

Стратегия постнеоадъювантного лечения пациенток с резидуальным раком молочной железы

В.В. Семиглазов^{1, 2}, А.А. Натопкин²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Владислав Владимирович Семиглазов oncology.spbgmu@mail.ru

В статье освещены аспекты выбора постнеоадъювантной терапии больных с резидуальным раком молочной железы в зависимости от биологического подтипа и молекулярного профиля опухоли. Дан анализ морфологических и молекулярных маркеров, позволяющих оценить чувствительность злокачественных опухолей молочной железы высокого риска рецидива к новым видам системного лечения.

Ключевые слова: резидуальный рак молочной железы, постнеоадъювантное лечение, адъювантное лечение, HER2-положительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, эндокриночувствительный рак молочной железы, Ki-67, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, молекулярный профиль

Для цитирования: Семиглазов В.В., Натопкин А.А. Стратегия постнеоадъювантного лечения пациенток с резидуальным раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):43–54.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-43-54



Strategy of post-neoadjuvant treatment of patients with residual breast cancer

V.V. Semiglazov^{1, 2}, A.A. Natopkin²

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 17–54 Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

The article considers the aspects of selection of post-neoadjuvant therapy for patients with residual breast cancer depending on biological subtype and molecular profile of the tumor. Analysis of morphological and molecular markers allowing to evaluate sensitivity of malignant breast tumors with high recurrence risk to new types of systemic treatment is presented.

Key words: residual breast cancer, post-neoadjuvant treatment, adjuvant treatment, HER2-positive breast cancer, triple negative breast cancer, endocrine sensitive breast cancer, Ki-67, tumor-infiltrating lymphocytes, molecular profile

For citation: Semiglazov V.V., Natopkin A.A. Strategy of post-neoadjuvant treatment of patients with residual breast cancer. Opuhkholy zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):43–54. (In Russ.).

Введение

Неоадъювантное лечение многие годы применялось прежде всего с целью снижения стадии заболевания при местно-распространенных формах рака молочной железы (РМЖ), что позволяло не только увеличить число операбельных больных, но и уменьшить частоту калечащих операций в группе пациентов с опухолями, достигшими выраженного лекарственного патоморфоза. В последнее десятилетие парадигма неоадъювантного лечения РМЖ существенно изменилась: теперь превалируют задачи ускоренной оценки новых лекарственных препаратов *in vivo* и но-

вых схем лечения РМЖ. Кроме того, неоадъювантное лечение позволяет изучить механизмы резистентности опухоли к тем или иным видам системной терапии, а также идентифицировать прогностические и предиктивные биомаркеры.

Одним из основных суррогатных прогностических маркеров является степень лекарственного патоморфоза опухоли. Известно, что полный патоморфологический ответ (pathologic complete response, pCR), т.е. отсутствие резидуальной инвазивной опухоли в молочной железе и регионарных лимфатических узлах, ассоциируется с улучшением показателей выживаемости

вне зависимости от подтипа опухоли и проводимого лечения. С другой стороны, отсутствие pCR, т.е. наличие резидуальной опухоли, свидетельствует о недостаточной эффективности лекарственного лечения и неблагоприятном прогнозе заболевания. Добавление к традиционным схемам цитотоксической терапии таргетных препаратов, в том числе ингибиторов ключевых сигнальных путей, а также иммунотерапии способствует увеличению pCR и, соответственно, улучшению отдаленных результатов лечения. Однако даже эскалация неоадъювантного лечения часто не приводит к существенному лекарственному патоморфозу. Поэтому в настоящее время активно ведутся исследования, направленные на поиск эффективных препаратов, режимов и схем адъювантной терапии пациенток с резидуальным РМЖ.

В представленном обзоре освещен ряд вопросов, касающихся современных принципов постнеоадъювантной терапии пациенток с резидуальным РМЖ, а также представлен анализ биологических маркеров, позволяющих оценить прогноз заболевания и предсказать эффективность такого лечения.

Значение лекарственного патоморфоза

Широкое применение неоадъювантного лечения при раннем (операбельном) РМЖ с определением клинического и патоморфологического ответа позволяет не только оценить непосредственную эффективность системной терапии, но и выделить группу больных с высоким риском рецидива. Наиболее изученным и надежным фактором прогноза является степень лекарственного патоморфоза опухоли. Достижение pCR транслируется в улучшение отдаленных результатов лечения, наличие же остаточной опухоли свидетельствует о высоком риске рецидива заболевания. Частота pCR коррелирует с биологическим подтипом опухоли: наиболее часто pCR регистрируется при HER2-сверхэкспрессирующем (50–70 %), трижды негативном (25–33 %), люминальном В (30–40 %) подтипах РМЖ и значительно реже – при люминальном А (7–16 %) подтипе [1–3].

По результатам метаанализа P. Cortazar и соавт. (CTNeoBC), включающего и данные ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в группе больных с резидуальной опухолью примерно в 50 % случаев регистрируется рецидив или гибель пациентки от основного заболевания, в то время как при достижении pCR риск смерти снижается на 64 % при 10-летнем сроке наблюдения. Наиболее ощутимое снижение риска смерти зарегистрировано при трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ) (84 %), HER2-положительном/эстроген-рецептор-отрицательном (HER2⁺/ЭР⁻) (92 %) и HER2-отрицательном/эстроген-рецептор-положительном (HER2⁻/ЭР⁺) G₃ раке (71 %). При данных фор-

мах РМЖ отмечено улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с группой больных, не достигших pCR [4]. При люминальном А подтипе столь значимого улучшения показателей выживаемости при достижении pCR не выявлено. Кроме того, при данном подтипе РМЖ частота полного регресса во всех исследованиях не превышала 10 %. Тем не менее при люминальном А подтипе зарегистрированы самые высокие показатели 10-летней выживаемости и без достижения pCR.

В исследованиях I-SPY 1 и GBG получены схожие данные: достижение pCR также ассоциировалось с улучшением показателей выживаемости прежде всего при HER2⁺/ЭР⁻ РМЖ, ТНРМЖ и ЭР⁺ опухолях высокой степени злокачественности. ЭР⁺ РМЖ (люминальный А) характеризовался наиболее низкой частотой достижения pCR, однако благодаря биологическим свойствам опухоли и эффективной адъювантной гормонотерапии такие пациентки имели наиболее благоприятный прогноз [5, 6].

В настоящее время продолжается поиск эффективного постнеоадъювантного лечения с целью улучшения прогноза у пациенток, не достигших pCR.

Значение биологического подтипа опухоли в выборе лечения пациенток с резидуальным раком молочной железы

Терапия резидуального ТНРМЖ. Пока не существует четких рекомендаций, касающихся лечения пациенток с ТНРМЖ, не достигших pCR после неоадъювантной химиотерапии (НХТ). Проведено несколько рандомизированных исследований, оценивающих эффективность дополнительного постнеоадъювантного лечения у этой категории пациенток.

Первые обнадеживающие данные были получены в многоцентровом рандомизированном исследовании CREATE-X [7]. Более 900 пациенток с HER2⁻ остаточной опухолью после проведения НХТ были рандомизированы в 2 группы: основная группа получала капецитабин (1250 мг/м² дважды в сутки в 1–14-й дни каждые 3 нед, 6–8 циклов) и стандартное лечение (гормональная и лучевая терапия по показаниям), а контрольная группа – только стандартное лечение. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости оказались достоверно лучше в основной группе в сравнении с контрольной (74,1 % против 67,6 %, $p = 0,01$). Та же тенденция касалась и общей выживаемости (89,2 % против 83,6 %, $p = 0,01$). Однако при подгрупповом анализе наиболее впечатляющая разница в показателях безрецидивной выживаемости (69,8 % в группе с капецитабином против 56,1 % в контрольной группе), а также общей выживаемости (78,8 % против 70,3 %) зарегистрирована при ТНРМЖ. У пациенток с ЭР⁺ РМЖ статистически значимой разницы в показателях выживаемости не зарегистрировано.

Вместе с тем в целом ряде исследований не выявлено улучшения показателей выживаемости при использовании капецитабина в адъювантном режиме. В частности, в метаанализе A. Natori и соавт. [8], включавшем 8 рандомизированных исследований эффективности капецитабина в неоадъювантном и адъювантном режимах, не обнаружено влияния препарата как на безрецидивную, так и на общую выживаемость при его добавлении в схемы стандартного системного лечения РМЖ. Однако подгрупповой анализ все же показал статистически значимое улучшение показателей безрецидивной выживаемости в когорте больных ТНРМЖ, подвергавшихся лечению комбинациями с капецитабином ($p = 0,02$). В похожем метаанализе 7 рандомизированных исследований, выполненном Z.C. Zhang и соавт., капецитабин, назначаемый в (нео)адъювантном режиме, не оказал существенного влияния на безрецидивную выживаемость ($p = 0,12$), но привел к достоверному улучшению показателей общей выживаемости ($p = 0,008$). Преимущество касалось прежде всего больных ТНРМЖ [9].

Отличия результатов лечения, полученных в исследовании CREATE-X, от данных крупных метаанализов связаны в первую очередь с дизайном исследований и метаболическими особенностями различных популяций. В метаанализ была включена гетерогенная группа пациенток с различным риском рецидива заболевания, подвергавшихся как неоадъювантному, так и адъювантному лечению. В исследовании CREATE-X оценена эффективность капецитабина исключительно в постнеоадъювантном режиме и только при наличии резидуальной опухоли, т.е. у больных с высоким риском рецидива. Кроме того, в исследование CREATE-X включалась в основном азиатская популяция пациенток (Япония, Корея), которая в связи с фармакокинетическими особенностями метаболизма лучше переносит высокие концентрации капецитабина по сравнению с западной популяцией. Несмотря на то что эти данные ставят под сомнение воспроизводимость исследования в западной популяции, эксперты панели St. Gallen (2019) рекомендуют применение капецитабина в адъювантном режиме после НХТ, включающей антрациклины, таксаны и алкалоиды, у больных ТНРМЖ с остаточным поражением регионарных лимфатических узлов и/или с резидуальной инвазивной опухолью молочной железы размером >1 см [10, 11].

В настоящее время проводится исследование ECOG-ACRIN EA1131 (фаза III), направленное на оценку эффективности препаратов платины у пациенток с резидуальным ТНРМЖ. Во время инициации исследования больные после антрациклинов и таксаносодержащей НХТ были рандомизированы на 2 группы: 1) карбоплатин или цисплатин в адъювантном режиме; 2) наблюдение (контрольная груп-

па). Однако после публикации положительных данных исследования CREATE-X пациентки группы наблюдения были переведены на терапию капецитабином. Результаты исследования ожидаются [12].

Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)полимеразы (poly(ADP-ribose)polymerase, PARP) доказали свою эффективность в группе больных с мутацией *BRCA*, подвергавшихся ранее системному лечению по поводу метастатического РМЖ. В исследовании Hoosier Oncology Group (BRE09-146) 128 пациенток с ранним резидуальным *BRCA*-ассоциированным или ТНРМЖ были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: цисплатин (75 мг/м^2 каждые 3 нед, 4 цикла) + рукапариб ($24\text{--}30 \text{ мг}$ в 1–3-й дни каждые 3 нед, 4 цикла, затем 30 мг внутривенно или 100 мг *per os* ежедневно в течение 24 нед) и цисплатин без рукапароба. Безрецидивная выживаемость в обеих группах не зависела от статуса *BRCA* и оказалась сопоставимой: $58,3 \%$ в группе цисплатина и $63,1 \%$ в группе цисплатина с рукапарибом ($p = 0,43$). Необходимо отметить, что использованная в исследовании доза рукапароба была ниже рекомендуемой [13].

В исследовании OLYMPIA изучается эффективность олапароба после неоадъювантной или адъювантной химиотерапии (антрациклины, таксаны, препараты платины) по поводу *BRCA*-ассоциированного раннего *HER2*⁺ РМЖ. Больные получают в течение 1 года в адъювантном режиме олапариб или плацебо. Набор пациенток закончен сравнительно недавно. Результаты данного исследования должны ответить на вопрос о влиянии ингибиторов PARP на показатели выживаемости у больных ТНРМЖ, в том числе резидуальным РМЖ [14].

Терапия *HER2*⁺ резидуального РМЖ. В соответствии с современными рекомендациями пациенткам с *HER2*⁺ резидуальным РМЖ в адъювантном режиме показаны продолжение лечения трастузумабом до 1 года (вне зависимости от лечебного патоморфоза), эндокринотерапия в случае ЭР⁺ опухоли и при необходимости лучевая терапия. Однако пока остается спорным вопрос, насколько эффективна анти-*HER2*-терапия в стандартном режиме у больных с резидуальной опухолью и нужна ли она в случае достижения pCR.

В клиническом рандомизированном исследовании ExteNET оценена эффективность пан-*HER2*-ингибитора нератиниба у 2840 пациенток, подвергавшихся ранее лечению трастузумабом в течение 1 года в адъювантном или неоадъювантном режиме [15]. Примерно в 25 % случаях выявлена резидуальная опухоль. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: 1) нератиниб 240 мг ежедневно; 2) плацебо (терапия в течение 1 года). Пятилетняя безрецидивная выживаемость оказалась чуть лучше в основной группе, чем в контрольной: $90,2 \%$ против $87,7 \%$. Наибольший показатель зарегистрирован у больных ТНРМЖ

(ЭР⁺/прогестерон-рецептор-положительный (ПР⁺), HER2⁺) — 91,2 %. Необходимо отметить, что вариант терапии, изученный в протоколе ExteNET, не является классическим постнеоадьювантным лечением, так как нератиниб назначался не в параллельной группе после НХТ, а уже после адьювантной терапии трастузумабом. Тем не менее, основываясь на результатах данного исследования, эксперты панели St. Gallen (2019) полагают, что нератиниб может быть предложен после трастузумаба в качестве опции лечения в группе больных высокого риска рецидива, прежде всего с ЭР⁺ HER2⁺ РМЖ и поражением 4 и более регионарных лимфатических узлов. Следует отметить, что эксперты пока не поддерживают рутинное использование нератиниба после пертузумаба, так как нет данных об эффективности и токсическом профиле такой последовательности [10, 11].

В многоцентровом рандомизированном исследовании KATHERINE оценена эффективность трастузумаб-энтанзина (T-DM1) у пациенток с резидуальным HER2⁺ РМЖ. T-DM1, являющийся конъюгатом гуманизированного моноклонального антитела к рецептору человеческого эпидермального фактора HER2 (трастузумаб) и ингибитора полимеризации тубулина DM1 (производное мейтанзина), продемонстрировал свою активность как при метастатическом, так и при раннем РМЖ, в том числе у больных, получавших трастузумаб и таксаны. При планировании исследования KATHERINE авторы исходили из гипотезы о том, что T-DM1 будет также эффективен и при резидуальном РМЖ в группе пациенток, которые в неоадьювантном режиме получали анти-HER2-терапию [16].

В исследование было включено 1486 пациенток с HER2⁺ резидуальным РМЖ категории T1–4N0–3M0, которые на предоперационном этапе получили терапию таксанами (± антрациклины) и трастузумабом (± пертузумаб). Все пациентки в соотношении 1:1 рандомизированы на 2 группы: T-DM1 (3,6 мг/кг, 14 циклов) или трастузумаб (6 мг/кг, 14 циклов) в качестве постнеоадьювантного лечения. Адьювантную гормонотерапию и лучевую терапию больные получали в соответствии с локальными стандартами. Промежуточный анализ показал, что при медиане наблюдения 41,4 мес 3-летняя безрецидивная выживаемость в исследуемых группах составила 88,3 % против 77 % ($p < 0,001$), а частота развития отдаленных метастазов — 10,5 и 15,9 % соответственно. Частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести в группе T-DM1, как и ожидалось, оказалась выше, чем в группе трастузумаба, — 25,7 и 15,4 % соответственно. Таким образом, в группе T-DM1 зарегистрировано относительное снижение риска инвазивного рецидива и риска смерти на 50 % по сравнению с группой трастузумаба. Подгрупповой анализ показал убедительное преимущество T-DM1 по сравнению с трастузумабом вне зависимо-

сти от схемы неоадьювантной терапии, ЭР/ПР-статуса, степени распространения резидуальной опухоли и других ее характеристик [17].

Данные, полученные в исследовании KATHERINE (несмотря на иные задачи и конечную его цель), подтвердили целесообразность проведения НХТ при раннем HER2⁺ РМЖ. Такая тактика позволяет выявить больных с высоким риском рецидива, которым действительно необходима корректировка алгоритма адьювантного лечения и у которых терапия T-DM1 будет эффективна. В дальнейшем требуется выполнить окончательный анализ для оценки влияния T-DM1 на показатели общей выживаемости у пациенток с резидуальным РМЖ. Подавляющее большинство экспертов панели St. Gallen (2019) рекомендовали применение T-DM1 у пациенток с резидуальным HER2⁺ РМЖ [10, 11].

Терапия эндокриночувствительного резидуального РМЖ. При ЭР⁺ РМЖ частота достижения pCR после неоадьювантного лечения, как правило, не превышает 10 %. Однако для данного фенотипа РМЖ, а прежде всего для люминального А подтипа лекарственный патоморфоз (или pCR) не является надежным маркером прогноза, так как при относительно кратковременной (3–4 мес) неоадьювантной гормонотерапии наличие или отсутствие полного регресса не оказывает столь существенного влияния на прогноз заболевания, как это зарегистрировано при HER2⁺ РМЖ и ТНРМЖ. В большинстве случаев при ЭР⁺ РМЖ вне зависимости от степени лекарственного патоморфоза в адьювантном режиме назначается гормонотерапия. Однако при наличии остаточной опухоли — а она наблюдается у 90 % пациенток с ЭР⁺-статусом опухоли — представляется важной оценка чувствительности новообразования к гормоно- и/или химиотерапии. При этом большое значение приобретает первичная или вторичная резистентность к гормонотерапии. Само наличие остаточной опухоли после неоадьювантной эндокринотерапии свидетельствует по крайней мере о первичной резистентности к гормонотерапии.

В настоящее время большое внимание уделяется преодолению резистентности к гормонотерапии. Изучена роль циклинзависимых киназ в гормоннезависимой пролиферации опухолевых клеток. Смена фаз клеточного цикла регулируется группой белков семейства серин-треониновых киназ. Их гиперэкспрессия приводит к патологической активации клеточного цикла и не зависящей от эстрогенов пролиферации клеток, следствием чего является резистентность к гормонотерапии. В многочисленных исследованиях подтверждена эффективность комбинации ингибиторов циклинзависимых киназ (CDKi) и эндокринотерапии при ЭР⁺ метастатическом РМЖ [18–20].

Эффективность ингибиторов CDK 4/6 в постнеоадьювантном лечении резидуального ЭР/ПР⁺ HER2⁺

РМЖ изучается в исследовании PENELOPE-B. Пациентки ($n = 1250$), у которых pCR не был достигнут после таксансодержащей ХТ, рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: 1) палбоциклиб 125 мг (13 циклов) + стандартная адъювантная гормонотерапия; 2) плацебо + стандартная адъювантная гормонотерапия. Результаты исследования ожидаются к 2023 г. [21].

В исследовании PALLAS изучается эффективность добавления палбоциклиба к стандартной эндокринотерапии в качестве адъювантного лечения раннего ЭР⁺

HER2⁻ РМЖ (см. таблицу). Основная цель исследования – оценка влияния палбоциклиба на прогноз заболевания. Пациенток с II–III стадиями РМЖ после проведения (нео)адъювантного системного и хирургического лечения рандомизируют в соотношении 1:1 на 2 группы: 1) стандартная гормонотерапия (5 лет) + палбоциклиб (2 года); 2) стандартная гормонотерапия. В 2025 г. будут проанализированы показатели безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости. Помимо базовых характеристик в исследовании будет учтен и молекулярный профиль опухоли [22].

Текущие клинические исследования эффективности системного лечения при резидуальной опухоли после неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы

Clinical studies of systemic treatment of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

Исследование Study	Критерии включения Inclusion criteria	Число пациенток Number of patients	Дизайн Design
SWOG S1418	ТНРМЖ, РО >1 см или yN ⁺ TNBC, RT >1 cm or yN ⁺	1000	Группа 1: пембролизумаб 200 мг, 1 год. Группа 2: наблюдение Group 1: pembrolizumab 200 mg, 1 year. Group 1: observation
PENELOPE-B	ЭР ⁺ /HER2 ⁻ , РО и GPSEG >3 или GPSEG = 2, если yN ⁺ ER ⁺ /HER2 ⁻ , RT and GPSEG >3 or GPSEG = 2 and yN ⁺	1250	Группа 1: палбоциклиб 125 мг × 13 + стандартная адъювантная гормонотерапия. Группа 2: плацебо + стандартная адъювантная гормонотерапия Group 1: palbociclib 125 mg × 13 + standard adjuvant endocrine therapy. Group 2: placebo + standard adjuvant endocrine therapy
SCRI BRE 186	РО >5 мм или yN ⁺ RT >5 mm or yN ⁺	127	Группа 1 (ТНРМЖ): эрибулин × 6. Группа 2 (ЭР ⁺ /HER2 ⁻ РМЖ): эрибулин × 6. Группа 3 (HER2 ⁺ РМЖ): эрибулин × 6 + трастузумаб, 1 год Group 1 (TNBC): eribulin × 6. Group 2 (ER ⁺ /HER2 ⁻ BC): eribulin × 6. Group 3 (HER2 ⁺ BC): eribulin × 6 + trastuzumab, 1 year
ECOG-ACRIN EA1131	ТНРМЖ, РО >1 см TNBC, RT >1 cm	562	Группа 1: цисплатин 75 мг/м ² × 4. Группа 2: карбоплатин 6 АУС × 4. Группа 3: капецитабин 1000 мг/м ² × 6 Group 1: cisplatin 75 mg/m ² × 4. Group 2: carboplatin 6 AUC × 4. Group 3: capecitabine 1000 mg/m ² × 6
OLYMPIA	ГР ⁺ HER2 ⁻ , gBRCA (мутация) HR ⁺ HER2 ⁻ , gBRCA (mutation)	1487	Группа 1: олапариб 300 мг × 12 мес. Группа 2: плацебо Group 1: olaparib 300 mg × 12 months. Group 1: placebo
PALLAS	ГР ⁺ HER2 ⁻ HR ⁺ HER2 ⁻	5796	Группа 1: стандартная адъювантная гормонотерапия (5 лет) + палбоциклиб 125 мг (2 года). Группа 2: стандартная адъювантная гормонотерапия (5 лет) Group 1: standard adjuvant endocrine therapy (5 years) + palbociclib 125 mg (2 years). Group 2: standard adjuvant endocrine therapy (5 years)

Примечание. РО – резидуальная опухоль, РМЖ – рак молочной железы, ТНРМЖ – трижды негативный рак молочной железы, ЭР – рецепторы эстрогенов, ГР – рецепторы гормонов.

Note. RT – residual tumor, BC – breast cancer, TNBC – triple-negative breast cancer, ER – estrogen receptors, HR – hormone receptors.

В исследовании OLYMPIA, которое было упомянуто выше, пациентки с резидуальным *BRCA*-ассоциированным ЭР⁺ РМЖ и ТНРМЖ ($n = 1838$) получают олапариб или плацебо в постнеоадьювантном режиме. Целью исследования является оценка эффективности ингибиторов PARP у больных, подвергшихся НХТ по поводу ЭР⁺ РМЖ или ТНРМЖ с высоким риском рецидива (см. таблицу). Результаты исследования ожидаются к 2028 г. [14].

Первое в мире испытание, напрямую сравнивающее неоадьювантную эндокринотерапию и химиотерапию (антрациклины + таксаны), было проведено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2000–2003 гг. Исследование показало явную тенденцию к улучшению показателей безрецидивной выживаемости при люминальном А подтипе РМЖ у пациенток, получавших неоадьювантную эндокринотерапию, по сравнению с пациентками, получавшими НХТ (72,8 % против 53,9 %, $p = 0,062$) [23].

Перспективные маркеры, определяющие тактику постнеоадьювантного лечения резидуального рака молочной железы

Необходимо отметить, что лекарственный патоморфоз является достаточно важным, но не универсальным прогностическим маркером, так как даже полный регресс опухоли не всегда ассоциирован с улучшением показателей выживаемости, а отсутствие pCR не всегда (особенно при люминальных формах РМЖ) ухудшает прогноз заболевания. В связи с этим изучаются другие маркеры, определяющие резистентность опухоли, влияющие на прогноз заболевания и позволяющие предсказать чувствительность к тому или иному виду лечения. Особое значение эти маркеры приобретают при резидуальном РМЖ. Их главная задача — идентифицировать группу пациенток, которые могут получить максимальную пользу от постнеоадьювантного системного лечения.

Индекс RCB. Оценка ложа остаточной опухоли (индекс RCB) позволяет получить сведения о непосредственном эффекте НХТ и о прогнозе заболевания [24, 25]. Шкала индекса RCB включает 4 категории лекарственного патоморфоза, который градируется на основании морфологического анализа нескольких параметров остаточной опухоли: размера и клеточности опухолевого ложа, числа и максимального размера пораженных подмышечных лимфатических узлов. Категория RCB 0 трактуется как полный морфологический регресс, RCB III — как выраженная остаточная опухоль с высоким риском прогрессирования заболевания. Таким образом, увеличение категории ассоциировано с повышением риска рецидива РМЖ. При RCB I риск рецидива крайне низок вне зависи-

мости от предшествующей системной терапии и примерно соответствует риску pCR (RCB 0). В результате у данной группы пациенток можно отказаться от назначения постнеоадьювантной химиотерапии, в то время как при RCB II/III требуется дополнительное системное лечение, в том числе включение больных в клинические исследования. Необходимо отметить, что более точные прогностические данные можно получить при использовании комбинации индекса RCB с уровнем Ki-67, статусом ЭР и ПР, степенью злокачественности опухоли и уровнем опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) [26]. В частности, интегрированная оценка RCB и Ki-67 (residual proliferative cancer burden, RPCB), по данным исследования F. Miglietta и соавт. [27] ($n = 130$), может выступать надежным прогностическим маркером при резидуальном ЭР⁺ HER2⁻ РМЖ, учитывая то, что категории RPCB (pCR, I–III) по сравнению с категориями RCB более достоверно коррелируют с показателями как безрецидивной ($p = 0,041$ против $p = 0,155$), так и общей выживаемости ($p < 0,001$ против $p = 0,023$).

Ki-67. Для определения прогноза и тактики адьювантного лечения при ЭР⁺ РМЖ, помимо лекарственного патоморфоза, в настоящее время используют геномное тестирование (например, OncotypeDX) и динамическую оценку индекса пролиферации Ki-67 [28–30].

Из результатов, полученных в рамках исследований IMPACT и ATAC, следует, что динамика индекса пролиферации Ki-67 позволяет говорить об эффективности лечения. Этот маркер коррелирует с уровнем ЭР: их высокие уровни в большинстве случаев характеризуются снижением индекса после неоадьювантной эндокринотерапии. Высокий индекс Ki-67, сохраняющийся через 2 нед после начала неоадьювантной эндокринотерапии, транслируется в ухудшение показателей безрецидивной выживаемости [30].

В целом ряде исследований оценено влияние данного маркера на безрецидивную выживаемость. Его значение учитывается при оценке предоперационного эндокринного прогностического индекса (preoperative endocrine prognostic index, PEPI). На основании исследования операционного препарата оцениваются патоморфологический размер опухоли, статус лимфатических узлов, ЭР/ПР-статус и уровень Ki-67. Пациентки с PEPI 0 имеют наилучший ответ на неоадьювантную эндокринотерапию и, соответственно, лучший прогноз заболевания. По данным исследования ACOSOG Z1031, PEPI 0 при люминальном А и В подтипах РМЖ зарегистрирован в 27,1 и 10,7 % случаев соответственно. Более того, при люминальном А подтипе отмечено наиболее значимое снижение показателя Ki-67 через 2–4 нед после начала эндокринотерапии по сравнению с люминальным В подтипом (32,9 и 16,7 % соответственно). Пациентки с менее пролиферирующими

опухолями имели наилучший ответ при проведении неоадьювантной эндокринотерапии, в отличие от НХТ. Частота рецидивов при 5-летнем наблюдении в группе больных, подвергавшихся на предоперационном этапе гормонотерапии, при РЕРИ 0 не превышала 3,6 %. Таким образом, оценка Ki-67 и РЕРИ может быть инструментом, позволяющим в определенной мере прогнозировать чувствительность опухоли к постнеоадьювантной эндокринотерапии [31].

Необходимо учитывать, что в большинстве случаев ЭР/ПР⁺ РМЖ регистрируется РЕРИ >0, т.е. ожидается незначительный ответ или отсутствие ответа на эндокринотерапию. Однако это не означает, что при отсутствии ответа на эндокринотерапию химиотерапия будет эффективна. В исследовании Z1031 переключение на НХТ в случае с высоким Ki-67 (>10 %) не привело к существенному увеличению частоты достижения рСР и улучшению прогноза. Это противоречит гипотезе о высокой эффективности полихимиотерапии у больных ЭР/ПР⁺ РМЖ при развитии или исходной (первичной) гормонорезистентности.

Таким образом, в исследованиях показано, что снижение уровня Ki-67 в резидуальной опухоли (по сравнению с базовым показателем) является благоприятным прогностическим признаком, указывающим на улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости. Однако в качестве предиктора эффективности постнеоадьювантного лечения данный фактор пока использовать нецелесообразно, так как его прогностическая значимость изучена в основном в ретроспективных работах. Кроме того, отсутствие стандартизированной оценки некоторых параметров опухоли, в том числе Ki-67, пока не позволяет внедрить такой вариант оценки в рутинную практику [24].

TIL. Уже давно подтверждена роль иммунной системы в регулировании опухолевого роста, и только в последнее время широкое распространение получило изучение микроокружение опухоли, в частности исследование влияния TIL на контроль опухолевого роста, прогноз и чувствительность к системному лечению при РМЖ [32, 33]. Одним из механизмов эффекта химиотерапии является индукция иммунного ответа, опосредованного воздействием на опухоль дендритных клеток и цитотоксических лейкоцитов, активированных за счет высвобождения антигенов при гибели опухолевой клетки. В результате уровень TIL может меняться в ходе цитотоксического лечения, в том числе и неоадьювантной терапии.

По данным ряда исследований, уровень TIL является предиктором ответа на НХТ, а также фактором прогноза при определенных подтипах РМЖ. TIL обнаруживаются при всех биологических подтипах РМЖ: с наибольшей частотой — при ТНРМЖ (20 %) и HER2-сверхэкспрессирующем РМЖ (16 %), реже — при люминальных подтипах (6 %) [34].

Уровень TIL в опухолевой ткани и строме коррелирует с экспрессией соответствующих иммунных генов (сигнатур). Выявлено, что уровень этих генных сигнатур (TIL-GS) также коррелирует с прогнозом при РМЖ и позволяет оценить чувствительность к системному лечению, в том числе к НХТ. В частности, рСР ассоциирован с высоким уровнем генных сигнатур. Так, по данным М. Kochi и соавт. (2018), выявлены различия в уровнях связанных с TIL сигнатур при достижении рСР и резидуальной опухоли при всех подтипах РМЖ, кроме люминального А. В последнем случае эффект неоадьювантного лечения не зависел от уровня экспрессии TIL-GS [33].

В исследовании NeoALTTO оценены базовые уровни TIL у больных HER2⁺ РМЖ, подвергшихся на неоадьювантном этапе таргетной терапии, включающей в том числе трастузумаб и полихимиотерапию. В группе пациенток с исходным уровнем TIL >5 % зарегистрирована максимальная частота достижения рСР [35]. С другой стороны, в исследовании A.S. Наму и соавт., наоборот, снижение уровня TIL у больных HER2⁺ РМЖ коррелировало с увеличением частоты достижения рСР [36]. В работе E. Perez и соавт. [26] пациентки с HER2⁺ РМЖ в адьювантном режиме получали химиотерапию антрациклинами и таксанами ± трастузумаб. Показатели безрецидивной выживаемости улучшились при добавлении трастузумаба в группе больных с низким уровнем TIL (с 64,5 до 80,1 %) и были, хотя и недостоверно, хуже в группе с высоким уровнем TIL (с 90,9 до 80 %). Таким образом, роль TIL в прогнозе HER2⁺ РМЖ противоречива и может зависеть от терапии трастузумабом.

В работе J.M. Balko и соавт. (SABCS 2019, P3-08-15) изучено влияние НХТ на изменение иммунного микроокружения опухоли при различных подтипах РМЖ ($n = 83$). В протоколе оценены уровень стромальных TIL и геномный профиль опухоли до и после НХТ в аспекте влияния данных маркеров на безрецидивную и общую выживаемость. Оказалось, что высокий уровень TIL после НХТ (>30 %) имеет прогностическое значение только при ТНРМЖ (для безрецидивной выживаемости $p = 0,019$, для общей выживаемости $p = 0,05$) и не влияет на прогноз при других подтипах (для безрецидивной выживаемости $p = 0,28$, для общей выживаемости $p = 0,78$). Уровень TIL до НХТ также не имеет прогностического значения при не-ТНРМЖ, что, скорее, связано с исключением из анализа больных с рСР. При анализе молекулярного профиля не выявлено влияния изменения экспрессии генов на прогноз в группе пациенток с не-ТНРМЖ, в то время как при ТНРМЖ зарегистрированы изменения в 12 и 204 генах, ассоциированные с безрецидивной и общей выживаемостью соответственно. Таким образом, дополнительный иммунологический эффект НХТ главным образом ограничен ТНРМЖ [28].

В настоящее время более важной считается оценка не общего пула TIL, а соотношения различных фракций TIL, в частности соотношения CD8⁺ и FOXP3⁺, т. е. концентраций цитотоксических и регуляторных лимфоцитов в микроокружении опухоли.

В исследовании М. Miyashita и соавт. [37] у больных ТНРМЖ оценено соотношение CD8⁺/FOXP3⁺ до лечения и в резидуальной опухоли. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 72 % при высоком соотношении лимфоцитов и только 40 % — при низком. В похожем исследовании F. Liu и соавт. высокая концентрация FOXP3⁺ в резидуальной опухоли сопровождалась ухудшением как безрецидивной, так и общей выживаемости [38]. В работе S. Ladoire и соавт. [39], включавшей больных HER2⁺ и HER2⁻ РМЖ, оценено влияние соотношения CD8⁺/FOXP3⁺ на прогноз. Оказалось, что высокий показатель соотношения с большей достоверностью, чем pCR, коррелировал с улучшением общей выживаемости в группе больных HER2⁺ РМЖ. Таким образом, уровень TIL играет значимую роль в прогнозе и лечении РМЖ, однако при оценке данного показателя необходимо учитывать подтип опухоли, фракцию лимфоцитов, а также проводимое системное лечение.

Панель экспертов St. Gallen (2019) рекомендует рутинно оценивать уровень TIL при ТНРМЖ, учитывая высокую прогностическую значимость данного маркера. Однако эксперты пока не поддерживают использование TIL в качестве теста для выбора варианта неoadъювантного или адъювантного лечения при данном подтипе РМЖ [10].

Более точные сведения о прогнозе дает комбинированная оценка морфологических и иммунологических характеристик опухоли. По данным Y. Asano и соавт., интегрированная оценка TIL и RCB обладает высокой чувствительностью при прогнозировании риска рецидива после НХТ [40]. Выявлены достоверные отличия показателей выживаемости в группах пациенток с RCB-TIL⁺ и RCB-TIL⁻ резидуальными опухолями при всех подтипах РМЖ с наиболее значимыми отличиями в группах больных ТНРМЖ и HER2⁺ РМЖ.

По данным S. Luen и соавт., повышенный уровень TIL в резидуальной опухоли при ТНРМЖ и HER2-сверхэкспрессирующем подтипе ассоциирован с улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости. Прогностическое значение данного маркера коррелировало с категорией RCB. Наиболее достоверные отличия в показателях выживаемости в зависимости от уровня TIL выявлены при RCB II, в то время как при RCB I/III не отмечено прогностического значения данного фактора. При RCB I показатели выживаемости были высокими вне зависимости от уровня TIL, а при RCB III — низкими при тех же условиях. Эти данные говорят о возможности диффе-

ренцированно подходить к постнеoadъювантному лечению больных с остаточной опухолью: при благоприятном прогнозе (RCB 0/I, RCB II TIL⁺) рекомендовать только стандартное адъювантное лечение (например, гормонотерапию, лучевую терапию), а при высоком риске рецидива (RCB II TIL⁻, RCB-III) применять дополнительное агрессивное лечение, в том числе включать пациенток в протоколы клинических исследований [41].

Международная рабочая группа (International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer, 2018) предложила включить оценку уровня TIL в комбинации с RCB в качестве маркера для более точной оценки риска рецидива после НХТ [42].

PD-L1. В работе S. Chen и соавт. оценена взаимосвязь экспрессии PD-L1 и уровня TIL, а также влияние этих маркеров на отдаленные результаты лечения у пациенток, подвергшихся неoadъювантному лечению и не достигших pCR [43]. Уже известно, что экспрессия CD8 ассоциирована с благоприятным прогнозом, в то время как экспрессия FOXP3 и PD-L1 ухудшает прогноз заболевания. В данном исследовании сочетание высокого уровня экспрессии PD-L1 и низкого уровня экспрессии CD8 ухудшало показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости. По отдельности данные факторы также имели прогностическое значение. Однако наибольшее прогностическое значение уровень экспрессии PD-L1 имел при ТНРМЖ. При высокой экспрессии PD-L1 показатели выживаемости больных ТНРМЖ достоверно снижались. Данный маркер позволяет выделить 2 группы риска рецидива и смерти среди больных ТНРМЖ. Поскольку больные группы высокого риска резистентны к химиотерапии, применение иммунотерапии у данных пациенток может явиться одной из опций, улучшающих показатели выживаемости. В частности, ингибитор PD-1 пембролизумаб может рассматриваться в качестве адъювантного компонента лечения таких больных. В настоящее время исследуется ингибитор PD-1 атезолизумаб [44–46].

В исследовании SWOG S1418/NRG BR 006 планируется оценить эффективность и безопасность пембролизумаба у больных ($n = 1000$) с резидуальным ТНРМЖ [46]. Пациенток с резидуальной опухолью размером >1 см и/или положительными аксиллярными лимфатическими узлами после неoadъювантного лечения рандомизируют на 2 группы: пембролизумаб или наблюдение. Лучевая терапия может быть рекомендована в обеих группах по показаниям. Результаты исследования ожидаются к 2026 г. (см. таблицу).

Молекулярный профиль при резидуальном РМЖ. При назначении лечения в постнеoadъювантном периоде необходимо учитывать, что молекулярный профиль опухоли в ходе системного лечения может меняться. По данным P. Beitsch и соавт., результаты

геномного тестирования (MammaPrint и Blueprint) показали, что изменение молекулярного профиля после неоадьювантного лечения касается всех биологических подтипов РМЖ, но в меньшей степени — люминального А [47]. Эти изменения в конечном итоге могут влиять и на риск рецидива. С одной стороны, в определенных подгруппах больных риск рецидива может стать ниже после НХТ, что говорит об элиминации наиболее злокачественных субклонов, а с другой — в остаточной опухоли могут сохраняться субклоны, резистентные к химиотерапии. В частности, при потере экспрессии генов *HER2* и генов, ответственных за экспрессию ЭР/ПР, может снижаться чувствительность к таргетному лечению. Химиотерапевтические агенты приводят к селекции субклонов клеток опухоли, резистентных к последующей терапии. При сохранении же гормоночувствительности при люминальном РМЖ можно в адьювантном режиме ограничиться эндокринотерапией без полихимиотерапии или таргетной терапии. Потеря мутаций *TP53* и *PI3K* после НХТ улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [48]. В исследовании М. Hattori и соавт. обнаружено, что после полихимиотерапии примерно в 50 % случаев происходит потеря амплификации *ERBB2* в резидуальной опухоли, в то время как частота мутации *CDK* возрастает в несколько раз. Это говорит о возможности применения ингибиторов *CDK* при *HER2*⁻ ЭР/ПР⁺ резидуальном РМЖ. Однако необходимо учитывать и тот факт, что изменение молекулярного профиля может носить транзитный характер [49].

Наибольшая частота мутаций (высокая мутационная нагрузка) отмечается при ТНРМЖ. При данном подтипе отсутствие ответа на неоадьювантное лечение обусловлено первичной и приобретенной химиорезистентностью, что, скорее всего, связано с высоким уровнем хромосомной нестабильности. Встречаются как количественные, так и структурные хромосомные нарушения. Кроме того, нередко регистрируются мутации *TP53*, *PIK3CA*, *PTEN*, *MCL* [50–53].

На основании оценки геномного профиля ТНРМЖ является наиболее гетерогенным среди всех подтипов опухоли: внутри него можно выделить 6 и даже более вариантов, каждый из которых обладает своей чувствительностью к химиотерапии [54].

Учитывая, что сверхэкспрессия и мутация ряда генов (*MYC*, *MCL1*, *JAK2*, *CCND1*, *DUSP4*, *PI3K*) определяют механизмы резистентности к стандартному лечению и являются причиной резидуального РМЖ, их обнаружение до и/или после НХТ может быть в перспективе использовано для выбора таргетной терапии в адьювантном режиме. Уже доказана целесообразность применения ингибиторов *PI3K*, *AKT*, *mTOR*, *PARP*, *CDK*-МЕК при соответствующих геномных изменениях.

Помимо оценки молекулярного профиля опухоли большую популярность приобретают жидкостная биопсия и изучение прогностической значимости циркулирующих опухолевых клеток и опухолевых ДНК (circulating DNA, cDNA) в плазме крови. Их наличие сопровождается снижением показателей безрецидивной и общей выживаемости [55]. cDNA после НХТ выявляются в среднем на 7,9 мес раньше клинических проявлений рецидива [56].

В работе У.Н. Chen и соавт. [57] был изучен молекулярный профиль 38 пациенток с резидуальным ТНРМЖ, и в 33 случаях выявлена по крайней мере одна из мутаций (*TP53*, *PI3K*, *AKT1*). Кроме того, у этих же больных проведено тестирование cDNA на наличие вышеуказанных мутаций. В 4 случаях обнаружено совпадение мутаций. Интересно, что при выявлении cDNA частота рецидивов достигла 100 %, в то время как при отсутствии данного маркера рецидив возник лишь в 26 % случаев.

Таким образом, оценка cDNA позволяет определить мутационный профиль резистентных к системному лечению опухолевых клеток и выделить группу пациенток с высоким риском рецидива, которые нуждаются в дополнительном системном лечении, в том числе в рамках клинических исследований. Пока говорить о рутинном использовании cDNA в качестве прогностического или предиктивного маркера при резидуальном РМЖ рано, так как полученные на сегодняшний день данные основаны на результатах сравнительно небольших исследований. В перспективе требуется проведение более крупных проспективных клинических исследований.

Заключение

Широкое внедрение неоадьювантного системного лечения при потенциально операбельном раннем РМЖ позволяет идентифицировать больных с высоким риском рецидива, которым требуется дополнительное (адьювантное) лечение. Пока нет стандартов терапии резидуального РМЖ, однако на основании данных ряда рандомизированных исследований могут быть предложены опции системного лечения:

- целесообразно завершение курса стандартной терапии в адьювантном режиме при частичном лекарственном патоморфозе опухоли (если курс не завершен на предоперационном этапе);
- при резидуальном люминальном А РМЖ показано назначение или продолжение гормонотерапии в адьювантном режиме;
- при резидуальном *HER2*⁺ РМЖ после неоадьювантного лечения, включающего комбинации химиотерапии с тастузумабом (± пертузумаб), может быть рекомендована адьювантная терапия Т-DM1 (14 циклов). При отмене Т-DM1 в связи с токсичностью возможен переход на трастузумаб (± пертузумаб);

- при резидуальном ТНРМЖ после неоадьювантного лечения алкилирующими агентами, таксан- и антрациклинсодержащими схемами может быть рекомендована адьювантная терапия капецитабином;
- при HER2⁺ ЭР/ПР⁺ резидуальном РМЖ после адьювантной трастузумабсодержащей терапии в группе больных высокого риска может рассматриваться вопрос о назначении нератиниба (преимущества нератиниба и его токсический профиль после терапии пертузумабом и Т-DM1 неизвестны);
- при лечении резидуального ЭР/ПР⁺ РМЖ необходимо учитывать, что отсутствие эффекта краткосрочной неоадьювантной гормонотерапии не является надежным маркером, требующим перехода на полихимиотерапию, однако при сочетании резидуальной опухоли с отсутствием снижения уровня Ki-67 и другими неблагоприятными факторами

прогноза (например, >4 пораженных лимфатических узлов) рекомендовано проведение адьювантной химиотерапии с последующей гормонотерапией. В качестве альтернативы у этой группы пациентов исследуется применение ингибиторов CDK;

- при потере после НХТ экспрессии HER2 адьювантную таргетную терапию целесообразно назначать с учетом первичного статуса данного маркера;
- в перспективе после получения достоверных результатов клинических исследований о прогностическом и предиктивном значении статуса TIL, PD-L1, мутаций *BRCA*, *PTEN*, амплификации CDK, мутационной нагрузки и уровня микросателлитной нестабильности при резидуальном РМЖ в алгоритм лечения будут включаться ингибиторы контрольных точек иммунитета, а также ингибиторы CDK, PARP, PI3K, AKT, mTOR и др.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188–94. DOI: 10.1093/jnci/dji021.
2. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, openlabel, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:791–800.
3. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomised phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182.
4. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164–72.
5. 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.
6. 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;30:1796–804. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
7. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S. et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147–59.
8. Natori A., Ethier J.L., Amir E. et al. Capecitabine in early breast cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2017;77:40–7.
9. Zhang Z.C., Xu Q.N., Lin S.L. et al. Capecitabine in combination with standard (Neo) adjuvant regimens in early breast cancer: survival outcome from a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0164663. DOI: 10.1371/journal.pone.0164663.
10. Burstein H.J., Curigliano G., Loibl S. et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30(10):1541–57. DOI: 10.1093/annonc/mdz235.
11. Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. и др. Международные рекомендации по лечению рака молочной железы. Под ред. проф. В.Ф. Семиглазова. М.: СИМК, 2020. 272 с. [Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F. et al. International guidelines for the treatment of breast cancer. Moscow: SIMK, 2020. 272 p. (In Russ.).]
12. Platinum based chemotherapy or capecitabine in treating patients with residual triple-negative basal-like breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445391>.
13. Miller K., Tong Y., Jones D.R. et al. Cisplatin with or without rucaparib after preoperative chemotherapy in patients with triple negative breast cancer: final efficacy results of Hoosier Oncology Group BRE09-146. *J Clin Oncol* 2015;33:1082.
14. Olaparib as adjuvant treatment in patients with germline *BRCA* mutated high risk HER2 negative primary breast cancer (OLYMPIA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823?term=02032823&draw=2&rank=1>.
15. Martin M., Holmes F.A., Ejlersen B. et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1688–700. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
16. Von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617–28.
17. Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P. et al. Adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: KATHERINE subgroup analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10–14, 2019. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1101>.
18. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus

- palbociclib *versus* fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
19. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of firstline ribociclib + letrosol in hormone receptor-positive (HR⁺), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2⁻) advanced breast cancer (ABC). ASCO-2017. Abstr. 1038.
20. Sledge G.W., Toi M., Neven P. et al. MONARCH-2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;(25):2874–84. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
21. A study of palbociclib in addition to standard endocrine treatment in hormone receptor positive HER2 normal patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy and surgery(PENELOPE-B). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01864746?term=NCT01864746&draw=2&rank=1>.
22. Palbociclib collaborative adjuvant study(PALLAS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02513394>.
23. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110(2):244–54. DOI: 10.1002/cncr.22789.
24. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4414–22. DOI:10.1200/JCO.2007.10.6823.
25. Symmans W.F., Wei C., Gould R. et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2017;35:1049–60. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.1010.
26. Perez E.A., Ballman K.V., Tenner K.S. et al. Association of stromal tumor-infiltrating lymphocytes with recurrence-free survival in the N9831 Adjuvant Trial in patients with early-stage HER2-positive breast cancer. *AMA Oncol* 2016;2(1):56–64. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.3239.
27. Miglietta F., Tsvetkova V., Dieci M.V. et al. Validation of residual proliferative cancer burden(RPCB) as a predictor of long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy in hormone-receptor positive/HER2 negative breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10–14, 2019. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1430>.
28. Balko J.M., Nixon M., Gonzalez-Ericsson P.I. et al. Immunologic correlates of long-term outcome in the residual disease of triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10–14, 2019. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/977>.
29. Prihantono P., Hatta M., Binekada C. et al. Ki-67 expression by immunohistochemistry and quantitative real-time polymerase chain reaction as predictor of clinical response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *J Oncol* 2017;2017:6209849. DOI: 10.1155/2017/6209849.
30. Sinn H.P., Schneeweiss A., Keller M. et al. Comparison of immunohistochemistry with PCR for assessment of ER, PR, and Ki-67 and prediction of pathological complete response in breast cancer. *BMC Cancer* 2017;17:124.
31. Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J. et al. Ki-67 proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 trial (Alliance). *J Clin Oncol* 2017;35:1061–9.
32. Savas P., Salgado R., Denkert C. et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:228–41. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.215.
33. Kochi M., Iwamoto T., Niikura N. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes (TILs)-related genomic signature predicts chemotherapy response in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:39–47. DOI: 10.1007/s10549-017-4502-3.
34. Wang Y., Waters J., Leung M.L. et al. Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. *Nature* 2014;512:155–60. DOI: 10.1038/nature13600.
35. Salgado R., Denkert C., Campbell C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol* 2015;1(4):448–54. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0830.
36. Hamy A.S., Pierga J.Y., Sabaila A. et al. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease-free in HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2017;28:2233–40.
37. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K. et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8⁺ and FOXP3⁺ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Breast Cancer Res BCR* 2015;17:124. DOI: 10.1186/s13058-015-0632-x.
38. Liu F., Li Y., Ren M. et al. Peritumoral FOXP3⁺ regulatory T cell is sensitive to chemotherapy while intratumoral FOXP3⁺ regulatory T cell is prognostic predictor of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:459–67. DOI: 10.1007/s10549-012-2132-3.
39. Ladoire S., Mignot G., Dabakuyo S. et al. *In situ* immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol* 2011;224:389–400.
40. Asano Y., Kashiwagi S., Goto W. et al. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC Cancer* 2017;17:888. DOI: 10.1186/s12885-017-3927-8.
41. Luen S.J., Salgado R., Dieci M.V. et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2019;30(2):236–42. DOI: 10.1093/annonc/mdy547.
42. Dieci M.V., Radošević-Robin N., Fineberg S. et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018;52(Pt 2):16–25. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003.
43. Chen S., Wang R.X., Liu Y. et al. PD-L1 expression of the residual tumor serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer* 2017;140(6):1384–95. DOI: 10.1002/ijc.30552.
44. Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C. et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016;34:2460–7.
45. Pascual T., Villagrasa P., Vidal M.J. et al. Combination of talimogene laherparepvec(T-VEC) with atezolizumab in patients with residual breast cancer after standard neoadjuvant multi-agent chemotherapy. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10–14, 2019. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1792>.
46. Pembrolizumab in treating patients with triple-negative breast cancer. Available at:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02954874?term=SWOG+S1418&draw=2&rank=1>.
47. Beitsch P., Whitworth P., Baron P. et al. Genomic impact of neoadjuvant therapy on breast cancer: incomplete response is associated with altered diagnostic gene signatures. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3317–23. DOI: 10.1245/s10434-016-5329-6.
 48. Jiang Y.Z., Yu K.D., Bao J. et al. Favorable prognostic impact in loss of *TP53* and *PIK3CA* mutations after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 2014;74:3399–407.
 49. Hattori M., Huo D. et al. Comparative analysis of genomic landscape reveals heterogeneity in HER2-positive primary breast cancers and residual disease following neoadjuvant therapy. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, December 10–14, 2019.
 50. Balko J.M., Giltane J.M., Wang K. et al. Molecular profiling of the residual disease of triplenegative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets. *Cancer Discov* 2014;4.2:232e45.
 51. Denkert C., Liedtke C., Tutt A., von Minckwitz G. Molecular alterations in triplenegative breast cancer—the road to new treatment strategies. *Lancet* 2017;389(10087):2430e42. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0.
 52. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61e70.
 53. Brasó-Maristany F., Filosto S., Catchpole S. et al. PIM1 kinase regulates cell death, tumor growth and chemotherapy response in triple-negative breast cancer. *Nat Med* 2016;22(11):1303e13.
 54. Wein L., Loi S. Mechanisms of resistance of chemotherapy in early-stage triple negative breast cancer (TNBC). *Breast* 2017;34(Suppl 1):S27–30.
 55. Garcia-Murillas I., Schiavon G., Weigelt B. et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med* 2015;7:302ra133. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab0021.
 56. Riva F., Bidard F.-C., Houy A. et al. Patient-specific circulating tumor DNA detection during neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Chem* 2017;63:691–9.
 57. Chen Y.H., Hancock B.A., Solzak J.P. et al. Nextgeneration sequencing of circulating tumor DNA to predict recurrence in triple-negative breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:24. DOI: 10.1038/s41523-017-0028-4.

Вклад авторов

В.В. Семиглазов: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.А. Натопкин: написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.V. Semiglazov: article writing, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
A.A. Natopkin: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.