
91. Yarnold J. Hypofractionated radiotherapy in early breast cancer: clinical, dosimetric and radio-genomic issues. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 10.01.
92. Thorsen L.B., Thomsen M.S., Berg M. et al. CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects. *Acta Oncol* 2014;53:1027–34.
93. Davidson N. Endocrine therapy for premenopausal women: type and duration. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 11.01.
94. Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifene versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the ABCG12 Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26:313–20.
95. Bernhard J., Luo W., Ribi K. et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2015;32 (Suppl 15):abstr. 557.
96. Ribi K., Luo W., Francis P. et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning and quality of life (QoL) in the IBCSG SOFT trial: Adjuvant treatment with tamoxifen (T) alone versus T plus ovarian function suppression (OFS) in premenopausal

women with hormone receptorpositive (HR+) early breast cancer (BC). *Cancer Res* 2014;Suppl:S3-09.

97. Tevaarwerk A.J., Wang M., Zhao F. et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3948–58.

98. Goodwin P.J. Obesity and insulin: clinical relevance and research priorities. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 6.03.

99. Shulman L.N., Cirrincione C.T., Berry D.A. et al. Six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide or paclitaxel

are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101. *J Clin Oncol* 2012;30:4071–6.

100. Wolff A.C., Blackford A.L., Visvanathan K. et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: The National Comprehensive Cancer Network Experience. *J Clin Oncol* 2015;33:340–8.

101. Eckhoff L., Knoop A., Jensen M.B. et al. Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors. *Eur J Cancer* 2015;51:292–300.

102. Tolaney S.M., Barry W.T., Dang C.T. et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-

negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134–41.

103. Pagani O., Ruggeri M., Manunta S. et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* 2015.

104. Hart C.D., Di Leo A. Defining optimal duration and predicting benefit from chemotherapy in patients with luminal-like subtypes. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 12.02.

105. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805–16.