

По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику

И.В. Колядина✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Проведен анализ исследований, представленных на конференции SABCS 2022 по лечению рака молочной железы (РМЖ); выделены 16 наиболее интересных и значимых работ, которые доложены на устных или постерных сессиях. Представлены данные крупных рандомизированных и популяционных исследований, включая TAM-01 (роль адъювантной терапии тамоксифеном в дозе 5 мг при раке *in situ*), шесть исследований по хирургическому лечению раннего РМЖ, в том числе метаанализ по оценке влияния объема операции на показатели общей выживаемости, сравнение результатов таргетной лимфодиссекции и биопсии сигнальных лимфоузлов у больных после неoadъювантной системной терапии, анализ частоты локальных рецидивов после органосохраняющего лечения у больных мультицентричным РМЖ, а также влияние носительства патогенных вариантов мутаций генов *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2* на возникновение рака контрлатеральной молочной железы. Среди исследований по лекарственной терапии представлены 10-летние результаты APT trial, PEONY trial, результаты анализа TMC по различной роли добавления карбоплатина в режимы неoadъювантной химиотерапии у больных тройным негативным РМЖ у больных моложе и старше 50 лет, рандомизированных клинических исследований по эскалации адъювантной эндокринотерапии в группах высокого риска рецидива (MonarchE и SWOG S1207), а также новые данные по когнитивной дисфункции после химиотерапии у больных в исследовании RxPONDER trial. Также заслуживают внимания анализы по лечению больных в особых клинических ситуациях: первые результаты исследования POSITIVE trial – оценка онкологических и акушерских исходов прерывания адъювантной эндокринотерапии с целью наступления беременности, анализ смертности мужчин с РМЖ за последние 20 лет, а также анализ влияния метилмалоновой кислоты на старческую слабость у больных ранним РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, конференция SABCS 2022, рак *in situ*, хирургическое лечение, таргетная лимфодиссекция, биопсия сигнального лимфоузла, адъювантная лекарственная терапия, неoadъювантная химиотерапия, осложнения химиотерапии, прерывание адъювантной эндокринотерапии с целью наступления беременности, рак молочной железы у мужчин, рак молочной железы у больных пожилого возраста

Для цитирования: Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. Современная Онкология. 2023;25(1): DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Following in the footsteps of SABCS 2022: top 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice: A review

Irina V. Kolyadina✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

A review of the studies presented at the SABCS 2022 conference on the treatment of breast cancer (BC) has been carried out; 16 of the most exciting and significant works reported at oral or poster sessions have been identified. Data from large randomized and population-based studies were presented, including TAM-01 (the role of adjuvant therapy with 5 mg tamoxifen for *in situ* cancer), six studies on the surgical treatment of early breast cancer, including a meta-analysis to assess the effect of surgery extent on overall survival, a comparison of the results of targeted lymph node dissection and biopsy of sentinel lymph nodes in patients after neoadjuvant systemic therapy, an analysis of the local relapse rate after breast-conserving surgery in patients with multicentric breast cancer, as well as the effect of carrier status of pathogenic variants of mutations in the *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* and *PALB2* genes on the occurrence of cancer of the contralateral breast. Among the systemic therapy studies, the 10-years results of APT trial, Peony trial were presented, as well as the results of the TMC analysis on the various roles of carboplatin addition in neoadjuvant chemotherapy regimens in patients younger and older than 50 years with triple-negative breast cancer, randomized clinical studies on the escalation of adjuvant endocrine therapy in high relapse risk groups (MonarchE and SWOG S1207), as well as new data on cognitive dysfunction after chemotherapy in patients in the RxPONDER trial. Also noteworthy are the reviews of treatment in special clinical situations: the first results of the POSITIVE trial (an assessment of the oncological and obstetric outcomes of interruption of adjuvant endocrine therapy for conception), an analysis of the mortality of males with breast cancer over the past 20 years, as well as an analysis of the methylmalonic acid effect on senile weakness in patients with early breast cancer.

Keywords: breast cancer, SABCS 2022 conference, *in situ* cancer, surgical treatment, targeted lymph node dissection, sentinel lymph node biopsy, adjuvant drug therapy, neoadjuvant chemotherapy, complications of chemotherapy, interruption of adjuvant endocrine therapy for conception, breast cancer in males, breast cancer in elderly patients

For citation: Kolyadina IV. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1): DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053

Информация об авторе / Information about the author

✉ Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

✉ Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

В декабре 2022 г. в США в Сан-Антонио состоялась ежегодная международная конференция SABCS, посвященная вопросам диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ). Конференция оказалась наполнена многочисленными и неординарными исследованиями, многие из которых заслуживают особого внимания онкологов всего мира прежде всего ввиду большой значимости полученных результатов, которые могут изменить нашу клиническую практику. Среди исследований по раннему РМЖ следует отметить ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ) и крупных объединенных анализов, касающихся лечебных подходов при карциноме *in situ*, хирургическому и лекарственному лечению РМЖ, а также работы по «особым» клиническим ситуациям, представленным впервые в 2022 г.

Новости в лечении рака *in situ*

Вопросам лечения рака *in situ* посвящено крупное итальянское РКИ III фазы TAM 01 с включением 500 женщин моложе 75 лет из 14 Центров Италии, которые имели протоковый рак *in situ* (DCIS) в 70% случаев, дольковый рак *in situ* (10%) или атипическую протоковую гиперплазию (в 20%), после перенесенного хирургического лечения рандомизированы в 2 группы:

1) группу терапии тамоксифеном в дозе 5 мг/сут (Babytam) в течение 3 лет;

2) группу плацебо [1].

Следует отметить, что 61% пациенток в каждой группе перенесли еще адъювантную лучевую терапию (ЛТ). При медиане наблюдения за пациентами 9,7 года терапия тамоксифеном в дозе 5 мг в течение 3 лет показала значимые преимущества в виде снижения риска развития инвазивного рака и DCIS в ипсилатеральной и контралатеральной молочной железе на 42% ($p=0,028$); рис. 1, а. Среди пациенток с DCIS различия оказались еще более значимыми, снижение риска развития РМЖ достигло 50% ($p=0,02$); рис. 1, б. Следует обратить внимание, что эффект от 3 лет терапии тамоксифеном в дозе 5 мг/сут продолжал нарастать после окончания терапии вплоть до 10-летнего периода наблюдения. При этом терапия тамоксифеном в дозе 5 мг/сут не утяжеляла профиль безопасности лечения: отмечен всего 1 случай развития рака эндометрия, а случаи развития тромбозов и костных переломов оказались единичны и идентичны в группе Babytam и плацебо [1].

Авторы делают резонный вывод, что прием тамоксифена в дозе 5 мг/сут в течение 3 лет может стать эффективной и безопасной терапией выбора для пациентов с DCIS, LCIS и атипической гиперплазией [1].

Новости в хирургическом лечении раннего РМЖ

Вопросам хирургического лечения посвящено шесть ярких и обсуждаемых сообщений, представленных на конференции SABCS 2022 [2–7]. Одним из них является крупнейший метаанализ с включением 37 современных

исследований, опубликованных в 2002–2021 гг., по оценке влияния объема операции на общую выживаемость (ОВ) при раннем РМЖ I–III стадий [2]. В данный метаанализ включены рекордное число пациентов – 1,3 млн (более 700 тыс. перенесли органосохраняющее лечение – ОСЛ с ЛТ и более 500 тыс. – мастэктомия). Следует отметить, что в данный метаанализ не включались исследования по оценке роли операции после неоадъювантной химиотерапии (НАХТ); оценивалась только прогностическое значение хирургического лечения, выполненного *up front*. Авторы показали значимое преимущество выполнения ОСЛ с ЛТ перед мастэктомией ± ЛТ в общей популяции пациентов (снижение риска смерти на 28%; $p<0,001$); рис. 2, а также у больных тройным негативным РМЖ (снижение риска смерти на 24%; $p<0,001$).

При этом ОСЛ с ЛТ имело еще больший бенефит по сравнению с мастэктомией без ЛТ (снижение риска смерти на 31%; $p<0,001$); позитивный тренд органосохраняющей операции также отмечен отдельно для больных моложе 50 лет – снижение риска смерти на 12% ($p=0,07$) [2].

Рис. 2. Метаанализ 37 исследований по оценке влияния объема операции на ОВ у больных РМЖ I–III стадий [2].
Fig. 2. A meta-analysis of 37 studies evaluating the effect of surgery extent on overall survival (OS) in patients with stage I–III breast cancer (BC) [2].

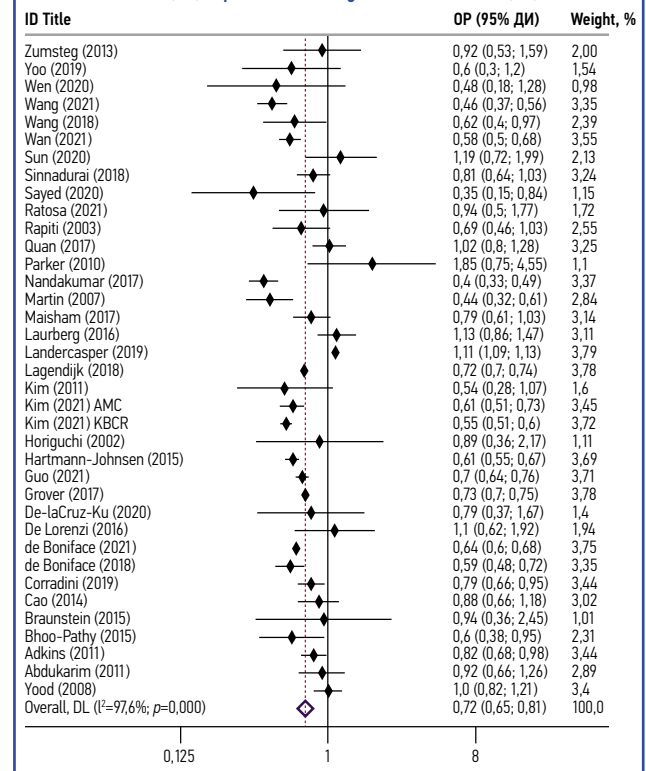


Рис. 1. Частота развития РМЖ (инвазивного и DCIS) в общей группе (а) и у больных с DCIS (б) в исследовании TAM 01 [1].
Fig. 1. The incidence of BC (invasive and DCIS) in the overall group (a) and patients with DCIS (b) in the TAM 01 study [1].

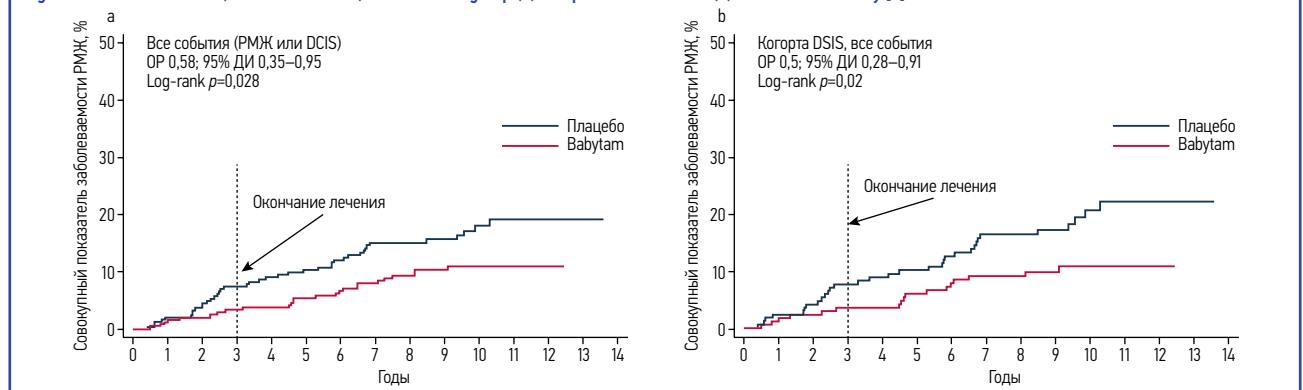


Рис. 3. Влияние объема операции на показатели БРВ (а) и ОВ (b) у больных тройным негативным РМЖ после НАХТ в объединенном анализе GBG [3].
Fig. 3. The effect of the surgery extent on the relapse-free survival – RFS (a) and OS (b) in patients with triple-negative BC after neoadjuvant chemotherapy (NACT) in a GBG combined analysis [3].

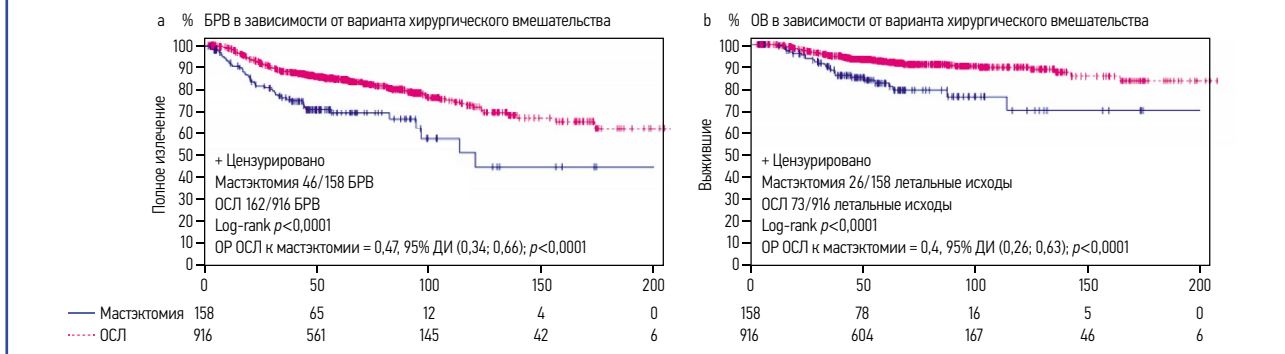
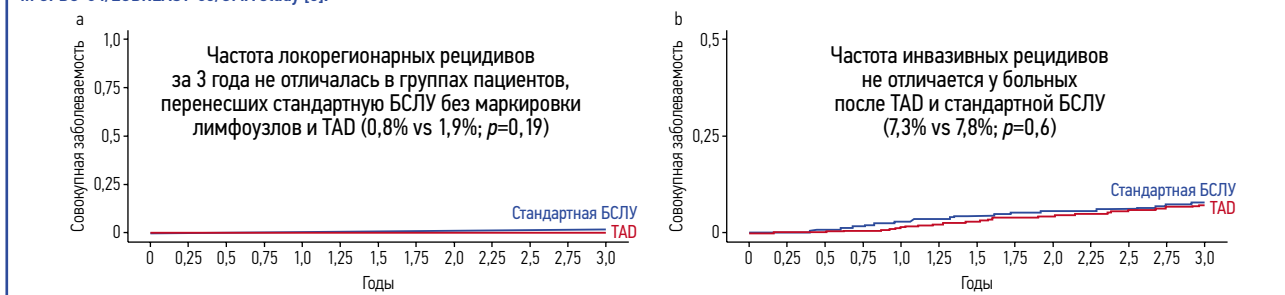


Таблица 1. Многофакторный анализ оценки риска смерти у больных тройным негативным РМЖ со стадиями cT1-2N0-после НАХТ (данные объединенного анализа GBG) [3].
Table 1. Multivariate analysis of the risk of death in patients with triple-negative BC with cT1-2N0 stages after NACT (GBG pooled analysis data) [3]

Фактор	Значение	Многофакторный анализ БРВ		Многофакторный анализ ОВ	
		ОР	p, достоверность	ОР	p, достоверность
Объем операции	Органосохраняющая мастэктомия	0,51	<0,001	0,43	<0,001
Возраст, лет	<50 >50	1,03	0,855	1,01	0,948
cT	cT1 cT2	0,71	0,058	0,76	0,306
pCR	pCR не достигнут pCR достигнут	2,43	<0,001	3,15	<0,001

Рис. 4. Сравнение частоты локорегионарных рецидивов (а) и всех инвазивных рецидивов (b) между группами, перенесшими TAD и БСЛУ, в исследовании OPBC-04/EUBREAST-06/OMA [6].
Fig. 4. Comparison of locoregional recurrence (a) and all invasive recurrence (b) rates between groups that received TAD and sentinel lymph node biopsy in OPBC-04/EUBREAST-06/OMA study [6].



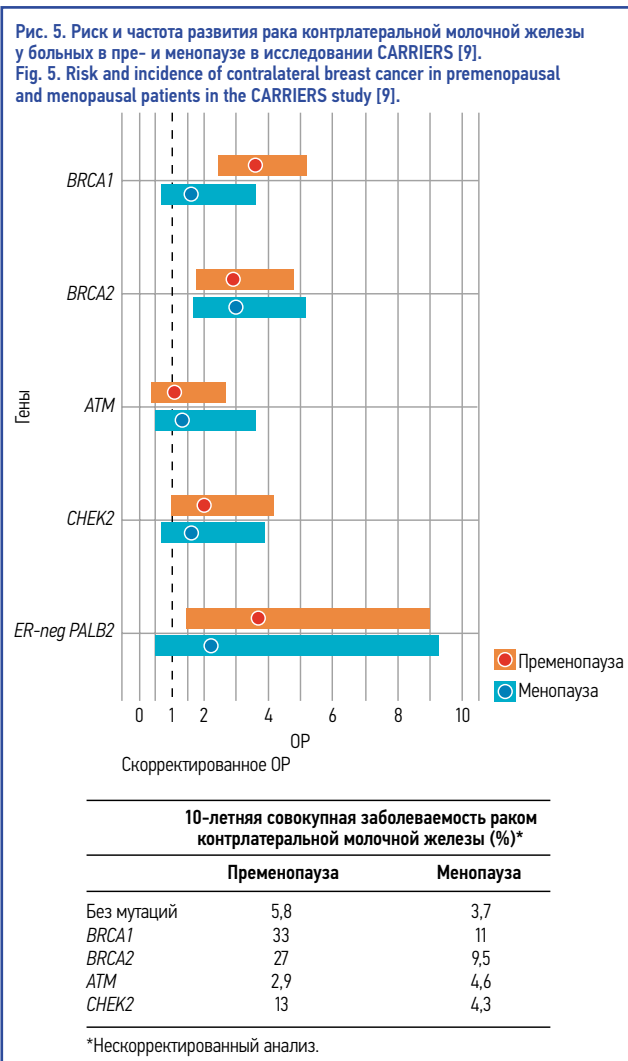
Еще один крупный метаанализ 8 исследований, проведенных German Breast Cancer Group’s (GBG), показал преимущество выполнения ОСЛ с ЛТ перед мастэктомией у 1074 больных тройным негативным РМЖ со стадиями cT1-2N0, получивших НАХТ [3]. Авторами показано, что только 2 фактора влияют на прогноз в данной клинической ситуации: достижение полного патоморфологического ответа (pCR) и объем операции. Так, наличие остаточной опухоли после НАХТ увеличивает риск рецидива в 2,4 раза и риск смерти в 3,1 раза по сравнению с пациентами с полным ответом, в то время как выполнение ОСЛ с ЛТ по сравнению с мастэктомией снижает риск рецидива на 49% и риск смерти на 57%, а также обеспечивает лучшие показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и ОВ (рис. 3, табл. 1) [3].

По-видимому, сказывается многогранный эффект современной ЛТ, которая обеспечивает не только локорегионарный контроль, но и потенциальный абскопальный эффект на микрометастазы при агрессивном тройном негативном РМЖ [2, 3].

Полный клиничко-рентгенологический ответ на НАХТ с конверсией статуса лимфоузлов (cN+ → ycN0) предусматривает возможность безопасной деэскалации регионарного лечения. На конференции St. Gallen 2021 панель экспертов проголосовала за новый алгоритм регионарной хирургии у больных с N+ статусом с полным клиничко-рентгенологи-

ческим ответом на НАХТ [4]. Концепция «таргетной лимфодиссекции» (TAD) поддержана как предпочтительная ввиду вполне логичного алгоритма действий, включающего в себя верификацию и маркировку (клипирование) пораженных лимфоузлов → проведение НАХТ в соответствии с биологическим подтипом опухоли → при достижении статуса лимфоузлов ycN0 выполнение биопсии сторожевого лимфоузла (БСЛУ) с удалением «таргетных» (отмаркированных ранее) лимфоузлов и «новых» сигнальных лимфоузлов, которые стали таковыми после неoadъювантного лечения [5]. Несмотря на абсолютное признание данной технологии экспертами панели St. Gallen, отдаленные результаты такого лечения неизвестны [4, 5].

На конференции в Сан-Антонио в 2022 г. впервые представлены результаты крупного международного исследования OPBC-04/EUBREAST-06/OMA, проведенного в 25 Центрах Европы, Северной и Южной Америки, в котором сравнили частоту регионарных рецидивов и показатели 3-летней выживаемости у больных, перенесших стандартную БСЛУ без маркировки лимфоузлов vs TAD у 1144 больных после НАХТ с конверсией статуса лимфоузлов cN+ → ycN0 [6]. Медиана возраста пациенток составила 50 лет; преобладал размер опухоли cT1/T2 (20 и 57%), все больные имели поражение лимфоузлов до лечения (cN1/N2/N3 статус отмечен в 93/5/3% случаев соответственно). Преоблада-



ли агрессивные характеристики опухоли: степень злокачественности G3 в 71%, тройной негативный и HER2+ РМЖ в 23 и 54% случаев соответственно. Режимы НАХТ включали комбинации антрациклинов и таксанов либо безантрациклиновые схемы ± карбоплатин; при HER2+ РМЖ – с анти-HER2 блокадой. Объем операции на молочной железе включал выполнение мастэктомии (46%) или ОСЛ (54%). Пациенты рандомизированы в 2 группы в соответствии с выполнением регионарного лечения:

1) группу БСЛУ (n=666), в которой пораженные лимфоузлы клипированы всего у 23% пациентов, с помощью двойной системы детекции удалялись только лимфоузлы, которые являлись сигнальными после НАХТ;

2) группу TAD (n=478), в которой пораженные лимфоузлы клипированы в 99% случаев и удалены вместе с «новыми» сигнальными лимфоузлами.

Следует отметить, что группы пациентов хорошо сбалансированы по ключевым клинико-морфологическим характеристикам, проведенному лечению, включая и адъювантную ЛТ, которая выполнена у 81% пациентов [6]. При анализе обеих групп пациентов обращает на себя внимание крайне низкая 3- и 5-летняя частота регионарных рецидивов (0,65 и 1%) и локорегионарных рецидивов (1,5 и 2,7%). Сравнение групп с разными хирургическими методиками показало онкологическую безопасность обоих подходов (TAD vs БСЛУ); 3-летняя частота регионарных рецидивов оказалась идентична и не превышала 1%; выявлено всего по 2 случая регионарных рецидивов в каждой группе, причем в 3 из 4 случаев у данных пациентов не проводилась адъювантная ЛТ. При сравнении частоты локорегионарных рецидивов получены аналогичные данные: частота их ока-

залась схожа и низка – 0,8% (TAD) и 1,9% (БСЛУ); $p=0,19$ (рис. 4, а). Авторы показали и идентичную частоту всех инвазивных рецидивов после TAD (7,3%) и БСЛУ (7,8%); $p=0,60$ (рис. 4, б) [6].

Таким образом, в эру современного противоопухолевого лечения, основанного на биологических характеристиках РМЖ, обе хирургические технологии могут стать новым стандартом лечения пациентов с пораженными лимфоузлами с полным клинико-рентгенологическим ответом на эффективную НАХТ [4–6].

Еще одним исследованием по деэскалации хирургического лечения стал анализ частоты локальных рецидивов после ОСЛ у больных мультицентричным РМЖ в проспективном исследовании II фазы ACOSOG Z11102 [7]. В анализ включены 204 женщины старше 40 лет с наличием мультицентричного РМЖ (2 или 3 опухолевых узла, но не более чем в двух квадрантах молочной железы) размером до 5,0 см, без герминальных мутаций генов BRCA1/2. Большинство пациенток имели HR+HER2-негативный подтип (83,5%) и отсутствие поражения регионарных лимфоузлов (77,5%). После операции все пациентки получили адъювантную ЛТ на оставшуюся часть молочной железы ± зоны лимфооттока; адъювантная системная терапия проводилась в соответствии с биологическим подтипом РМЖ. При медиане наблюдения 66 мес частота возникновения локальных рецидивов составила всего 3,1%, что оказалось значимо ниже ожидаемой частоты в 8%; только 1 пациентка в дальнейшем умерла от прогрессирования РМЖ. Следует отметить, что на частоту возникновения локальных рецидивов после ОСЛ не влияли число узлов в молочной железе (два или три), статус лимфоузлов (N0 или N1), гистологический тип опухоли (протоковый или дольковый) и даже края резекции (>2 или <2 мм). Однако значимыми предикторами риска локальных рецидивов оказались 2 фактора: выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) перед операцией и применение адъювантной эндокринотерапии (ЭТ). Так, у пациенток без МРТ молочных желез 5-летняя частота локальных рецидивов достигла 22,6% (с МРТ – 1,7%; $p=0,002$); отсутствие адъювантной ЭТ при HR+HER2-негативным РМЖ также ассоциировалось с высокой 5-летней частотой локальных рецидивов (12,5%), в то время как ее проведение существенно улучшало локальный контроль (частота локальных рецидивов – 1,9%); $p=0,025$ [7]. Таким образом, данное исследование подтверждает онкологическую безопасность выполнения ОСЛ у больных мультицентричным РМЖ cT1-2N0-стадий при условии включения МРТ молочных желез в алгоритм первичного обследования женщин [7].

Весомым клиническим вопросом является выполнение профилактической контрлатеральной мастэктомии у больных генетическим РМЖ; патогенная роль возникновения второго контрлатерального РМЖ при мутациях генов разнится, как и влияние возраста манифестация первого заболевания [8]. В Сан-Антонио представлены результаты крупного объединенного популяционного американского анализа CARRIERS study, в котором изучены частота носительства патогенных вариантов мутаций генов ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 и PALB2 и их роль в возникновении рака контрлатеральной молочной железы у 14 444 женщин с инвазивным заболеванием [9]. Медиана возраста женщин составила 62 года; гормонопозитивный РМЖ имели 75% женщин; патогенные мутации выявлены в гене BRCA1 у 132 женщин (0,9%), BRCA2 – у 170 (1,1%), CHEK2 – у 140 (0,9%), ATM – 116 (0,7%) и PALB2 – в 97 случаях (0,6%). При медиане наблюдения 11 лет отмечено развитие 801 случая рака контрлатеральной молочной железы; 10-летняя частота развития второго РМЖ составила 4,3% среди женщин без носительства мутаций, в то время как у больных с наличием мутации BRCA1 достигла 23%, BRCA2 – 17%, CHEK2 – 8%. Следует отметить, что носительство мутации гена ATM не ассоциировалось с повышенным риском развития контрлатерального РМЖ (10-летняя частота – 4%), а высокий риск возникновения вторых опухолей при носительстве му-

Рис. 6. БСВ (а), БРВ (б) и ОВ (с) в РКИ PEONY [12].
Fig. 6.

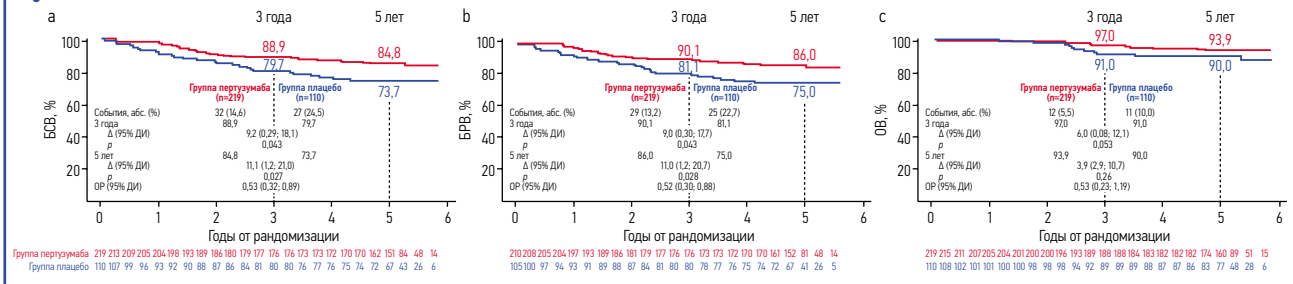
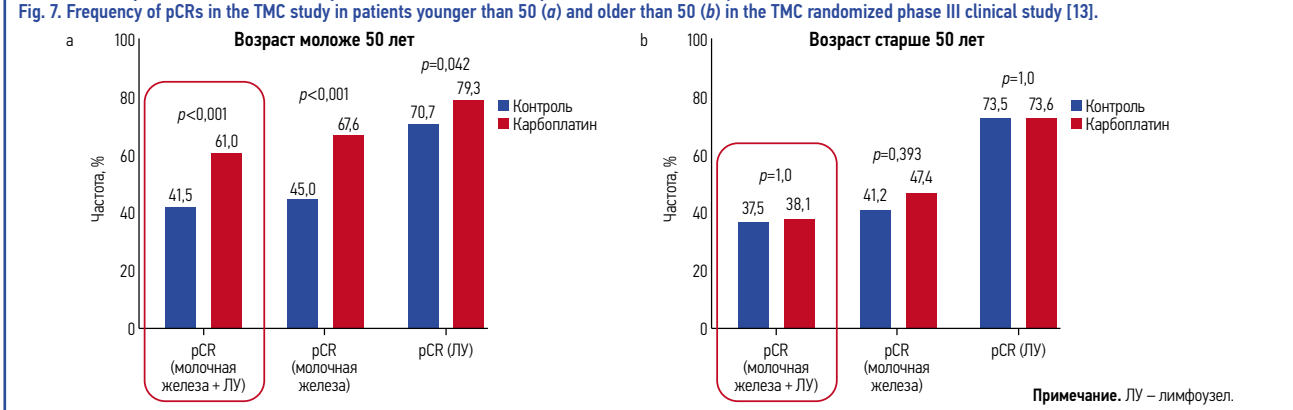


Рис. 7. Частота pCR в исследовании ТМС у больных моложе (а) и старше 50 лет (б) в РКИ III фазы ТМС [13].
Fig. 7. Frequency of pCRs in the TMC study in patients younger than 50 (a) and older than 50 (b) in the TMC randomized phase III clinical study [13].



тации гена *PALB2* имели только пациенты с гормононегативным вариантом первого заболевания (10-летняя частота достигла 19,7%) [9]. Еще более интересным оказался анализ влияния статуса менопаузы на 10-летнюю частоту развития рака контрлатеральной молочной железы; так, у пациенток в пременопаузе по сравнению с менопаузой оказалась значимо большая частота вторых опухолей при носительстве мутации генов *BRCA1* (33% vs 11%), *BRCA2* (27% vs 9,5%), *CHEK2* (13% vs 4,3%), но не *ATM* (2,9% vs 4,6%); рис. 5 [9].

Авторами дополнительно проанализирована подгруппа женщин старше 65 лет (6010 случаев); суммарная доля носителей патогенных мутаций генов *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2* среди них составила 2,6%. При медиане наблюдения 10 лет всего у 3 женщин возник рак контрлатеральной молочной железы, что говорит об отсутствии риска развития второго РМЖ у больных с поздним возрастом манифестации первого заболевания [9]. Полученные результаты имеют высокую клиническую ценность, поскольку позволяют планировать профилактические мероприятия у пациентов, которые в них действительно нуждаются.

Новости в лекарственном лечении раннего РМЖ

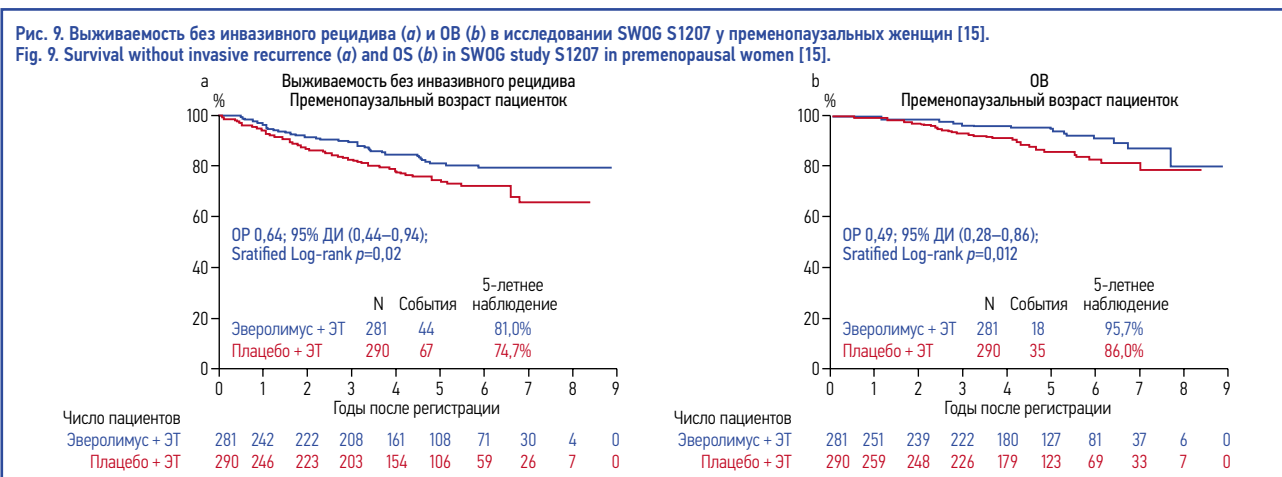
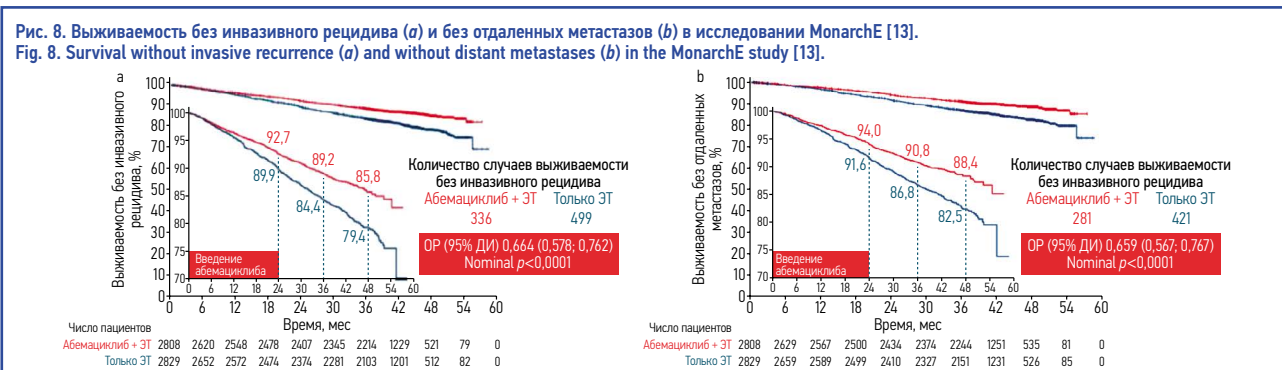
«Золотым стандартом» лечения HER2+ РМЖ I стадии несколько лет назад стала схема ТР (паклитаксел по 80 мг/м², 12 еженедельных введений + трастузумаб, до 1 года), изученная всего в одном однорукавном клиническом исследовании II фазы – АРТ trial [10]. На конференции SABCs 2022 S. Tolaneу и соавт. представили финальные 10-летние результаты данного исследования, подтвердившие универсальность данного режима лечения [11]. В исследовании АРТ включены 406 больных ранним HER2+ РМЖ; T1 размер опухоли имели 91% больных, а N0- статус – 99%; HR+ и HR- негативный статус – 67 и 33% пациентов соответственно. Все пациенты получили один и тот же режим лечения – ТР; при медиане наблюдения 10,8 года отмечено всего 31 событие у пациентов: 6 (1,5%) локорегионарных рецидивов, 9 (2,2%) раков контрлатеральной молочной железы, 6 (1,5%) отдаленных метастазов и 10 (2,5%) смертей. Показатели 10-летней БРВ – 96,3%, идентичны у больных с HR+ (96,2%) и HR-негативным вариантом заболевания (96,4%). Следует

отметить, что показатели выживаемости не зависели и от размера опухоли и составили 96,1% для больных с опухолью ≤1,0 см и 96,5% – с опухолью >1,0 см. Десятилетняя общая и онкоспецифическая выживаемость достигла 94,3 и 98,8% соответственно [11]. Таким образом, отдаленные 10-летние результаты исследования АРТ подтверждают целесообразность использования данного малотоксичного и экономически рентабельного режима (паклитаксел + трастузумаб) у больных HER2+ РМЖ I стадией; за 10 лет наблюдения отмечено всего 6 случаев (1,5%) системного прогрессирования заболевания; бенефит терапии одинаков у больных с HR+/HR- негативным подтипами, а также при размерах опухоли T1a-b/T1c, что подтверждает универсальность данного противоопухолевого режима для рутинной практики [11].

На конференции в Сан-Антонио представлены финальные результаты РКИ III фазы PEONY [12], в котором изучена эффективность и безопасность двойной блокады анти-HER2 на неоадьювантном и адьювантном этапах (в составе одногодичной терапии) против монотерапии трастузумабом у больных с ранним HER2+ РМЖ. В исследование включили 329 больных с HER2+ РМЖ II–III стадий (≥T2N0/N+ статус), которых рандомизировали в группы. В 1-й: НАХТ по схеме доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, 4 цикла с последующим хирургическим лечением; в адьювантном режиме – 3 цикла ХТ по схеме FEC, далее 13 циклов двойной блокады анти-HER2. Во 2-й: аналогичный алгоритм лечения, но без пертузумаба на неоадьювантном и адьювантном этапах.

При анализе 5-летних результатов исследования показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) были значимо выше в группе с двойной блокадой анти-HER2 в составе одногодичной терапии – 84,8% vs 73,7%; Δ11,1%, ОР 0,53, p=0,027 (рис. 6, а). Аналогичный бенефит двойной блокады анти-HER2 показан и для БРВ: 86% vs 75%, Δ11%, ОР 0,52, p=0,028 (рис. 6, б). При оценке ОВ отмечен положительный тренд в виде снижения риска смерти на 47% и численное увеличение 5-летней ОВ с 90 до 93,9%, Δ3,9%, при добавлении пертузумаба на неоадьювантном и адьювантном этапах (рис. 6, с).

Профиль безопасности терапии соответствовал более ранним исследованиям; диарея любой степени и инфекции верхних дыхательных путей наблюдались более часто в группе



пертузумаба, при этом частота серьезных НЯ 3-й степени и больше не различалась между группами лечения.

Таким образом, исследование PEONY в настоящий момент является единственным РКИ III фазы, в котором доказано преимущество двойной блокады анти-HER2 (трастузумаб + пертузумаб) в составе одногодичной терапии на неoadъювантном и адъювантном этапах; добавление пертузумаба к трастузумабу позволило значимо снизить риск рецидива на 48% и риск смерти на 47% у больных с HER2+ РМЖ II–III стадий. Выделение групп пациентов, получивших максимальную клиническую пользу от стратегии одногодичной двойной блокады анти-HER2 на нео- и адъювантном этапах, в том числе в зависимости от достигнутого патоморфологического ответа на НАХТ, представляется важной дополнительной задачей исследования PEONY.

Успехи по лечению тройного негативного РМЖ всегда одошевляют, особенно ввиду отсутствия ключевых биологических мишеней при данном варианте заболевания выбор оптимального цитостатического режима химиотерапии всегда актуален. На конференции SABCS 2022 представлены зрелые результаты индийского РКИ III фазы ТМС, в котором 717 пациентов с тройным негативным РМЖ со стадиями cT1-4N0-3 для получения НАХТ рандомизированы в 2 группы:

1) паклитаксел по 100 мг/м² + карбоплатин АUC2, 8 еженедельных введений с последующим переключением на АС или ЕС каждые 2–3 нед, 4 цикла;

2) аналогичный режим без карбоплатина [13].

Следует отметить, что в исследовании пациенты имели неблагоприятные клиничко-морфологические характеристики, а именно: возраст ≤50 лет (70%), размер опухоли >5 см – 78%, поражение регионарных лимфоузлов – 89%, местно-распространенные стадии (T4; N2-3) – 60%, степень злокачественности опухоли G3 имели 99% больных. После окончания НАХТ пациенты перенесли радикальную операцию с ± адъювантной ЛТ; адъювантная химиотерапия капецитабином при наличии остаточной опухоли не проводилась. Анализ отдаленных результатов исследования проведен при ме-

диане наблюдения 68 мес. Включение карбоплатина в НАХТ привело к значимому увеличению доли полных патоморфологических ответов (pCR) только у пациенток ≤50 лет (pCR в молочной железе – 67,6% vs 45%, Δ22,6%, в регионарных лимфоузлах и – 79,3% vs 70,7% Δ8,6%, в молочной железе и лимфоузлах – 61% vs 41,5%, Δ19,5%; $p < 0,05$. В то время как у больных старше 50 лет аналогичного преимущества карбоплатина не отмечено, частота pCR оказалась идентична таковой без карбоплатина в молочной железе – 47,4% vs 41,2%, в регионарных лимфоузлах и – 73,6% vs 73,5%, в молочной железе и лимфоузлах – 38,1% vs 37,5% ($p > 0,05$); рис. 7 [13].

При этом достижение pCR транслировалось в увеличение БСВ у всех пациентов, как ≤50 лет – 84,9% (pCR) vs 51,8% (без pCR), отношение рисков – OR 0,248 ($p < 0,001$), так и больных старше 50 лет – 86,8% vs 52,6%, OR 0,258 ($p < 0,001$). Добавление карбоплатина к НАХТ оказалось прогностически значимым только у пациенток моложе 50 лет и в пременопаузе; отмечено значимое увеличение БСВ 74,2% vs 61,7%, OR 0,642 ($p = 0,004$) и ОВ – 77,1% vs 65,9%, OR 0,611 ($p = 0,003$), в то время как у больных старше 50 лет аналогичного бенефита от добавления карбоплатина не отмечено ни в отношении БСВ (62% vs 69,3%, OR 1,309; $p = 0,253$), ни в отношении ОВ (68% vs 68,9%, OR 1,132; $p = 0,615$). При сравнении профиля безопасности терапии отмечена схожая частота серьезных нежелательных явлений (НЯ) с карбоплатином (14,7%) и без него (12,9%), но частота НЯ ≥3-й степени, в том числе нейтропении, анемии и тромбоцитопении, оказалась выше при добавлении платины – 8,6% vs 2,0%, 1,9% vs 0,3%, 1,9% vs 0% соответственно [13].

Таким образом, добавление карбоплатина в режимы НАХТ при ТНР имело высокую клиническую пользу в виде увеличения частоты полных патоморфологических ответов, увеличения БСВ и ОВ, но только у больных моложе 50 лет и в пременопаузе, что представляется очень важным с позиции персонализации подхода к лечению агрессивного тройного негативного РМЖ [13].

Результаты двух крупных рандомизированных исследований III фазы, представленных на конференции SABCS,

посвящены эскалации адъювантной ЭТ в группах высокого риска рецидива: 4-летние результаты РКИ III фазы MonarchE и результаты РКИ III фазы SWOG S1207 [14, 15]. В РКИ III фазы MonarchE включены 5637 больных (женщин и мужчин) с HR+HER2- негативным РМЖ высокого риска рецидива; 60% пациентов имели поражение 4 и более лимфоузлов (pN2-3 статус); 40% – поражение 1–3 лимфоузлов (pN1) в сочетании с такими неблагоприятными факторами, как степень злокачественности G3, размер опухоли ≥ 5 см или индекс Ki67 $\geq 20\%$ [14]. После полностью законченного локального лечения, неоадъювантной или адъювантной химиотерапии пациенты рандомизированы в 2 группы:

- 1) группу комбинированной ЭТ с абемациклибом 150 мг 2 раза в день в течение 2 лет;
- 2) группу моноэндокринотерапии ингибиторами ароматазы или тамоксифеном.

После окончания 2-летнего периода пациенты продолжали плановую ЭТ до 5–10 лет. Следует отметить, что на момент представления анализа при медиане наблюдения 42 мес 99,2% больных закончили исследуемую терапию. Пролонгация наблюдения за пациентами в исследовании MonarchE подтвердила преимущество в добавлении абемациклиба к стандартной ЭТ у больных с поражением регионарных лимфоузлов: отмечено снижение риска инвазивного рецидива на 33,6% и увеличение показателей 4-летней выживаемости без инвазивного рецидива – 85,8% vs 79,4%, $\Delta 6,4\%$ ($p < 0,0001$); рис. 8, а. Следует отметить, что все подгруппы пациентов имели выигрыш при добавлении абемациклиба к стандартной ЭТ, в том числе и подгруппа больных с G1-карциномами, которая ранее при анализе 3-летних результатов лечения не имела значимого выигрыша в комбинированной ЭТ с CDK4/6 ингибитором. Аналогичный бенедит абемациклиба отмечен при анализе 4-летней выживаемости без отдаленных метастазов: снижение риска отдаленных метастазов на 34,1% и увеличение выживаемости по сравнению с моноэндокринотерапией – 88,4% vs 82,5%, $\Delta 5,9\%$ ($p < 0,0001$); рис. 8, б [14].

Авторы исследования показали, что преимущество абемациклиба не зависит от уровня Ki67: отмечено увеличение 4-летней выживаемости без инвазивного рецидива как при высоком уровне Ki67 $\geq 20\%$ (82,4% vs 74,7%, $\Delta 7,7\%$), так и при низком уровне Ki67 (88,8% vs 83,6%, $\Delta 5,2\%$) [14].

При медиане наблюдения 42 мес показатели ОВ не достигли статистически значимых различий; однако абсолютное число смертей, в том числе и смертей от РМЖ, оказалось меньше при добавлении к ЭТ абемациклиба: 173% vs 157; финальный анализ ОВ будет представлен в будущем. Таким образом, 4-летние результаты исследования MonarchE подтверждают целесообразность добавления абемациклиба в адъювантные режимы ЭТ у пациентов с HR+HER2- негативным РМЖ высокого риска рецидива [14].

Еще одно исследование по эскалации адъювантной эндокринотерапии – РКИ III фазы SWOG S1207, в которое включено 1939 больных HR+HER2- негативным ранним РМЖ высокого риска рецидива, а именно пациенты с наличием поражения ≥ 4 лимфоузлов, либо имеющие остаточную резидуальную опухоль после НАХТ с наличием поражения ≥ 1 лимфоузла, либо опухоль $> 2,0$ см с отсутствием поражения регионарных лимфоузлов, но с высоким биологическим риском по молекулярно-генетической панели Oncotype DX или MammaPrint [15]. Пациенты после законченного локального лечения, неоадъювантной или адъювантной химиотерапии рандомизированы в группы:

- 1) ЭТ с добавлением эверолимуса 10 мг в день в течение 1 года;
- 2) плацебо + ЭТ.

Следует отметить, что в исследовании SWOG S1207 N+ статус имели 91% пациенток; каждая 3-я больная – пременопаузального возраста. При медиане наблюдения 55 мес добавление эверолимуса к стандартной ЭТ у больных высокого риска рецидива не привело к увеличению выживаемости

Рис. 10. Риск выраженного снижения когнитивной функции у пациентов в пре- и менопаузе в различные сроки после первичного лечения [16].
Fig. 10. The risk of pronounced cognitive decline in premenopausal and menopausal patients at different times after initial treatment [16].

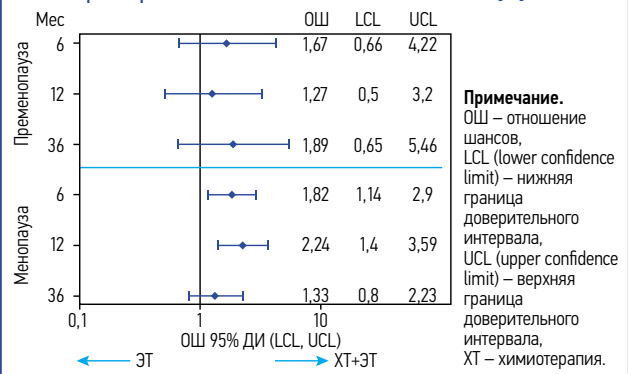
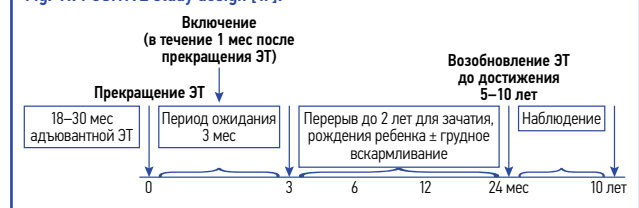


Рис. 11. Дизайн исследования POSITIVE [17].
Fig. 11. POSITIVE study design [17].



как без инвазивного рецидива, так и ОВ для всех пациенток. Однако различия оказались весьма значимыми у пациенток пременопаузального возраста: добавление эверолимуса к ЭТ привело к снижению риска рецидива на 36% и риска смерти на 51% у пациенток данной подгруппы (рис. 9). Аналогичного бенедита эверолимуса у пациенток в менопаузе не отмечено [15].

Однако при анализе безопасности терапии отмечена значимо более высокая частота развития НЯ 3-й степени и больше в группе с эверолимусом (35% vs 7%), что привело к значимо более частой отмене лечения из-за токсичности (37% vs 10%). Таким образом, авторы исследования делают вывод о том, что добавление эверолимуса к стандартной ЭТ имело преимущество только для пациенток пременопаузального возраста высокого риска рецидива, однако данный режим характеризуется высокой токсичностью, что не позволяет рекомендовать его для внедрения в рутинную практику [15]. Требуется дополнительные исследования для оценки пользы/риска использования такого подхода в лечении больных ранним РМЖ.

На конференции в Сан-Антонио представлены новые и весьма интересные данные известного исследования RxPONDER trial (SWOG S1007) [16], в котором 5083 пациента с HR+HER2- негативным РМЖ с поражением от 1 до 3 лимфоузлов и низким биологическим риском рецидива по молекулярно-генетической панели (RS 0-25) после операции рандомизированы в 2 группы:

- 1) адъювантной химиотерапии + ЭТ;
- 2) группу только адъювантной ЭТ.

Онкологические результаты этого исследования, представленные ранее, показали выигрыш от назначения адъювантной химиотерапии только у пациентов в пременопаузе с N1-статусом (+5,2% в 5-летней выживаемости без инвазивного рецидива), в то время как у пациенток в менопаузе клинической пользы от добавления химиотерапии не отмечено [16]. Токсичность от назначения химиотерапии может быть не только непосредственной, при проведении лечения, но и отсроченной (спустя годы после его окончания). Так, на конференции SABCs 2022 озвучены результаты анализа динамики когнитивной функции после лечения в зависимости от наличия химиотерапии и статуса менопаузы; для выполнения данной цели 568 больных в исследова-

Рис. 12. Доля рецидивов (а) и отдаленных метастазов (б) РМЖ у пациенток в исследовании POSITIVE и контрольной группе – исследованиях SOFT/TEXT [17].
Fig. 12. The proportion of relapses and distant metastases of BC in patients in the POSITIVE study and the control group – SOFT/TEXT studies [17].

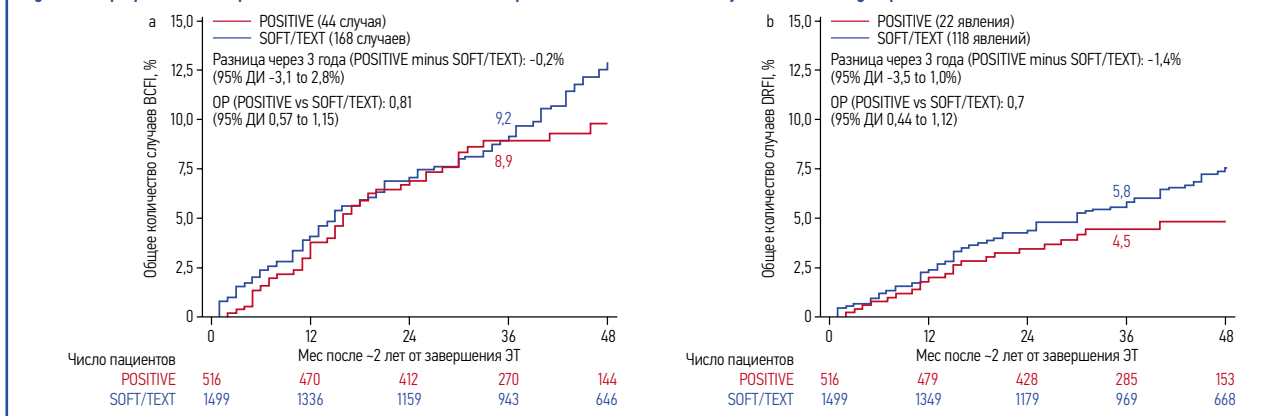
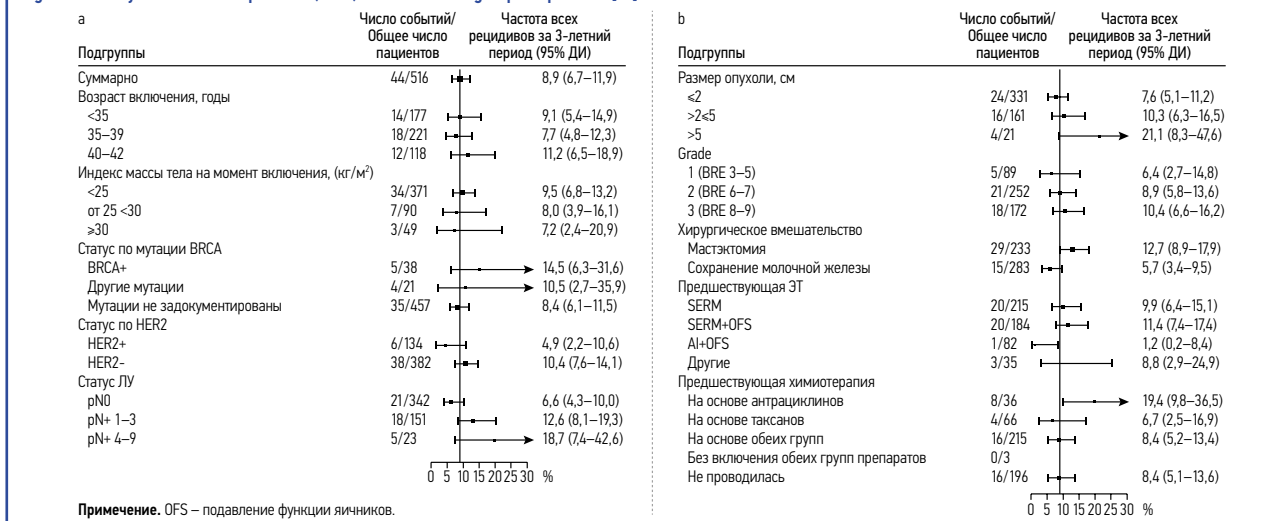


Рис. 13. Трехлетняя частота всех рецидивов (BCFI) в различных подгруппах больных [17].
Fig. 13. Three-year overall relapse rate (BCFI) in different subgroups of patients [17].



нии RxPONDER trial в процессе лечения и дальнейшего наблюдения заполняли специальный опросник PROMIS для оценки когнитивных возможностей. Результаты исследования показали значимое снижение когнитивной функции относительно базового уровня к 12 мес после начала химиотерапии как у пациенток в пременопаузе, так и в менопаузе. Кроме того, значимое снижение когнитивной функции (-3 и более баллов от исходного уровня) отмечалось по-разному у пациенток в менопаузе (отмечено через 12 мес у 46% больных), в то время как у 42% пациенток в пременопаузе сохранялось и через 36 мес после химиотерапии (рис. 10).

Таким образом, авторы подчеркивают необходимость учитывать эти важные данные при принятии решения о целесообразности проведения цитостатического лечения при HR+HER2- негативном раннем РМЖ; последствия назначенной химиотерапии могут быть долгосрочными и отражаться еще и на качестве жизни пациенток [16].

Новости в лечении раннего РМЖ: особые клинические ситуации

Одним из самых обсуждаемых исследований на конференции SABCS 2022 стало крупное международное проспективное исследование POSITIVE Trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13/Alliance A221405), результаты которого очень ждали не только онкологи, но и акушеры-гинекологи [17]. Целью исследования стала оценка онкологических и акушерских исходов прерывания адъювантной ЭТ с целью наступления беременности.

В исследование включены 516 больных из 116 Центров 20 стран в возрасте до 42 лет, желающих родить ребенка,

которые получили адъювантную ЭТ в течение 18–30 мес и не имели признаков рецидива заболевания. Согласно дизайну исследования (рис. 11) пациентки прерывали адъювантную ЭТ на срок до 24 мес с целью наступления беременности ± лактации, причем не ранее чем через 3 мес после прерывания противоопухолевого лечения. Если беременность не наступала естественным путем в течение первого года после прерывания ЭТ, настоятельно рекомендовалось использование методов вспомогательных репродуктивных технологий. Через 2 года от момента прерывания ЭТ планировалось продолжение адъювантного противоопухолевого лечения в течение 5–10 лет согласно первичному плану [17].

В качестве первичной конечной точки изучен показатель Breast cancer-free interval (BCFI) – интервал от прерывания адъювантной ЭТ до наступления первого события (локального рецидива, контрлатерального рака или отдаленных метастазов). Кроме того, в качестве вторичной конечной точки изучен DRFI (Distant recurrence-free interval) – интервал от прерывания адъювантного лечения до появления первых отдаленных метастазов. Ну и, конечно, изучены акушерские исходы такой стратегии. Авторы исследования использовали когорту внешнего контроля – 1499 пременопаузальных женщин из исследований SOFT/TEXT, которые имели схожие клинико-морфологические характеристики, но не имели прерывания лечения и последующую беременность; для них проанализированы аналогичные конечные точки – BCFI и DRFI. В Сан-Антонио представлены первичные результаты онкологических и акушерских исходов при медиане наблюдения за пациентками 41 мес [17].

Рис. 14. Доля смертей от РМЖ в мужской популяции больных РМЖ по данным анализа базы данных SEER в зависимости от стадии (а) и статуса лимфоузлов (б) [18].
Fig. 14. The proportion of deaths from BC in males with BC, according to the SEER database analysis, depending on the stage (a) and the status of the lymph nodes (b) [18].

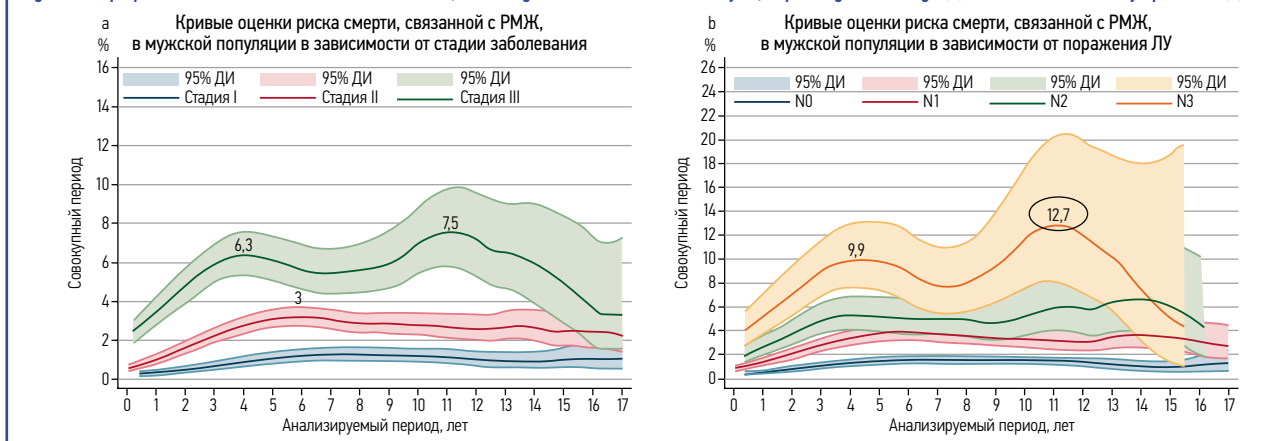
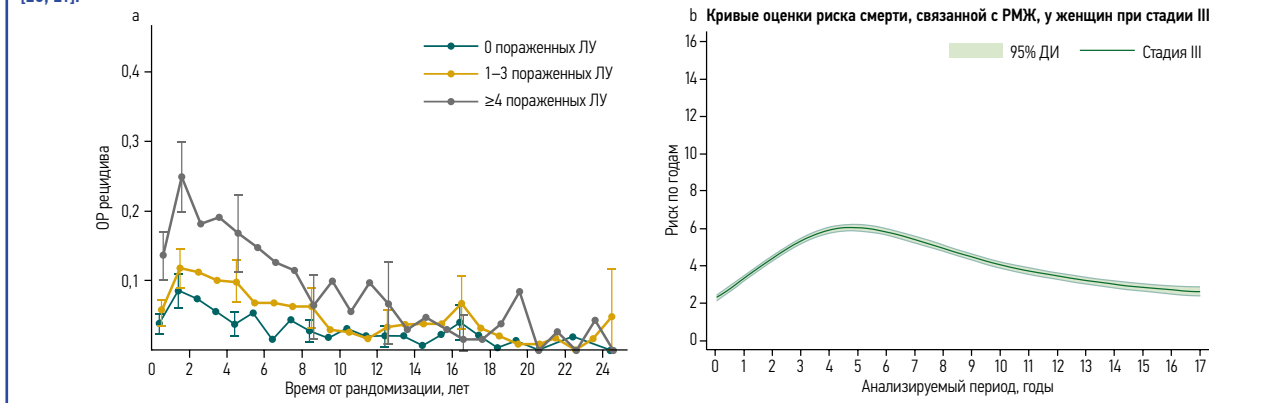


Рис. 15. Доля рецидивов у женщин с HR+ HER2- негативным РМЖ в зависимости от числа пораженных лимфоузлов (а) и смертей от РМЖ при III стадии заболевания (б) [20, 21].
Fig. 15. The proportion of relapses in women with HR+ HER2-negative BC depending on the number of affected lymph nodes (a) and deaths from BC in stage III disease (b) [20, 21].



Медиана возраста женщин, включенных в исследование POSITIVE, – 37 лет (доминировал возраст 35–39 лет – 43%), большинство женщин не имели детей до включения в исследование (75%), 94% имели РМЖ I–II стадии. Предшествующее лечение включало органосохраняющие операции или мастэктомию у 55 и 45% соответственно; нео- или адъювантную химиотерапию – у 62% женщин. Медиана времени предшествующей адъювантной ЭТ до момента ее прерывания составила 23 мес; пациентки, как правило, принимали тамоксифен (42%) или тамоксифен на фоне овариальной супрессии (36%). Адъювантная ЭТ ингибиторами ароматазы с овариальной супрессией проводилась у 16% женщин. При медиане наблюдения 41 мес доля всех рецидивов и отдаленных метастазов в исследовании POSITIVE trial составила 8,9 и 4,5% соответственно, что соответствует аналогичной частоте изученных событий в контрольной группе – исследовании SOFT/TEXT – 9,2 и 5,8% (рис. 12) [17].

Однако авторы исследования подчеркивают, что 3-летняя частота рецидивов (BCFI) у женщин, прервавших адъювантное лечение, напрямую зависела от ряда клинико-морфологических характеристик. Так, 3-летняя частота рецидивов оказалась существенно выше у женщин с носительством мутаций генов BRCA (14,5%), у больных с крупными опухолями >5 см (21%), с N+ статусом (N1 – 12,6%, ≥N2 – 18,7%) и у пациенток, получивших предшествующую химиотерапию только антрациклинами (19%). Минимальная 3-летняя частота рецидивов отмечена у больных HER2+ РМЖ (4,9%), с G1- карциномами (6,4%), а также у больных, получивших ранее адъювантную ЭТ ингибиторами ароматазы на фоне овариальной супрессии (всего 1,2%); рис. 13 [17].

Прогностически значимым оказывается еще и сам факт наступления беременности в течение 18 мес при преры-

вании адъювантной ЭТ, при наличии которой отмечено снижение риска рецидива на 47% по сравнению с ее наступлением; причем независимая прогностическая роль наступления беременности подтверждена при одно- и многофакторном анализе [17].

Акушерские исходы исследования POSITIVE оказались весьма оптимистичны: беременность наступила у 74% женщин; из них у 86% закончилась рождением ребенка. Осложнения у беременных женщин оказались редки (11%), а 96% рожденных детей не имели каких-либо отклонений. Следует отметить, что 76% пациенток в исследовании POSITIVE возобновили стартовую ЭТ в течение 2 лет после ее прерывания. Исключением стали больные с рецидивами (8%) и пациенты, которые на период окончания 2-летнего интервала оставались беременными или кормящими [17].

Таким образом, авторы резюмируют, что первые результаты исследования POSITIVE trial показали, что прерывание адъювантной ЭТ с целью наступления беременности не ухудшают 3-летние результаты лечения пациенток; однако долгосрочные результаты такого подхода станут известны только в 2029 г. [17]. Следует помнить, что подобный алгоритм ведения молодых женщин, желающих родить ребенка, должен быть тщательно взвешенным и строго индивидуальным, необходимо учитывать целый ряд клинико-морфологических факторов для оценки риска рецидива, а также возможность ведения такой пациентки мультидисциплинарной командой, включающей не только онкологов, но и акушеров-гинекологов и специалистов по вспомогательным репродуктивным технологиям. И, конечно же, не только онкологи, но и сами женщины должны быть информированы о потенциальных рисках такого решения.

На конференции в Сан-Антонио показаны весьма интригующие результаты анализа смертности от РМЖ у мужчин за последние 20 лет [18]. Как известно, рак молочной (грудной) железы у мужчин встречается исключительно редко; частота возникновения не превышает 1% от всех случаев диагностики заболевания. При этом мужчины имеют более распространенные стадии, HR+HER2- негативный подтип (>80% всех случаев) и манифестацию болезни в старшей возрастной группе [19]. Отдельных стандартов лечения РМЖ у мужчин не существует ввиду отсутствия крупных рандомизированных исследований в мужской популяции; при планировании лечебной стратегии используется «женский» алгоритм лечения заболевания [19]. На конференции SABCS 2022 представлен крупнейший анализ базы данных SEER с 1990 по 2008 г. с включением 2836 мужчин с РМЖ; доля смертей от РМЖ проанализирована при медиане наблюдения 15,4 года в зависимости от стадии заболевания и статуса лимфоузлов, полученные данные сопоставлены с когортой женщин с РМЖ из базы SEER с аналогичными характеристиками и периодом наблюдения [18]. Так же, как и в женской популяции, риск смерти от РМЖ у мужчин оказался максимальным при III стадии, включая массивное поражение регионарных лимфоузлов (соответствующее статусу N3); рис. 14. При этом основная доля смертей от РМЖ у мужчин приходится не на первую декаду, а спустя более 10 лет после первичного лечения. Для сравнения авторами представлены данные базы SEER, в которой женская популяция с аналогичными неблагоприятными характеристиками РМЖ имела высокий риск рецидивов и смертей в более ранние сроки после первичного лечения (рис. 15) [18, 20, 21].

Каковы бы ни оказались причины подобных различий между женской и мужской популяциями (различная биология опухоли, гендерные факторы или гипотеза «опухолевой спячки»), авторы подчеркивают необходимость исследований по оптимизации адъювантной ЭТ у мужчин с HR+HER2- негативным РМЖ [18].

Завершает TOP-16 самых интересных исследований по лечению раннего РМЖ анализ влияния метилмалоновой кислоты (ММК) на старческую слабость у больных ранним РМЖ [22]. Интерес к изучению роли ММК вырос в последние годы в связи с накоплением данных о ее связи с возрастом и прогрессированием злокачественных новообразований [23, 24]. ММК является компонентом цикла Кребса, проходит превращение с участием витамина В₁₂, в связи с чем ее накопление в сыворотке крови говорит о дефиците данного витамина у пациентов моложе 70 лет. Однако прямая связь высокой концентрации ММК с дефицитом витамина В₁₂ отсутствует у пожи-

лых людей старше 70 лет [23]. При этом показано влияние ММК на репрограммирование транскрипции опухолевых клеток и приобретении ими агрессивного фенотипа, что может объяснять не только рост злокачественных новообразований с увеличением возраста, но и более агрессивное течение и неблагоприятный прогноз онкологических заболеваний, в том числе и РМЖ, у пациентов старшей возрастной группы [24]. На конференции SABCS 2022 представлен анализ влияния ММК на старческую слабость у 163 больных ранним РМЖ в возрасте ≥70 лет (медиана – 76 лет). Проведено перекрестное исследование связи между концентрацией ММК в сыворотке крови и степенью слабости согласно шкале гериатрической оценки G8. Авторы доказали, что концентрация ММК достоверно увеличивается с возрастом и ассоциируется со старческой слабостью ($p=0,0002$). Среди различных компонентов шкалы гериатрической оценки G8 концентрации ММК больше всего коррелировала с потерей массы тела ($rs=-0,18$; $p=0,02$), подвижностью ($rs=-0,23$; $p=0,002$) и полипрагмазией ($rs=-0,22$; $p=0,005$). Поскольку шкала G8 используется как скрининговый метод для отбора пациентов старшей возрастной группы, нуждающихся в комплексном гериатрическом обследовании ввиду вероятности развития осложнений системной противоопухолевой терапии, прямая связь высокой концентрации ММК с аномальными показателями гериатрической оценки может изменить клинические подходы в лечении пациентов старшего возраста. Внедрение теста на определение концентрации ММК в сыворотке крови у больных РМЖ старше 70 лет может стать надежным ориентиром для определения лиц высокого риска развития осложнений противоопухолевой терапии, что позволит оптимизировать лечебный алгоритм, избежать токсичности и возможных фатальных осложнений [22].

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- De Censi A, et al. 10 year results of phase 3 trial of low-dose tamoxifen in noninvasive breast cancer. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Rajan KK, et al. Overall survival following breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy compared with mastectomy for early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis SABCS 2022, Poster discussion session, Abstract #1301021.
- Krug D, et al. Pathologic complete response and breastconserving surgery are associated with improved prognosis in patients with early stage triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. SABCS 2022, Poster discussion session, Abstract #1300796.
- Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(2):135-43. DOI:10.1159/000516114
- Kuemmel S, Heil J, Rueland A, et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 2022;276(5):e553-62. DOI:10.1097/SLA.0000000000004572
- Montagna G, et al. The OPBC-04/EUBREAST-06/OMA Study Oncological Outcomes Following Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) or Targeted Axillary Dissection (TAD) in Breast Cancer Patients Downstaging From Node Positive To Node Negative with Neoadjuvant Chemotherapy. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Boughey JC, et al. Impact of Breast Conservation Therapy on Local Recurrence in Patients with Multiple Ipsilateral Breast Cancer – Results from ACOSOG Z11102 (Alliance). SABCS 2022, Oral Presentation.
- Graeser M, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5887-92. DOI:10.1200/JCO.2008.19.9430
- Yadav S, CARRIERS CONSORTIUM. Population-based Estimates of Contralateral Breast Cancer Risk among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and PALB2. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Tolaney S, Barry W, Guo H, et al. Seven-year (yr) follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). *J Clin Oncol*. 2017;35(15):511. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.511
- Tolaney S, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial (APT) for node-negative human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) breast

- cancer: final 10-year results and correlative analyses. SABCS 2022, Poster #533524.
12. Shao Z, Pang D, Yang H, et al. Final analysis of the phase III PEONY trial: long-term efficacy and safety of neoadjuvant–adjuvant pertuzumab or placebo, plus trastuzumab and docetaxel, in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer. SABCS, 2022.
 13. Gupta S, et al. Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial. SABCS 2022, Oral Presentation.
 14. Johnston SRD, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. SABCS 2022, Oral Presentation.
 15. Chavez-MacGregor M, et al. Results from a phase III randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating adjuvant endocrine therapy +/- 1 year of everolimus in patients with high-risk hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: SWOG S1207. SABCS 2022, Oral Presentation.
 16. Kang I, et al. Patient-reported Cognitive Impairment in women participating in the RxPONDER trial (SWOG S1007) by menopausal status. SABCS 2022, Oral Presentation.
 17. Partridge AH, et al. Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer. Initial Results from the POSITIVE Trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13/Alliance A221405). SABCS 2022, Oral Presentation.
 18. Leone J, et al. Mortality risks over 20 years in men with stage I–III hormone receptor-positive breast cancer. Poster discussion session, Abstract # 534483.
 19. Fox S, Speirs V, Shaaban A. Male breast cancer: an update. *Virchows Arch*. 2022;480(1):85-93. DOI:10.1007/s00428-021-03190-7
 20. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):927-35. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3504
 21. Leone JP, Leone J, Zwenger AO, et al. Prognostic Significance of Tumor Subtypes in Women With Breast Cancer According to Stage: A Population-based Study. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(7):588-95. DOI:10.1097/COC.0000000000000563
 22. Wu Q, et al. Serum methylmalonic acid concentrations at breast cancer diagnosis strongly correlate with frailty: a retrospective cross-sectional study. SABCS 2022, Oral presentation.
 23. Boutin M, Presse N, Martineau T, et al. Mass spectrometry analysis of urinary methylmalonic acid to screen for metabolic vitamin B12 deficiency in older adults. *Bioanalysis*. 2020;12(10):693-705. DOI:10.4155/bio-2020-0106
 24. Gomes A, Ilter D, Low V, et al. Age-induced accumulation of methylmalonic acid promotes tumour progression. *Nature*. 2020;585(7824):283-7. DOI:10.1038/s41586-020-2630-0