



СТАНОВИЩЕ НА СЪВМЕСТНА ОНКОЛОГИЧНА НАЦИОНАЛНА МРЕЖА Февруари 2025

НОВИ КОНЦЕПТИ И ПРЕПОРЪКИ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА от Best of 2024 SABCS® Bulgaria

Въведение

Този документ е официално експертно становище на Съвместна онкологична национална мрежа (СОНМ). Съдържа есенциални резултати и послания от Симпозиум за карцином на гърда в Сан Антонио (SABCS® 2024) и лицензираното представяне на най-доброто от него в България през февруари 2025 г. Цел на становището е да трансформира представените научни изследвания и резултати във вид на констатации и препоръки, които да надградят клиничното мислене и поведение на българските онколози, занимаващи се с карцином на гърда.

1. Туморна биология

- За прогностична оценка при карцином на гърда (КГ) използване на мултигенни сигнатури се предпочита пред изследване на единични гени [A. Gupta. APOBEC3; N. Turner. ZEST Trial, SABCS 2024].
- Интегриране на клинични, геномни и други омикс данни в компютърен модел може да се препоръча с цел подобряване на оценката на риска при КГ [P. Razavi, SABCS 2024].
- За стратификация на риск при КГ може да се обсъжда молекулярно-генетично тестване на допълнителни прогностични (ctDNA) и предиктивни маркери (BRCA 1/2, PTEN, ESR1 и др.) [A. Gupta. APOBEC, SABCS 2024; N. Turner. ZEST Trial, SABCS 2024]
- Засега изследване на мултигенна сигнатура е индицирано единствено при ранен ER+/HER2– КГ в стадий c/pT1-2 и/или N1. Не трябва да се провежда изследване при тройнонегативен карцином на гърда (ТНКГ), HER2+ болест, при метастатично засегнати ≥ 4 аксиларни лимфни възли (АЛВ) или когато резултатът от сигнатурата няма да промени терапевтичното поведение [Hurvitz S, et al. NATALEE trial, SABCS 2024].
- При ранен и метастатичен карцином на гърда (мКГ) молекулярно-генетично изследване за APOBEC3 сигнатури не се препоръчва с цел предикция и засега демонстрира единствено негативна прогностична стойност, корелирайки с по-кратък отговор към ендокринна терапия (ЕТ), анти-HER2 лечение, CDK 4/6 инхибитори и др. [A. Gupta. APOBEC, SABCS 2024]

- При пациенти с мКГ може да се обсъжда серийно геномно тестване (независимо от биологичен профил) с цел идентификация на клонална експанзия на клетки с патогенни мутации в *TP53*, корелираща с по-кратки преживяемост без болест (ПББ), обща преживяемост (ОП) и развитие на вторична резистентност към лечение (анти-HER2, CDK 4/6 инхибитори, ET); засега маркерът не демонстрира предиктивна стойност [P. Razavi, SABCS 2024].

- Определяне на молекулярна резидуална болест (МРБ) след дефинитивно лечение при ранен КГ чрез измерване на *ctDNA* не се препоръчва в рутинната клинична практика за терапевтични решения и има само прогностично значение [S. Loibl, ASCO 2024; N. Turner. ZEST Trial, SABCS 2024].

- При ранен КГ *ctDNA* мониторинг през 2-3 месеца с цел ранно откриване на рецидив може да се обсъжда единствено при тройнонегативен карцином на гърда (ТНКГ) поради добра корелация на позитивност с образни данни за рецидив [N. Turner. ZEST Trial, SABCS 2024].

- При нискорисков ранен ER+/HER2– КГ не се препоръчва *ctDNA* мониторинг с цел ранно откриване на рецидив поради ниски нива на маркера [N. Turner. ZEST Trial, SABCS 2024].

- Изследване на PDL-1 при ранен ТНКГ се обсъжда единствено с прогностична стойност, без значение за клинична предикция [J. O'Shaughnessy. KEYNOTE 522, SABCS 2024].

- При резидуална болест след неoadювантно лечение трябва патоанатомично да се определят резидуален туморен товар (RCB) и тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs) поради прогностична/предиктивна стойност на маркерите [M.V. Dieci, A-BRAVE trial, SABCS 2024].

2. Превенция и поддържащи грижи

- При диагноза за ранен КГ (независимо от биологичен подтип) изходният индекс на телесна маса (ИТМ) демонстрира само прогностична стойност: висок (30-50 kg/m²) срещу нисък (15-24.9 kg/m²). Висок ИТМ корелира с повишен риск от развитие на далечен рецидив и смъртност [EBCTCG BMI, SABCS 2024].

- При пациенти с HER2– КГ в стадий II и III и ИТМ ≥ 27 kg/m² може да се препоръча редукция на тегло чрез структурирани програми и повишаване на физическа активност с цел снижение на нивата на метаболитни и възпалителни биомаркери и намаляване на инсулиновата резистентност, без корелация с честота на онкологичен рецидив [J. Ligibel. BWEL trial, SABCS 2024].

- При пациенти с КГ, провеждащи противотуморно лечение, се препоръчва проследяване на симптоми (PRO) чрез валидирани инструменти с цел подобряване на качество на живот, намаляване на брой хоспитализации и удължаване на ОП [M. Karsten. PRO B trial, SABCS 2024].

- При пациенти, провеждащи високоеметогенна химиотерапия (ХТ) и с рефрактерно гадене трябва да се обсъжда добавяне на *olanzapine* към стандартна антиеметична профилактика (DXM, 5-HT3 и NK1 антагонисти) с цел достоверна редукция на гадене/повръщане и подобряване на качеството на живот [L. Peppone. NCORP trial, SABCS 2024].

3. Образна диагностика

- Препоръчва се обучение и добавяне на изкуствен интелект (AI) към рисковия модел на *Tyer–Cuzick* с цел подобряване на резултатите за чувствителност, детекция при скрининг и за откриване на индивиди с повишен онкологичен риск (чрез проследяване на индивидуален 10-годишен риск) с

оглед обсъждане за риск-редуцираща хирургия или допълнителни персонализирани интервенции (ЕТ и промяна в начина на живот) [M. Eriksson. GS2-10, SABCS 2024].

- Чувствителността на ехографията за оценка на терапевтичен отговор зависи от туморната биология и методът не трябва да се прилага самостоятелно за оценка на аксиларно засягане [S. Hartmann. AXSANA registry trial, SABCS 2024].
- След неoadювантно системно лечение при пациенти с ER+/HER2– КГ за оценка на аксиларно засягане и намерения за деескалация на аксиларна хирургия трябва да се обсъжда добавяне към ехография на магнитно-резонансна томография (МРТ) поради много ниска негативна предиктивна стойност (NPV) (40.8%) на самостоятелна ехография [S. Hartmann. AXSANA registry trial, SABCS 2024].
- След неoadювантно лечение при ТНКГ или HER2+ карцином не се препоръчва оценка на аксиларен статус чрез самостоятелна ехография поради риск (35.8%) от свръхлечение, свързан с ниска позитивна предиктивна стойност (PPV) на метода (23.3%) [S. Hartmann. AXSANA registry trial, SABCS 2024].
- За детекция на пълен клиничен отговор при ER–/HER2+ карциноми след неoadювантно лечение и при липса на достъп до МРТ би могла да се обсъжда самостоятелна ехография поради висока NPV на метода (88.3 %) [S. Hartmann. AXSANA registry trial, SABCS 2024].
- При ранен КГ с изходен стадий cN1 след неoadювантно лечение и планирана консервативна хирургия на ниво гърда (последвана от следоперативно лъчелечение) се препоръчва оценка на терапевтичен отговор с предоперативна МРТ с цел възможно пропускане на аксиларна хирургия [S. Hartmann. AXSANA registry trial, SABCS 2024].
- След неoadювантно лечение най-висок процент на позитивна аксила (46%) се регистрира при ранен ER+/HER2– КГ, поради което се препоръчва изходна и предоперативна оценка чрез МРТ и ехография [J. Boughey. A11202 trial, SABCS 2024].

4. Хирургия

- При пациенти с КГ в стадий cT1-2 cN1 (US + FNA/Core) и клиничен отговор в аксила след неoadювантно лечение не се препоръчва рутинно провеждане на аксиларна лимфна дисекция (АЛД) след сентинелна лимфна биопсия (СЛБ) (покачване на стадий само при 24%) [J. Boughey. A11202 trial, SABCS 2024].
- Провеждане на допълнителна АЛД трябва да се обсъжда при ≥ 4 позитивни сентинелни лимфни възли и урТ3, въпреки че засега липсват данни дали при позитивен сентинелен възел/възли провеждане на АЛД корелира с интервал без далечен рецидив (DRFI) [J. Boughey. A11202 trial, SABCS 2024].
- Хирургично аксиларно стадиране след неoadювантна системна терапия може да бъде пропуснато при пациенти със: ≤ 2 позитивни сентинелни лимфни възли, $<$ урТ3 или невъзможност за дисекция на оптимален брой аксиларни лимфни възли (≥ 6 от ниво I) [J. Boughey. A11202 trial, SABCS 2024].
- При пациенти с ранен КГ без аксиларно засягане (cN0) с планивана консервативна хирургия на гърда и следоперативно лъчелечение може да се обсъжда пропускане на аксиларна хирургия поради сходна 5-годишна ОП в двете групи (96.9 срещу 98.2%) [T. Reimer. INSEMA trial, SABCS 2024].

- Хирургично стадиране чрез СЛБ може да бъде пропуснато при пациенти със: cN0, възраст ≥ 50 години, тумор до 2 cm ($< cT2$) и G 1-2 и ER+/HER2– субтип [T. Reimer. INSEMA trial, SABCS 2024].

- При пациентки с носителство на патогенна gmBRCA 1/2 и развит карцином на гърда в стадий I-III се препоръчва обсъждане на риск-редуциращи оперативни интервенции (радикална мастектомия/RRM и салпинго-овариектомия/RRSO) с цел намаляване на риск от метакхронен карцином [M. Lambertini. GS1-08, SABCS 2024].

- При млади пациенти с карцином на гърда (< 40 години) се препоръчва провеждане на риск-редуцираща хирургия (RRM и RRSO) с цел удължаване на ПБП, ОП и време без развитие на мамарен карцином [M. Lambertini. GS1-08, SABCS 2024].

- При пациенти с КГ в стадий I-III и неoadювантно системно лечение след хирургия се препоръчва оценка на терапевтичен отговор с определяне на резидуална болест (ypN1mi) поради негативна корелация с преживяемост без инвазивна болест (iDFS) и възможна корелация с ОП (независимо от първоначален аксиларен статус) [J. Holtschmidt, SABCS 2024].

- При пациенти с изходно негативна аксила (cN0) и резидуална болест (ypN1mi) се препоръчва обсъждане за ескалация на следоперативно системно лечение [J. Holtschmidt, SABCS 2024].

- При пациенти с ТНКГ или HER2+ КГ с изходен стадий cN0 и с образни критерии за пълен клиничен отговор на ниво гърда може да се обсъжда избягване на аксиларна хирургия [J. Holtschmidt, SABCS 2024].

- При минимална резидуална болест в аксила и проведена СЛБ не се препоръчва рутинно ескалиране към АЛД [J. Holtschmidt, SABCS 2024].

- При пациенти ≥ 70 години с операбилен ER+ КГ трябва да се предпочита провеждане на начална пред отложена хирургия с цел достоверно намаляване на риск от локален рецидив (редукция със 75%), от прогресия, метастазиране и смъртност, при липса на полза за ОП [R. Hills. EBCTCG analysis, SABCS 2024].

5. Лъчелечение

- При пациенти с нискорисков дуктален карцином *in situ* (DCIS) (размер ≤ 2.5 cm, G 1-2, резекционни линии ≥ 3 mm) и проведена органосъхраняваща хирургия без последващо лъчелечение се препоръчва обсъждане за адювантен *tamoxifen* с цел намаляване на риск от ипсилатерален инвазивен рецидив, но без достоверна полза за ипсилатерален рецидивен DCIS или контралатерални събития. При тази популация може да се обсъжда пропускане на лъчелечение и замената му с адювантна ЕТ само като част от споделено взето решение (SDM) [J. Wright, SABCS 2024].

- При пациенти ≥ 40 години с нискорисков ER+, G1-2 DCIS може да се обсъжда избор между проследяване или стандартно поведение (хирургия \pm лъчелечение) със сходни резултати за качество на живот (QoL), нива на тревожност, депресия и страх от онкологична болест и динамика в симптоми при краткосрочно 2-годишно проследяване [A. Partridge. COMET Study, SABCS 2024].

- При пациенти ≥ 70 години с ранен инвазивен ER/PgR $\geq 10\%$ /HER2– КГ и орган-съхраняваща хирургия \pm СЛБ в стадий pT1 pN0 (или cN0), Ki67 $\leq 20\%$ би могло да се обсъжда провеждане на самостоятелно лъчелечение или самостоятелна ЕТ. Самостоятелно лъчелечение би могло да се предпочита пред самостоятелна ЕТ поради по-ниска токсичност и запазване на добър

здравен статус (при проследяване до 24 месеца) [I. Meattini. EUROPA trial, SABCS 2024].

- При ранен инвазивен КГ с междинен риск в стадии pT1 pN1, pT2 pN1, pT3 pN0 или pT2 pN0, с проведена мастектомия и с възможност за оптимална системна терапия (ХТ, ЕТ, таргетна терапия/ТТ) може да се обсъжда пропускане на следоперативно лъчелечение на гръдна стена при следните критерии: 1-3 позитивни АЛВ (pN1); pN0 с други рискови фактори като G3 и/или LVI (липса на полза за 10-годишната ОП и преживяемост без метастази, при минимална редукция на честота на локални рецидиви с < 2%) [I. Kunkler. SUPREMO trial, SABCS 2024].

- При пациенти с КГ, провели ултрахипофракционирано следоперативно лъчелечение, може да се обсъжда провеждане на ултрахипофракционирано свръхдозирание (1 x 6 Gy) вместо стандартно последователно нормофракционирано свръхдозирание (5 x 2 Gy) поради сходни едногодишни козметични резултати и съпоставима токсичност [R. Oulkadi. ULTIMO Trial, SABCS 2024].

6. Медицинска онкология

6.1. ER+/HER2– неметастатичен карцином

- При ранен ER+/HER2– КГ трябва да се провежда молекулярно-генетично тестване от кръв с цел откриване на носителство на патогенна gmBRCA 1/2 [M. Oliveira, SOLTI VALENTINE trial, SABCS 2024].

- При пациенти с носителство на патогенна gmBRCA 1/2 трябва да се обсъжда добавяне към адювантната ЕТ на 12-месечно приложение на *olaparib* с цел достоверно подобряване на преживяемост без инвазивна болест (IDFS), преживяемост без далечна болест (DDFS), ОП и честота на метакронни карциноми [J. Garber. OlympiA trial, SABCS 2024].

- При пациенти с операбилен високорисков ER+/HER2– КГ (Ki67 \geq 20% и/или висок риск, определен чрез мултигенна сигнатура) в стадии II и III, неоадювантно лечение с *patritumab deruxtecan* (HER3-DXd) \pm *letrozole*, сравнено с ХТ (Е/АС-Т), демонстрира съпоставими нива на пълен патологичен отговор (pCR), честота на обективен отговор (ЧОО) и специфичен профил на безопасност (без пневмонит); засега липсва препоръка за клинична практика. [M. Oliveira, SOLTI VALENTINE trial, SABCS 2024].

- За стратификация на риск при пациенти с ER+/HER2– КГ без аксиларно засягане (pN0) или pN1 може да се добави провеждане на мултигенна сигнатура с цел преценка за полза от адювантна ХТ [A. Gupta. APOBEC, SABCS 2024; N. Turner. ZEST Trial, SABCS 2024].

- За стратификация на риск при пациенти с ER+/HER2– КГ може да се обсъждат допълнителни прогностични (*ctDNA*) и предиктивни маркери – APOBEC, gmBRCA 1/2, PTEN и др. [A. Gupta. APOBEC, SABCS 2024; N. Turner. ZEST Trial, SABCS 2024].

- При пациенти с ER+/HER2– КТ > 2 cm (включително и при липса на аксиларно засягане) и установяване на висок геномен риск чрез мултигенна сигнатура (TailorX RS \geq 26) трябва да се провежда антрациклин-съдържаща адювантна химиотерапия с цел удължаване на 5-годишната ПББ (96.1% срещу 91.0%, HR 0.32, $p = 0.009$) и тенденция за подобряване на ОП. [N. Chen, SABCS 2024].

- При пациенти с високорисков ER+/HER2– КГ (стадий IIB-III и IIA с висок риск, дефиниран с G3, Ki67 \geq 20% или висок геномен риск от мултигенна сигнатура) трябва да се обсъжда добавяне към адювантна ЕТ с нестероиден

ароматазен инхибитор (HCAI) (\pm *goserelin*) на 3-годишно приложение на *ribociclib* 400 mg дневно [Hurvitz S, et al. NATALEE trial, SABCS 2024].

- При решение за адювантно лечение с *ribociclib* и необходимост от редукция на доза поради токсичност (най-често в първите 3 месеца) не се препоръчва спиране на адювантната ЕТ [Hurvitz S, et al. NATALEE trial, SABCS 2024].

6.2. Тройнонегативен неметастатичен карцином

- При пациенти с ранен високорисков ТНКГ трябва да се обмисля серийно тестване на *ctDNA* с цел ранно откриване на рецидив [J. Garber. OlympiA trial, SABCS 2024].

- При всеки пациент с високорисков ТНКГ трябва да се провежда молекулярно-генетично изследване на кръв за търсене на патогенни *gmBRCA* 1/2 и обсъждане на 12-месечно адювантно лечение с *olaparib* с цел сигнификантно подобрене на IDFS, DDFS, ОП и честота на метакронни карциноми, без данни за риск от токсичност, включително и от миелодиспластичен синдром (MDS) или остра миелогенна левкемия (AML) [J. Garber. OlympiA trial, SABCS 2024].

- За стратификация на риск при ТНКГ могат да се обсъждат допълнителни прогностични (*ctDNA*) и предиктивни маркери – APOBEC, *gmBRCA* 1/2; при установяване на *gmBRCA* 1/2 и молекулярна резидуална болест (МРБ+) би могло да се обсъжда добавяне на *niraparib* преди образна прогресия с цел удължаване на ПБП [A. Gupta. APOBEC, SABCS 2024; N. Turner. ZEST Trial, SABCS 2024].

- При ТНКГ в стадий cT1c cN1-3 или cT2-4 N0-3 се препоръчва обсъждане на начално системно лечение преди хирургия с добавяне към предоперативна ХТ на PD-1 имуноен чекпойнт инхибитор (*camrelizumab*, *pembrolizumab*) с цел достоверно подобрене на честота на pCR и овладяем профил на безопасност [ZM Shao. CamRelief trial, SABCS 2024].

- При решение за провеждане на неoadювантна ХТ в комбинация с PD-1 имуноен чекпойнт инхибитор може да се обсъжда провеждане на ескалация на плътността на цялата ХТ (ddEC, *paclitaxel/carboplatin* q1w) [J. O'Shaughnessy. KEYNOTE 522, SABCS 2024].

- За определяне на оптимално постнеoadювантно лечение след хирургия при начално лечение с неoadювантна ХТ, комбинирана с PD-1 имуноен чекпойнт инхибитор, трябва да бъдат изследвани предиктивни биомаркери (*gmBRCA* 1/2) [J. O'Shaughnessy. KEYNOTE 522, SABCS 2024; J. Garber. OlympiA trial, SABCS 2024].

- При неметастатичен ТНКГ и носителство на патогенна *gmBRCA* 1/2 трябва да се обсъжда постнеoadювантна монотерапия с *olaparib*, *pembrolizumab* или комбинация от двата медикамента [J. O'Shaughnessy. KEYNOTE 522, SABCS 2024; J. Garber. OlympiA trial, SABCS 2024].

- При неметастатичен ТНКГ и липса на патогенна *gmBRCA* 1/2 като постнеoadювантно лечение трябва да се обсъжда адювантно приложение на 9 x *pembrolizumab* 200 mg самостоятелно или в комбинация с *capecitabine* [J. O'Shaughnessy, KEYNOTE 522, SABCS 2024; J. Garber. OlympiA trial, SABCS 2024].

- При изходно локорегионално авансирал ТНКГ и начално хирургично лечение в стадий pT2 pN1, pT3-4, pN2-3, както и при пациенти с проведена неoadювантна ХТ (без PD-1 имуноен чекпойнт инхибитор), независимо от стадий на болестта, се препоръчва обсъждане за добавяне на *avelumab* с цел

подобряване на ПББ, честота на локални и далечни рецидиви и ОП [M.V. Dieci. A-BRAVE trial, SABCS 2024].

6.3. HER2+ неметастатичен карцином

- При пациенти с ER+/HER2+ (копозитивен) КГ в стадий cT > 2 cm и/или cN0-3 би могло да се обсъжда добавяне на *trastuzumab* към ХТ плюс двойна анти-HER2 блокада с *trastuzumab/pertuzumab* с цел подобряване на честота на pCR [H. McArthur. NeoHIP trial, SABCS 2024].

6.4. HR+/HER2-неамплифициран метастатичен карцином

- При пациенти с рецидив в хода на адювантно ендокринно лечение ± CDK 4/6 инхибитор, както и до 12 месеца след приключването му, може да се обсъжда провеждане на молекулярно-генетично изследване за търсене на *mESR1* [K. Jhaveri. EMBER-3 trial, SABCS 2024].

- При установяване на *mESR1* може да се обсъжда втора или последваща линия с *imlunestrant* като монотерапия или в комбинация с *abemaciclib* с цел подобряване ПБП и с доказана безопасност [K. Jhaveri. EMBER-3 trial, SABCS 2024].

- За първа линия лечение при пациенти с *mPIK3CA* може да се обсъжда добавяне на *inavolisib* (9 mg) към *palbociclib* + *fulvestrant* с цел подобряване на ПБП и ОП. В хода на лечение с *inavolisib* трябва да се проследяват резултати, докладвани от пациента (PRO), с цел ранно откриване и контрол на диария, гадене, повръщане, умора, стоматит и обрив [S. Wedam. INAVO 120 trial, SABCS 2024].

- При пациенти с високорискова метастатична ER+/HER2– болест с индикации за монокимioterapia трябва да се обсъжда провеждане на първа линия *palbociclib* + ЕТ с цел подобряване на ПБП (разлика 11.1 месеца: 18.7 срещу 7.8 месеца; HR 0.45, $p < 0.001$), преживяемост до загуба на ефект от лечение (TTF) (разлика 11.1 месеца: 17.2 срещу 6.1 месеца; HR 0.46, $p < 0.001$) и числово удължаване на ОП (разлика 9.3 месеца: 46.1 срещу 36.8 месеца) [S. Loibl. PADMA trial, SABCS 2024].

- При пациенти с ER+ мКГ с ниска (HER2 IHC 1+ или IHC 2+/ISH–) или ултра ниска експресия на HER2 (IHC 1+ или IHC 2+/ISH–) след поне една линия ендокринно-базирана терапия (включително при бързо прогресираща симптоматична болест) трябва да се обсъжда приложение на *trastuzumab deruxtecan* (T-DXd) с цел удължаване на ПБП и ПБП2 [A. Bardia. DESTINY-Breast 06 trial, SABCS 2024].

6.5. HR+/HER2+ метастатичен карцином

- При пациенти с ER+/HER2+ (копозитивен) метастатичен КГ към поддържаща двойна анти-HER2 блокада и ЕТ (след начална първа линия ХТ и анти-HER2 лечение) се препоръчва добавяне на *palbociclib* с цел удължаване на ПБП (15.2 месеца: 29.1 срещу 44.3 месеца, HR 0.74, $p < 0.0074$), ЧОО и редукция на риск от вторична резистентност към анти-HER2 лечение [O. Metzger. PATINA trial, SABCS 2024].

Експертен борд: доц. д-р Ася Консулова, д-р Вълкан Иванов, д-р Доротея Иванова, д-р Димо Манов, д-р Петя Баликова, проф. д-р Савелина Поповска, д-р Любомир Балабански, д-р Виктор Йорданов, доц. д-р Желязко Арабаджиев, доц. д-р Димитър Калев