

Неoadъювантное лечение рака молочной железы

В.Ф. Семиглазов¹, В.В. Семиглазов², Р.М. Палтуев³, Г.А. Дашян¹,
Т.Ю. Семиглазова¹, П.В. Криворотко¹, А.В. Комяхов², Ж.В. Брянцева⁴,
К.С. Николаев¹, Д.Е. Щедрин¹, А.М. Ермоченкова¹

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России;

³Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», Санкт-Петербург;

⁴ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контакты: Владимир Федорович Семиглазов vsemiglazov@mail.ru

Клинические испытания показали, что состояние женщин, у которых достигнут полный патоморфологический регресс опухоли (pCR), характеризуется существенным улучшением показателей выживаемости по сравнению с теми, у кого он не достигнут в столь выраженной степени. Достижение pCR как промежуточного маркера улучшения выживаемости наблюдается в основном у женщин с агрессивными подтипами рака молочной железы (РМЖ): трижды негативным и HER-2-позитивным. У пациенток с HER-2-позитивным РМЖ добавление трастузумаба к неoadъювантной химиотерапии удваивает частоту pCR и коррелирует с повышением показателя выживаемости. Проведенные клинические испытания установили, что у больных с высокой экспрессией рецепторов стероидных гормонов наиболее подходящим лечением является неoadъювантная эндокринотерапия. Исследуется возможность ее применения в комбинации с таргетной (анти-HER) терапией при коэкспрессии эстрогена и HER-2. Неoadъювантная терапия при подходящих стадиях РМЖ позволяет ускорить оценку новых лекарственных средств с помощью идентификации предикативных (предсказывающих) биологических маркеров ответа (в частности, показателя pCR). Хотя стандартная неoadъювантная терапия приносит явную пользу пациенткам с pCR, остальные больные с так называемым резидуальным заболеванием находятся в зоне высокого риска рецидива.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная терапия

Neoadjuvant treatment for breast cancer

V.F. Semiglazov¹, V.V. Semiglazov², R.M. Paltuev³, G.A. Dashyan¹, T.Yu. Semiglazova¹, P.V. Krivorotko¹,
A.V. Komyakhov², Zh.V. Bryantseva⁴, K.S. Nikolaev¹, D.Ye. Shchedrin¹, A.M. Yermochenkova¹

¹N.N. Petrov Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;

³Railway Clinical Hospital, Russian Railways, Saint Petersburg;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

Clinical trials have shown that the status of the women achieving complete pathomorphological regression (CPR) of a tumor is characterized by significantly improved survival as compared to that of those who have not to an equal degree. The achievement of CPR as an intermediate marker for improved survival is chiefly observed in women with aggressive subtypes of breast cancer (BC): triple-negative and HER-2-positive. In patients with the latter subtype, addition of trastuzumab to neoadjuvant chemotherapy doubles the rate of CPR and correlates with higher survival rates. The performed clinical trials have established that neoadjuvant endocrine therapy is the most suitable treatment for patients with steroid hormone receptor overexpression. Whether it may be used in combination with targeted (anti-HER-2) therapy for estrogen and HER-2 coexpression is being investigated. Neoadjuvant therapy for suitable BC stages can accelerate the assessment of novel medications through identification of predictive biological markers for response (CPR in particular). Although standard neoadjuvant therapy gives an obvious benefit to patients with CPR, other patients with the so-called residual disease are at high recurrence risk.

Key words: breast cancer, neoadjuvant therapy

Предоперационная (неoadъювантная) терапия, использовавшаяся первоначально при местно-распространенном раке молочной железы (РМЖ), все чаще применяется у больных с операбельным заболеванием, но с относительно более крупными опухолями. Уменьшая размеры первичной опухоли, предоперационная терапия позволяет все чаще выполнять органосохраняющие операции [1–4]. Неoadъювантное лечение обеспечивает также возможность получить информа-

цию о биологии РМЖ и ускорить оценку новых видов терапии.

Клиническое обоснование неoadъювантной терапии

Еще в исследованиях 1980-х годов было продемонстрировано, что в тех случаях, когда удалось достичь полного патоморфологического регресса (pCR) после неoadъювантной химиотерапии (НХТ), наблюдалось существенное улучшение отдаленных резуль-

татов по сравнению с историческим контролем [5, 6]. Использование НХТ было оценено в проекте NSABP В-18, в котором около 1500 женщин с операбельным РМЖ были рандомизированы на получение 4 циклов химиотерапии (ХТ) по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 нед) до или после хирургического вмешательства [5–8]; pCR был зарегистрирован у 13 % пациенток, у которых впоследствии наблюдалось существенное улучшение исхода заболевания по сравнению с более крупной по числу группой больных, не достигших pCR (показатели безрецидивной выживаемости (БРВ): HR = 0,47; $p < 0,0001$; общей выживаемости (ОВ): HR = 0,32; $p < 0,0001$) [7, 9].

Лимфатические узлы (ЛУ) без метастазов (pN0) идентифицированы у 58 % пациенток, получавших неoadъювантную терапию, в сравнении с 42 % женщин, подвергавшихся изначально хирургическому вмешательству ($p < 0,0001$). Более высокая частота органосохраняющей хирургии наблюдалась у пациенток, получавших неoadъювантную терапию (68 % против 60 % соответственно, $p < 0,001$). Не наблюдалось статистически достоверных отличий показателей БРВ (HR = 0,93; $p = 0,27$) и ОВ (HR = 0,99; $p = 0,90$) между двумя группами. Это испытание продемонстрировало, что НХТ безопасна при операбельном РМЖ и достижение pCR ассоциируется с благоприятным исходом.

Патоморфологический ответ как суррогатный маркер для клинического исхода

В проекте NSABP В-27 было оценено включение доцетаксела в НХТ [4, 10]. Женщины с операбельным РМЖ рандомизировались на получение НХТ по схеме АС с последующей операцией; неoadъювантной терапии по схеме АС × 4 с последующими 4 курсами предоперационного доцетаксела и операцией; или предоперационной ХТ по схеме АС с последующей операцией и 4 курсами послеоперационной терапии доцетакселом.

Добавление в предоперационном лечении к схеме АС × 4 доцетаксела увеличило частоту pCR с 13 до 26 % ($p < 0,001$) и пропорцию женщин с pN0 с 51 до 58 % ($p < 0,001$). Несмотря на то что группа женщин, достигших pCR, характеризовалась более благоприятным исходом (БРВ: HR = 0,49; $p < 0,0001$; ОВ: HR = 0,36; $p < 0,0001$), не было отмечено достоверных отличий БРВ и ОВ между тремя рандомизированными группами больных ($p = 0,76$).

Недавно Международная рабочая группа ST-NeOBC в сотрудничестве с Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) провели крупный метаанализ 12 993 леченых пациенток, рандомизированных в 12 испытаниях НХТ с длительным периодом наблюдения для оценки БРВ и ОВ [8]. Вновь было продемонстри-

ровано улучшение отдельных результатов у больных с pCR в сравнении с остальными (без pCR) (бессобытийная выживаемость (БСВ): HR = 0,48; $p < 0,001$; ОВ: HR = 0,36; $p < 0,001$). Более того, размах (величина) ассоциации между pCR и БСВ был больше у больных с агрессивными подтипами РМЖ (с HR+/HER-2-, HR = 0,49, $p < 0,001$, у больных с коэкспрессией HR+/HER-2+, HR = 0,58, $p = 0,001$ против HR-/HER-2+, HR = 0,25, $p < 0,001$ и HR-/HER-2-, HR = 0,24, $p < 0,001$).

Однако не была установлена корреляция улучшения отдельных исходов заболевания с увеличением показателей pCR. Авторы предположили, что это, возможно, связано с относительно низкими показателями pCR в ранних клинических испытаниях гетерогенности включенной популяции больных и отсутствием таргетной терапии у большинства пациенток [8].

Немецкая группа по РМЖ (GBG-AGO-B) провела анализ 7 рандомизированных клинических испытаний НХТ, включавших 21 193 больных, с целью определить, предсказывает ли pCR улучшение отдаленных результатов лечения при различных подтипах РМЖ. Рецепторы эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER-2 и гистологическая степень злокачественности, определяемые локальными патологиями, были использованы для классификации больных по подтипам РМЖ в соответствии с клинико-патоморфологическими критериями, недавно рекомендованными панелью экспертов Санкт-Галлена (2011–2013 гг.), но вместо Ki-67 учитывалась степень злокачественности [11].

При люминальном подтипе В (HER-2-) III степени злокачественности, ER-/HER-2+ и трижды негативном раке pCR ассоциировался с улучшением исходов. Однако при люминальном А и люминальном В/HER-2+ раке не было отмечено корреляции. Это свидетельствует о том, что включение пациентов низкого риска может иметь существенный неблагоприятный дилуционный (разбавляющий) эффект на способность продемонстрировать улучшение исходов среди женщин с высокопролиферирующими опухолями с pCR.

Анализ испытания I-SP4 показал схожие результаты в подгруппах низкого риска (ER+, I–II степень злокачественности), которые имели низкую частоту pCR, но благоприятные исходы независимо от степени ответа [12].

Гипотеза об отсутствии корреляции между показателями pCR и отдаленным исходом, если включить больных низкого риска, подтверждается также исследованием NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) [13]. В этом исследовании 235 женщин с HER-2+ местно-распространенным или воспалительным РМЖ получали НХТ с трастузумабом или без него. У женщин, получавших ХТ и трастузумаб, pCR достиг 38 %, только ХТ – 19 %. Удвоение pCR в этой более гомогенной популяции

с высокими показателями пролиферации коррелировало с улучшением 3-летней БСВ (71 % против 56 %; HR = 0,59; $p = 0,013$). В целом эти данные поддерживают точку зрения о том, что pCR является важным краткосрочным суррогатным тестом исхода при более агрессивных опухолях и трижды негативном РМЖ и обеспечивает надежную платформу для тестирования новых препаратов, нацеленных на высокопролиферативные опухоли.

Планирование местно-региональной терапии после неoadъювантной химиотерапии

Ответ на НХТ позволяет выполнить менее калечащую операцию на молочной железе и может принести сходную пользу в отношении объема подмышечной диссекции (с помощью выполнения биопсии сигнальных ЛУ). Кроме того, уменьшается необходимость и размах послеоперационной лучевой терапии у пациенток, достигших pCR. Улучшение состояния подмышечной области после адъювантной ХТ продемонстрирована в нескольких исследованиях, оценивавших прогностическое значение статуса ЛУ после НХТ. Исторически определение pCR варьирует в различных исследованиях от наиболее строгих — ypT0ypN0 (отсутствие DCIS и инвазивного рака в молочной железе и подмышечных ЛУ), а также ypT0/isypN0 (отсутствие инвазивного рака в молочной железе и подмышечных ЛУ; DCIS разрешается) до наиболее либерального — ypT0/is (отсутствие инвазивного рака только в молочной железе, безотносительно DCIS и состояния ЛУ). Совместный анализ 7 рандомизированных неoadъювантных испытаний, проведенных GBG и AGO, выявил, что пациентки без инвазивного рака и DCIS с негативными ЛУ (ypT0ypN0) имеют достоверно более высокую БРВ, чем группа с DCIS или резидуальными позитивными ЛУ [11]. Пропорциональные риски для БРВ при сравнении пациенток с pCR или без pCR оказались наименьшими, когда этот показатель определялся как отсутствие резидуального инвазивного рака и рака *in situ* (HR = 0,446), и постепенно увеличивались, когда имелся резидуальный рак *in situ* (HR = 0,523). Однако метаанализ рабочей группы FDA, включавший и немецкие исследования, не продемонстрировал отличий показателя HR в отношении как рецидива заболевания, так и смертности от РМЖ безотносительно наличия или отсутствия DCIS в молочной железе [8].

Кроме того, данные анализа FDA свидетельствуют о том, что непораженные ЛУ прогностически значимы и поэтому необходима точная оценка резидуальных (метастатических) ЛУ. Дополнительное преимущество перевода подмышечных ЛУ в категорию pN0 с помощью НХТ заключается в потенциальном уменьшении послеоперационной болезненности и поздних лимфатических отеков при проведении сигнальной биопсии.

Однако это преимущество зависит от точности биопсии сигнальных ЛУ после НХТ. Несколько ретроспективных и проспективных мультицентровых испытаний, а также их метаанализ показали, что биопсия сигнальных ЛУ после НХТ характеризуется более низкими показателями идентификации, но схожими ложноотрицательными показателями, как и их биопсия до НХТ (около 10 %) [14–16].

Необходимо отметить, что подходящие данные по выполнению биопсии сигнальных ЛУ после НХТ применимы только к пациенткам с формально операбельным РМЖ (T2–3N0–1) и не могут быть экстраполированы на больных с местно-распространенным заболеванием (T4N2). Особая осторожность требуется и пациенткам с подтвержденными морфологически метастатическими ЛУ до НХТ. Два проспективных испытания, представленных в 2012 г. в Сан-Антонио, продемонстрировали показатели ложноотрицательных заключений (12,6 и 14,2 % соответственно), немного более высокие, чем при исследовании *up front* [17, 18]. Более того, число удаляемых сигнальных ЛУ обратно коррелирует с ложнонегативными показателями заключений, и эти данные свидетельствуют о том, что удаление по крайней мере двух сигнальных ЛУ является важным для поддержания точности их биопсии после НХТ.

После НХТ pCR как бы идентифицирует группу пациенток с более низким риском местно-регионарного рецидивирования, возможно, не нуждающихся в облучении грудной стенки и регионарной зоны ЛУ. Испытания NSABP B-18 и B-27 представляют важные данные, касающиеся этого вопроса. В обоих испытаниях не проводилось облучение регионарных зон как после мастэктомии, так и после органосохраняющей операции. Недавно опубликованы данные комбинированного анализа обоих испытаний [19]. Десятилетняя кумулятивная частота местно-регионарных рецидивов составляла 12,3 % после мастэктомии (8,9 % местных и 3,4 % регионарных) и 10,3 % после органосохраняющих операций и лучевой терапии только на молочную железу (8,1 % местных и 2,2 % регионарных).

Независимыми предсказывающими признаками местно-регионального рецидива у больных, подвергавшихся органосохраняющим операциям, оказались возраст, клинический статус ЛУ до ХТ и патоморфологический статус первичной опухоли и ЛУ в ответ на ХТ. У больных, подвергавшихся радикальной мастэктомии, независимыми предсказывающими признаками местно-регионального рецидива оказались клинический размер опухоли до НХТ, клинический статус ЛУ до НХТ, патоморфологический статус первичной опухоли и ЛУ в ответ на ХТ. С использованием этих независимых предсказывающих признаков может быть определен риск местно-регионарного рецидива с боль-

шей точностью и, соответственно, могут быть индивидуализированы показания к послеоперационной лучевой терапии.

С учетом этих данных инициированы проспективные рандомизированные испытания III фазы (NSABP B-51 и RTOG 1304) с целью обосновать индивидуальный подход к использованию лучевой терапии у больных с морфологически доказанными метастатическими ЛУ до НХТ, но с отсутствием метастазов в ЛУ после ХТ. Альтернативно, у больных с наличием документированного поражения подмышечных ЛУ до НХТ и наличием метастазов в них при биопсии сигнальных ЛУ после НХТ проводится испытание III фазы (AO 11202), рандомизирующее пациенток на выполнение полной подмышечной диссекции плюс регионарной лучевой терапии в сравнении с одной лучевой терапией [20].

Разработка новых препаратов в условиях неоадьювантной терапии

Режимы последовательной таксан- и антрацилин-содержащей (ТАС) терапии становятся стандартом НХТ больных РМЖ II–III стадий, являющихся в принципе кандидатами для ХТ. В эти режимы включается трастузумаб при заболевании HER-2+. Эти режимы приводят к pCR у 20–50 % пациенток с подтипами РМЖ, ассоциированными с высокими пролиферативными показателями. Несмотря на то что применяющиеся стандарты терапии приносят существенную пользу больным с pCR, пациентки с резидуальным заболеванием имеют значительный риск рецидива. Так, у большинства больных с HER-2+ и трижды негативным РМЖ, не достигших pCR, развиваются отдаленные метастазы в ближайшие 3 года после терапии [12]. Попытки увеличить показатель pCR с помощью дополнительных стандартных химиотерапевтических препаратов оказались безуспешными [21]. Поэтому необходимы дальнейшие усилия с целью улучшить показатели pCR, а также разработка альтернативных видов терапии женщин с резидуальным заболеванием после стандартной НХТ.

Растущее понимание биологической гетерогенности РМЖ с помощью новейших технологий генного секвенирования позволило идентифицировать большое число потенциальных мишеней для новых, более селективных лекарственных препаратов (так называемая таргетная терапия). Токсичность многих из этих агентов оказалась менее проблематичной по сравнению с неселективными препаратами, а комбинации их с ХТ оказались перспективными. Неоадьювантное применение позволяет ускорить оценку этих агентов и идентифицировать предсказывающие биомаркеры ответа (т. е. чувствительность к новой терапии), а также понять механизмы резистентности к лечению. Другие исследовательские направления, включая имму-

нотерапию и комPLEMENTАРНЫЕ подходы к НХТ, уже начаты или планируются в ближайшее время [20].

Скрининговые испытания

Неоадьювантное лечение дает возможность для скрининга новых препаратов в комбинации с ХТ. Одновременное выполнение серийной биопсии позволяет понять биологию ответа на лечение и резистентность к нему, а также разработать ранние предикторы ответа на терапию. Испытание I-SPY-trial 2 является прототипом в этой важной фазе разработки новых средств [22]. Этот амбициозный мультицентровой рандомизированный проект II фазы, выполняемый академическими онкологическими центрами США, основан на применении стандартных режимов еженедельного паклитаксела в течение 12 нед с последующими 4 циклами АС. Трастузумаб назначается вместе с паклитакселом при опухолях HER-2+ в контрольной группе и в нескольких лечебных группах. Потенциальным кандидатом для выполнения биопсии при скрининге является 70-генный MammaPrint (MP) одновременно с оценкой ER, PR, HER-2. Женщины с низким риском шкалы MP и ER+HER-2-негативным РМЖ исключаются из исследования. Несколько препаратов (до 8) находятся под наблюдением исследователей в любой временной точке с учетом результатов молекулярного профилирования. Первичные цели исследования:

1) определить, увеличивается ли вероятность pCR от добавления экспериментального агента к стандартной НХТ при каждой биомаркерной сигнатуре, установленной в начале исследования;

2) определить для каждого экспериментального агента предсказывающую вероятность успеха в последующей III фазе в зависимости от биомаркерной сигнатуры.

Биопсия для фармакодинамических маркеров проводится после 3 нед терапии, и серия диагностических изображений опухоли выполняется на протяжении испытания с использованием динамической магнитно-резонансной томографии, усиливающей контраст. Хотя исследование II-SPY пока не представит окончательной информации о новых изучаемых агентах, все же они будут быстро идентифицированы и передвинуты в III фазу испытаний с большей вероятностью возможного успеха.

Неоадьювантные испытания с оценкой безрецидивной и общей выживаемости

В прогностически благоприятных ситуациях регуляторные организации продолжают требовать проведения испытаний, демонстрирующих улучшение БРВ и ОВ, для одобрения новых препаратов. FDA выпустило в мае 2012 г. рекомендации, указывающие на допустимость ускоренного одобрения новых препара-

тов, и предложило рассматривать pCR в качестве основной цели при НХТ раннего РМЖ с высоким риском рецидива. Подтверждение клинической пользы, выражающееся улучшением показателей БРВ или ОВ, все же требуется [23].

Клинические испытания при резидуальном раке молочной железы после неoadъювантной химиотерапии

Учитывая низкий риск рецидива заболевания у больных, достигших pCR после НХТ, едва ли целесообразно исследовать у них какие-то новые агенты в противовес стандартной адъювантной терапии. Наоборот, у больных с наличием или высоким риском резидуального заболевания на стандартных режимах неoadъювантного лечения оправдан альтернативный подход изучения новых препаратов в адъювантном периоде лечения.

NSABP, GBG и другие исследовательские группы сотрудничают в глобальном испытании KATHERINE NCT 01772474, оценивающем T-DM1 как альтернативу адъювантному применению трастузумаба у женщин с резидуальным заболеванием после НХТ в комбинации с анти-HER-2-терапией трастузумабом. Больные HER-2-позитивным РМЖ с резидуальным заболеванием после НХТ в комбинации с трастузумабом характеризуются относительно невысокими показателями 3-летней выживаемости (около 60 %), поэтому являются подходящими кандидатами для оценки многообещающих новых терапевтических агентов, таких как T-DM1 [24]. Если это испытание будет успешным, подтвердится новый подход к разработке лекарственных средств.

Два инновационных испытания, также адресованные проблеме резидуального заболевания, проводятся у больных трижды негативным РМЖ. Онкологическая группа Hoosier в настоящее время оценивает пользу применения цисплатина (в комбинации с ингибитором PARP) у больных трижды негативным или ER+/BRCA-мутантным РМЖ, имеющих резидуальную опухоль в молочной железе после НХТ на основе антрациклинов или таксанов [25]. Главная цель этого испытания – оценка 2-летней БРВ. Испытание ABCDE (Adjuvant Bevacizumab, Metronomic Chemotherapy, Diet and Exercise), проводимое в рамках консорциума TBCRC (Translational Breast Cancer Research Consortium), включает больных трижды негативным или ER+ РМЖ IВ–III стадий, получавших антрациклины или таксан-содержащую НХТ и имеющих резидуальную опухоль, выявленную при хирургическом вмешательстве [26]. В соответствии с дизайном этого исследования (типа 2 × 2), пациентки изначально рандомизируются в группу «Наблюдение» (стандартное лечение, включая эндокринотерапию) или в группу «Терапия» (бевацизумаб с метрономной ХТ в течение 6 мес с последующей перемежающейся дополнитель-

ной терапией бевацизумабом в течение 18 мес). Пациентки дополнительно рандомизируются в 1 из 2 интервенционных групп «стиля жизни»: «диета» или «диета плюс упражнения».

Испытания неoadъювантной эндокринотерапии

Исследования мультигенных экспрессионных профилей для предсказания чувствительности опухоли к специфическим терапевтическим агентам представляются важными, однако пока не установлен профиль, определяющий особую пользу применения каких-то специфических агентов [27]. Вместе с тем разработанная шкала риска Oncotype DX, основанная на оценивающем алгоритме уровней экспрессии 16 генов, относящихся к РМЖ, и 5 референсных генов, позволяет надежно идентифицировать большую подгруппу больных ранним ER+ РМЖ, имеющих низкий риск рецидива заболевания на одной эндокринотерапии [28]. Истинная польза такой оценки у больных ER+ РМЖ будет лучше определена в рамках исследования TAILORx, в котором уже закончен набор пациентов и продолжается наблюдение за ними [29].

Северо-западная онкологическая группа приступила к исследованию Rx SPONDER с целью определить пригодность шкалы риска в оценке пользы ХТ у женщин с ER+ РМЖ с метастатическими ЛУ (pN+) (NS-NIH) [30]. Исследования, оценивающие шкалу риска рецидива, показали, что многие женщины с ранним ER+ РМЖ получали минимальную или вообще не получали никакой пользы от добавления ХТ к эндокринотерапии. Поэтому неудивительно, что показатели pCR на НХТ чрезвычайно низкие у этой популяции, а исход заболевания (т. е. отдаленные результаты) никак не ассоциируется у них с достижением pCR. Принимая во внимание эти сведения, неoadъювантное применение представляется идеальным для оценки различных видов эндокринотерапии, в том числе в комбинации с новыми видами таргетной терапии у подходящей популяции пациентов [31].

М. J. Ellis et al. в 2008 г. провели рандомизированные исследования II фазы неoadъювантной эндокринотерапии тамоксифеном против летрозолола в течение 4 мес и оценили постлечебные патоморфологические особенности опухоли, создав прогностический индекс PEPI (a response-based preoperative endocrine prognostic index). Индекс PEPI может определять группу женщин, нуждающихся только в эндокринотерапии [31].

Индекс PEPI был проверен на независимой когорте пациенток из другого исследования неoadъювантной гормонотерапии – испытания IMPACT [32]. Авторы пришли к выводу, что пациентки со стадией pT1 или pT0 после неoadъювантной эндокринотерапии и низким риском по профилю биомаркера (PEPI

score 0) в хирургическом препарате, характеризуются крайне низким риском рецидива и поэтому едва ли имеют пользу от адъювантной ХТ.

Группа ACOSOG провела рандомизированное неoadъювантное испытание II фазы (Z 1031), сравнивающее 3 ингибитора ароматазы у постменопаузальных женщин с ER+ РМЖ II–III стадий [33]. Авторы продемонстрировали общий клинический ответ, составляющий 63 %, и высокую частоту органосохраняющих операций (58 %). Они также показали, что благоприятное значение шкалы PEPI чаще наблюдается при люминальном А, чем при люминальном В РМЖ (27,1 % против 10,7 %; $p = 0,004$) [33]. Испытание ALTERNATE (ACOSOG-211103) будет представлять исследование III фазы, сравнивающее анастрозол, фулвестрант и их комбинацию как неoadъювантную эндокринотерапию постменопаузальных женщин с высокой экспрессией ER+ РМЖ II–III стадий. Исследование также оценят проспективно по шкале PEPI в качестве предиктивного (предсказующего) фактора – маркера благоприятного исхода с помощью одной эндокринотерапии. Эти инновационные клинические испытания должны установить допустимость применения одной неoadъювантной гормонотерапии при ER+ и в перспективе – провести испытание комбинации эндокрино/таргетной терапии.

Заключение

НХТ занимает ведущую роль в лечении женщин с неоперабельным РМЖ и имеет важное значение при относительно операбельных опухолях, когда выполнение органосохраняющих операций является главной целью терапии. Ранние рандомизированные исследования установили значение pCR как суррогатного маркера лучшей выживаемости, а последние испытания прояснили понимание этих взаимоотношений (pCR и выживаемости) при различных молекулярных подтипах заболевания. Последние испытания оценивают применимость биопсии сигнальных ЛУ после НХТ, влияние их состояния (статуса) после НХТ на исход за-

болевания, а также апробируются новые дизайны оптимизации послеоперационной лучевой терапии. С исследовательской точки зрения неoadъювантное лечение обеспечивает ряд преимуществ для разработки лекарственных препаратов. Рандомизированные скрининговые исследования II фазы с целью улучшения показателей pCR у больных с высоким риском рецидива с помощью добавления таргетной терапии к стандартной ХТ уже в ходу, а в будущем принесут важную информацию как об активности нового препарата, так и о биомаркерах, идентифицирующих пациенток, наиболее вероятно отвечающих на лечение.

Такие исследования являются основным маршрутом к тестированию препаратов в III фазе испытаний. Создана возможность потенциально ускорить одобрение новых видов терапии, опираясь на последние рекомендации FDA, указывающие на правомерность использования показателей pCR в качестве промежуточной (суррогатной) цели, ассоциируемой с последующей оценкой выживаемости в зависимости от биологического (молекулярного) подтипа РМЖ. Молекулярное и генетическое профилирование резидуального заболевания после НХТ – активное поле исследований в поиске мишеней остаточной опухоли. Испытания агентов против этих мишеней направлены на то, чтобы улучшить отдаленные результаты у пациенток с плохим прогнозом после стандартной терапии. Понимание того, что ER+ низкопролиферирующие опухоли обычно нечувствительны к ХТ (низкие показатели pCR), привело к параллельному пути исследований неoadъювантной эндокринотерапии, в котором Ki-67 можно рассматривать как подходящий суррогатный маркер ответа на лечение и в конечном итоге – как важный тест исхода заболевания. В целом можно утверждать, что наблюдающийся заметный прогресс в НХТ (как стандартной, так и исследовательской) дает основание рассматривать шире подход к персонализированному лечению РМЖ – менее токсичному и улучшающему выживаемость этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. СПб.: АБС-пресс, 2013. 234 с.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 360 с.
3. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2019–27.
4. Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D. et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778–85.
5. Feldman L.D., Hortobagyi G.N., Buzdar A.U. et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986;46(5):2578–81.
6. Hortobagyi G.N., Ames F.C., Buzdar A.U. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;62(12):2507–16.
7. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2672–85.
8. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Meta-analysis results from the collaborative

- trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC). *Cancer Res* 2012;72:93s.
9. Bonadonna G., Valagussa P., Brambilla C. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16(1):93–100.
 10. Bear H.D., Anderson S., Brown A. et al. The effect of tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4165–74.
 11. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796–804.
 12. Esserman L.J., Berry D.A., DeMichele A. et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL-CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3242–9.
 13. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2+ locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377–84.
 14. Mamounas E.P., Brown A., Anderson S. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2694–702.
 15. Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P., Carlos R.C. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol* 2009;16(5):551–63.
 16. Xing Y., Foy M., Cox D.D. et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy following preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Surg* 2006;93(5):539–46.
 17. Boughhey C., Suman V.J., Mittendorf E.A. et al. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (TO-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy – results from the ACOSOG Z1071 trial. *Cancer Res* 2012;72(24 Suppl):Abstr S2–1.
 18. Kuehn T., Bauerfeind I.G.P., Fehm T. et al. Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy-final results from the Prospective German, multiinstitutional SENTINA-Trial. *Cancer Res* 2012;72(24 Suppl):Abstr S2–2.
 19. Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30(32):3960–6.
 20. Rastogi P., Bear H.D. Thase III clinical trial (AO11202) complete axillary dissection plus radiotherapy versus radiotherapy alone. ASCO Educational Book. 2013. Pp. 73–9.
 21. Bear H.D., Tang G., Rastogi P. et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(4):310–20.
 22. U.S. National Institutes of Health. I-SPY 2 Trial: neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01042379>.
 23. United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatory/Information/Guidances/UCM305501.pdf>.
 24. Untch M., Fasching P.A., Konecny G.E. et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3351–7.
 25. U.S. National Institutes of Health. PARP Inhibition for Triple Negative Breast Cancer (ER-/PR-/HER2-) With BRCA 1/2 Mutations. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01074970>.
 26. U.S. National Institutes of Health. Bevacizumab, Metronomic Chemotherapy (CM), Diet and Exercise After Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer (ABCDE). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00925652?term=ABCDE+Trial&rank=1>.
 27. Paik S., Shak S., Tang G. et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817–26.
 28. Paik S., Tang G., Shak S. et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726–34.
 29. U.S. National Institutes of Health. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAILORx trial). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00310180?term=tailorx&rank=1>.
 30. U.S. National Institutes of Health. A Phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer with recurrence score (RS) of 25 or less. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037?term=S1007&rank=1>.
 31. Ellis M.J., Tao Y., Luo J. et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(19):1380–8.
 32. Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R. et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108–16.
 33. Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J. et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAMSO-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2342–9.