

Неoadъювантная терапия рака молочной железы. Значение резидуальной болезни



Е.И. Коваленко

Е. И. Коваленко, к.м.н., с.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Е. В. Артамонова, д.м.н., проф., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии²



Е.В. Артамонова

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Neoadjuvant therapy for breast cancer. Value of residual disease

E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

Лекарственное лечение является неотъемлемой частью комплексного подхода при раннем и местнораспространенном раке молочной железы. В статье рассмотрены основные цели и принципы неoadъювантной химиотерапии при различных подтипах рака молочной железы, взаимосвязь между полной патоморфологической регрессией и отдаленными результатами, подходы к терапии резидуальной болезни. Унифицированная оценка остаточной опухоли по системе RCB после проведенной неoadъювантной химиотерапии позволяет четко выделить прогностические группы пациентов с различным ответом на лечение и в свою очередь планировать им дополнительную лекарственную терапию.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, полный патоморфоз, резидуальная опухоль, RCB, терапия резидуальной болезни.

Summary

Drug treatment is an integral part of the complex approach for early and locally advanced breast cancer. The article considers the main goals and principles of neoadjuvant chemotherapy for different breast cancer subtypes, the relationship between complete pathomorphological response and long-term results as well as approaches to the treatment of residual disease. A unified residual tumor assessment based on calculating the RCB-Index after neoadjuvant chemotherapy allows to identify patient prognostic groups with different responses to treatment and, in turn, to plan additional therapy for them.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, pathomorphological complete response, residual tumor, RCB, residual disease treatment.

Лекарственное лечение является неотъемлемой частью комплексного подхода при раннем и местнораспространенном раке молочной железы (РМЖ). Считается, что при операбельном РМЖ (IIA–IIIA стадии) очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на отдаленные результаты [1]. Это было показано в исследовании NSABP B-18, в котором не выявлено разницы ни в безрецидивной (БРВ), ни в общей выживаемости (ОВ) у пациенток, получавших ХТ до или после операции (для БРВ ОР = 0,98, $p = 0,78$; для ОВ ОР = 0,99, $p = 0,90$) [1]. Следует заметить, что исследование было выполнено до деления РМЖ на молекулярно-генетические подтипы, а современных исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось.

Цели неoadъювантной ХТ

При местнораспространенном первично неоперабельном РМЖ неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) прежде

всего способствует переводу опухоли в операбельное состояние. При первично операбельном РМЖ проведение НАХТ в ряде случаев позволяет выполнить органосохранную операцию или улучшить ее косметические результаты, оценить эффект лекарственной терапии, а также выявить больных с более благоприятным прогнозом при достижении полного патоморфологического ответа на лечение. Полный патоморфологический ответ на НАХТ был определен в качестве суррогатного маркера для прогнозирования отдаленных результатов лечения, таких как безрецидивная выживаемость, бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость. Р. Cortazar проведен анализ данных 11955 пациентов из 12 исследований по НАХТ, установлено определение полного патоморфологического ответа, которое лучше всего соотносится с отдаленными результатами, а также выявлены подтипы РМЖ, для которых полный ответ лучше всего коррелирует

с долгосрочным исходом [2]. Было продемонстрировано, что полная эрадикация опухоли как из молочной железы, так и из лимфатических узлов (ypT0 ypN0 или ypT0/is ypN0) сильнее ассоциировалась с улучшением бессобытийной выживаемости (ypT0 ypN0: ОР = 0,44, 95% ДИ: 0,39–0,51; ypT0/is ypN0: ОР = 0,48, 95% ДИ: 0,43–0,54) и ОВ (ОР = 0,36, 95% ДИ: 0,30–0,44 и ОР = 0,36, 95% ДИ: 0,31–0,42), чем эрадикация опухоли только из молочной железы (ypT0/is). В дальнейшем определение полного патоморфологического ответа ypT0/is ypN0 стало использоваться для всех последующих анализов исследований по неoadъювантной терапии. Частота полного ответа на лечение была различной при разных подтипах РМЖ. Так, при люминальных подтипах она варьировала от 7,5 до 16,2%, при тройном негативном (ТН) составляла 33,6%, при гормон-рецептор-отрицательном HER2+ – 50,3% (с трастузумабом, без трастузумаба – 30,2%),

при люминальном В HER2+ – 30,9% (с трастузумабом, без трастузумаба – 18,3%). Связь между полным ответом и отдаленными результатами была наиболее сильной у пациенток с тройным негативным РМЖ (БСВ: ОР = 0,24, 95% ДИ: 0,18–0,33; ОВ: ОР = 0,16, 95% ДИ: 0,11–0,25) и у пациенток с HER2-положительными, гормон-рецептор-отрицательными опухолями, которые получали трастузумаб (БСВ: ОР = 0,15, 95% ДИ: 0,09–0,27; ОВ: ОР = 0,08, 95% ДИ: 0,03–0,22). Таким образом, пациентки, которые достигают полного патоморфологического ответа, определенного как ypT0 ypN0 или ypT0/is ypN0, имеют лучшие показатели выживаемости. Прогностическая ценность является наибольшей при агрессивных подтипах опухоли [2]. Последующий мета-анализ 49 исследований с включением 18 772 пациенток (большинство с II–III стадией РМЖ) также подтвердил, что достижение полного ответа на НАХТ коррелирует со значительным снижением частоты рецидива (ОР = 0,33; 95% ДИ: 0,28–0,39; $p < 0,001$) и случаев смерти (ОР = 0,28; 95% ДИ: 0,21–0,36; $p < 0,001$) [3]. Исходя из этих данных, основная цель проведения НАХТ как при первично операбельном, так и при местнораспространенном РМЖ – это достижение полного патоморфологического ответа на лечение, что особенно актуально для тройного негативного и HER2-позитивного РМЖ. На конференции в 2017 году в Сан-Галлене 92,5% экспертов проголосовали «за» НАХТ операбельного ТН РМЖ и 94% – «за» НАХТ операбельного HER2+ РМЖ II–III стадии [4].

Неoadьювантная ХТ HER2+ РМЖ

При проведении НАХТ HER2-положительного РМЖ в схемы лечения в обязательном порядке должен включаться трастузумаб – не менее 9 недель лечения. Впервые это было продемонстрировано в исследовании Noah: добавление трастузумаба к ХТ позволило увеличить частоту полного ответа с 19 до 38%, что транслировалось в увеличение 3-летней бессобытийной выживаемости с 56 до 71% [5]. В исследованиях по изучению эффективности двойной анти-HER2 блокады – комбинации пертузумаба и трастузумаба с ХТ – отмечено дальнейшее увеличение частоты полного ответа. В NeoSphere добав-

ление пертузумаба к комбинации доцетаксела и трастузумаба позволило увеличить частоту ответов в два раза [6]. В исследовании TRYPHAENA двойная анти-HER2 блокада позволила достичь полного патоморфоза в 63,6% (в группе, получавшей шесть курсов пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел + карбоплатин), 54,7% (пациентки получали три курса FEC, далее три курса пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) и 56,2% случаев (три курса FEC + пертузумаб + трастузумаб, далее три курса пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) [7]. Двойная блокада при HER2+ РМЖ позволяет достичь высокой частоты ответов на НАХТ и входит во все международные и российские рекомендации, начиная со II стадии HER2+ РМЖ.

Неoadьювантная ХТ ТН РМЖ

При ТН РМЖ продолжают дискуссии по поводу включения препаратов платины в схемы стандартного лечения (содержащих антрациклины и таксаны). В трех исследованиях было показано, что добавление карбоплатина к ХТ таксанами и антрациклинами увеличивает частоту полного патоморфологического ответа с 41,0 до 54,0% ($p = 0,0029$) независимо от стадии (исследование CALGB 40603), с 31,0 до 57,5% (исследование BrighTNess) и с 37,0 до 53,0% ($p = 0,005$) (исследование GeparSixto) [8, 9, 10]. При этом в исследовании GeparSixto увеличение полного ответа транслировалось в увеличение 3-летней БРВ с 76,1 до 85,8% (ОР = 0,56; 95% ДИ: 0,33–0,96; $p = 0,0350$), достоверной разницы в ОВ не получено [10]. В исследовании CALGB 40603 значимой разницы в БРВ выявлено не было [8]. Нужно отметить, что оба исследования, GeparSixto и CALGB 40603, не имели достаточной мощности для оценки выживаемости. Результаты BrighTNess ожидаются.

Учитывая полученные результаты по увеличению частоты полных патоморфологических ответов при добавлении карбоплатина к стандартной НАХТ ТН РМЖ и доказанной ранее прогностической значимости этого показателя, включение в схемы этого препарата следует рассматривать индивидуально. Необходимость включения препаратов платины в схемы лечения при наличии BRCA-мутации поддерживается не все-

ми экспертами Сан-Галлена. Ввиду отсутствия убедительной доказательной базы об увеличении частоты полного патоморфоза при добавлении платины около половины экспертов считают, что стандартная антрациклин-таксаносодержащая ХТ является более чем достаточной для этих пациенток [4]. Проведение дозоуплотненных режимов НАХТ также не поддерживается большинством экспертов.

Неoadьювантная ХТ люминальных подтипов РМЖ

Частота полных патоморфологических ответов при люминальных подтипах довольно низкая, но это в меньшей степени сказывается на прогнозе [2]. Показанием к назначению НАХТ чаще всего являются местнораспространенная болезнь или невозможность выполнения органосохранной операции [4]. После проведенной в полном объеме НАХТ после операции назначается гормонотерапия. При люминальных А-подтипах больным в менопаузе возможно назначение предоперационной гормонотерапии, которая проводится до достижения максимального эффекта – минимум 4–6 месяцев. Ингибиторы ароматазы более эффективны, чем тамоксифен в плане уменьшения размеров опухоли и объема операции [11–13]. Отсутствие желаемого эффекта при проведении гормонотерапии является поводом для перевода пациентки на ХТ.

Резидуальная болезнь после неoadьювантной ХТ

Несмотря на современную НАХТ, у части больных не удается достичь полного патоморфоза. В настоящее время множество исследований направлены на терапию резидуальной болезни (остаточной опухоли) после проведенной НАХТ; активно изучаются препараты платины, PARP-ингибиторы, CDK 4-/6-ингибиторы, иммунотерапия.

До недавнего времени при ТН РМЖ не рекомендовалось назначение дополнительного лечения. Японское исследование CREATE-X по применению капецитабина в течение 6 месяцев в адьювантной терапии у больных, не достигших полного патоморфоза, продемонстрировало достоверное увеличение БРВ у больных ТН РМЖ (ОР = 0,58; 95% ДИ: 0,39–0,87) [14].

В настоящее время капецитабин после НАХТ включен в рекомендации NCCN, РУССКО [15, 16]. В 2017 году 50 % экспертов Сан Галлена проголосовали «за» назначение капецитабина при ТН РМЖ при резидуальной опухоли более 1 см или N+ [4].

При наличии резидуальной болезни при HER 2+ РМЖ до недавнего времени стандартом являлось продолжение применения трастузумаба до года $\pm$ гормонотерапия в зависимости от рецепторного статуса. Исследование KATHERINE, посвященное изучению эффективности препарата T-DM1 у больных, не достигших полного патоморфологического ответа на НАХТ, в корне изменило клиническую практику [17]. В нем пациентки без полного ответа рандомизировались на стандартное введение трастузумаба или T-DM1. При анализе 3-летних результатов 88,3 % пациенток в группе T-DM1 и 77,0 % в группе трастузумаба были свободны от инвазивного заболевания (для инвазивного заболевания или смерти OR = 0,50; 95 % ДИ: 0,39–0,64; $p < 0,001$). Таким образом, среди пациенток с HER 2-положительным РМЖ, которые имели резидуальную опухоль после НАХТ, риск рецидива инвазивного рака молочной железы или смерти был на 50 % ниже у получавших адъювантно T-DM1, чем трастузумаб [17]. T-DM1 в настоящее время входит во все рекомендации при наличии резидуальной опухоли любого объема после проведенной НАХТ.

Таким образом, проведение НАХТ при агрессивных подтипах РМЖ позволяет выявить подгруппу больных, не ответивших полностью на стандартную терапию (не достигших полного патоморфоза) и провести им дополнительное лечение.

В мире существуют различные подходы к классификации лечебного патоморфоза в зависимости от степени морфологических изменений после проведенного лечения. В России основные положения изложены в работах Г. А. Лавниковой (1972), Е. Ф. Луникова (1977), Н. А. Кравецкого (1977). В Великобритании патологоанатомы используют классификацию I. D. Miller и S. Payne (1999), а во Франции конкурируют классификации B. Chevallier (1993) и D. M. Sataloff (1995). Также известны

работы S. Akashi-Tanaka *et al.* (1996), A. H. Honkoop *et al.* (1998), H. M. Kuerer *et al.* (1998), I. C. Smith *et al.* (2000) [18].

В России по-прежнему наиболее популярной остается классификация Г. А. Лавниковой. Она была разработана в 1973–1976 годах для гистологической оценки степени повреждения опухоли после облучения и применима к опухолям различной локализации и разных гистологических форм [19]. Все классификации имеют преимущества и недостатки, но самая слабая их сторона – они не являются унифицированными и не позволяют морфологам «разговаривать на одном языке». Кроме того, неполный патоморфоз включает целый спектр морфологических изменений, начиная от почти полного с минимальной остаточной опухолью и до полной резистентности к проведенной терапии, что, очевидно, совершенно различно в прогностическом плане. В связи с этим дихотомичное деление на полный и неполный патоморфоз является весьма упрощенным, а в свете множества исследований, направленных на терапию остаточной опухоли, крайне необходима более четкая прогностическая информация. Специалистами M. D. Anderson Cancer Center W. Symmans *et al.* [19] был предложен унифицированный критерий RCB (Residual Cancer Burden), позволяющий оценивать остаточную опухоль на основании следующих показателей: размера (два показателя с учетом возможной асимметрии опухоли и того, что площадь, занимаемая опухолевыми клетками, может не соответствовать размеру макроскопического опухолевого ложа), клеточности опухоли, наличия рака *in situ*, а также числа и размера пораженных лимфоузлов. Критерий RCB рассчитывается по формуле с помощью калькулятора (Residual Burden Calculator) на сайте M. D. Anderson Cancer Center, где также можно отнести полученный результат к одной из четырех групп (RCB-0 [соответствует полному патоморфозу], -I, -II и -III). Клиническая валидация индекса RCB и оценка его прогностической значимости были осуществлены в когортном исследовании, включившем 382 больных РМЖ стадий T1–3N0–1, получавших НАХТ таксан-антрациклиновыми схемами. Пятилетняя БРВ больных с RCB-0 и RCB-I составила 92 %

(95 % ДИ: 86–96 %) и 94 % (95 % ДИ: 88–97 %) соответственно, в то время как при RCB-II и -III эти показатели были значимо ниже: 80 % (95 % ДИ: 59–82 %) и 58 % (95 % ДИ: 45–81 %). При этом показатель RCB-III являлся фактором неблагоприятного прогноза независимо от статуса РЭ/РП, стадии, достигнутой после НАХТ (ypTN), проведенной адъювантной гормонотерапии. Что самое важное: в многофакторном анализе только класс RCB оставался независимым прогностическим фактором в отношении БРВ (полный патоморфоз *vs* резидуальная опухоль HR = 2,50; 95 % ДИ: 1,70–3,69; $p < 0,001$), в то время как возраст, стадия, как исходная, так и после проведенной НАХТ (ypTN), степень злокачественности, мультифокальность теряли прогностическую значимость [19].

В 2019 году на конгрессе в Сан-Антонио были представлены результаты мультицентрового анализа, в котором оценены данные около 5 100 пациентов, получавших НАХТ в рамках 12 клинических исследований. В исследовании вновь подтверждена тесная связь индекса RCB с отдаленными результатами при всех подтипах рака молочной железы. У пациентов с ЭР+ HER 2-негативным РМЖ в 11 % случаев отмечен полный патоморфологический ответ, в 11 % – RCB-I, в 53 % – RCB-II и в 25 % – RCB-III. При 10-летнем наблюдении у 19 % пациентов с полным ответом (RCB-0) выявлены рецидив заболевания или смерть по сравнению с 14 % в группе RCB-I, 31 % в группе RCB-II и 48 % в группе RCB-III. В подгруппе пациентов с ЭР+ HER 2+-РМЖ 38 % были классифицированы как имеющие RCB-0, 20 % – как RCB-I, 33 % – RCB-II и 8 % – RCB-III. 10-летняя БРВ составила 91 % (95 % ДИ: 86–97) при полном патоморфологическом ответе, 83 % (95 % ДИ: 75–92) – в группе RCB-I, 64 % (95 % ДИ: 56–73) – в группе RCB-II и 45 % (95 % ДИ: 28–70) – в группе RCB-III. У пациентов с ЭР-HER 2+-РМЖ полный патоморфоз отмечен в 69 %, RCB-I – в 11 %, RCB-II – в 16 %, а RCB-III – в 4 %. 10-летняя БРВ составила 93 % (95 % ДИ: 89–96) при полном патоморфологическом ответе, 85 % (95 % ДИ: 76–96) в группе RCB-I, 63 % (95 % ДИ: 52–75) в группе RCB-II и 60 % (95 % ДИ: 42–86) в группе RCB-III.

Таблица
Бессобытийная выживаемость в зависимости от RCB при различных подтипах РМЖ

Подтип	Отдаленный результат	pCR = RCB0	RCB-I	RCB-II	RCB-III
ТН (N = 1774)	Частота (%)	43%	12%	33%	11%
	5-летняя БСВ (95% ДИ)	91 (88–93)	80 (74–86)	66 (62–70)	28 (22–35)
	10-летняя БСВ (95% ДИ)	86 (81–90)	75 (68–83)	61 (57–66)	25 (19–33)
ЭР- HER2+ (N = 478 / 572)	Частота (%)	69	11	16	4
	5-летняя БСВ (95% ДИ)	94 (91–97)	85 (76–96)	63 (52–75)	60 (42–86)
	10-летняя БСВ (95% ДИ)	93 (89–96)	85 (76–96)	63 (52–75)	60 (42–86)
ЭР+ HER2+ (N = 756 / 858)	Частота (%)	38	20	33	8
	5-летняя БСВ (95% ДИ)	94 (91–97)	91 (85–96)	76 (70–82)	54 (40–71)
	10-летняя БСВ (95% ДИ)	91 (86–97)	83 (75–92)	64 (56–73)	45 (28–70)
ЭР+ HER2– (N = 1957)	Частота (%)	11	11	53	25
	5-летняя БСВ (95% ДИ)	88 (83–93)	91 (86–95)	88 (70–83)	71 (67–76)
	10-летняя БСВ (95% ДИ)	81 (73–91)	86 (80–93)	69 (66–73)	52 (46–59)

У пациентов с ТН РМЖ полный ответ достигнут в 43 % случаев, в 12 % отмечен RCB-I, в 33 % – RCB-II и в 11 % – RCB-III. 10-летняя БСВ составила 86 % (95 % ДИ: 81–90) при полном патоморфологическом ответе, 75 % (95 % ДИ: 68–83) – в группе RCB-I, 61 % (95 % ДИ: 57–66) – в группе RCB-II и всего 25 % (95 % ДИ: 19–33) – в группе RCB-III (см. табл.).

Таким образом, выживаемость больных с RCB-I или near pCR, как этот класс называют в англоязычной литературе, то есть «почти полный ответ», приближается к выживаемости больных с полной регрессией. Учитывая это, больные с RCB-I, вероятно, не нуждаются в дополнительном адъювантном лечении (за исключением гормонотерапии при ЭР+ РМЖ). Совсем другая картина наблюдается при наличии резидуальной опухоли классов RCB-II и III: выживаемость этих больных значимо хуже, чем при RCB0–I, и именно эти больные могут получить максимальный выигрыш при назначении адъювантной терапии.

Заключение

Возможность оценить чувствительность к ХТ *in vivo*, воздействовать, при необходимости, на резидуальную болезнь, тем самым улучшая прогноз больным, является весомым аргументом для перемещения всего объема ХТ на предоперационный этап при неблагоприятных биологических подтипах. Унифицирован-

ная оценка остаточной опухоли после проведенной НАХТ позволяет четко выделить прогностические группы пациентов с различным ответом на лечение и в свою очередь планировать им дополнительную лекарственную терапию. Идущие в настоящее время исследования по терапии резидуальной болезни, вероятно, в будущем позволят максимально индивидуализировать этот подход.

Список литературы

1. Rastogi P., Anderson S., Barry H. D. et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 5, 778–785.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12; 384 (9938): 164–72.
3. Spring L, et al. AASR Annual Meeting 2016, abstr. 1439.
4. Curigliano G., Burnstein H., Weiner E et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 8, 1 August 2017, Pages 1700–1712.
5. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30; 375 (9712): 377–84.
6. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan; 13 (1): 25–32.
7. 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 (TRYPHENA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278–2284.
8. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed

by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1; 33(1): 13–21.

9. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr; 19 (4): 497–509.
10. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (Gepar Sixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun; 15 (7): 747–56.
11. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative «Arimidex» compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*, 2006, vol. 106, 2095–2103.
12. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, 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, vol. 23, 5108–5116.
13. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001, vol. 12, 1527–1532.
14. Toi M., Lee S-J, Lee ES, Ohtani, et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04). *SABCS 2015*. Abstract S1–07.
15. NCCN Guidelines, version 2. 2018.
16. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, 2018.
17. G. Minckwitz, C-S. Huang, Max S, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617–628.
18. А. А. Лисаева, Я. В. Вишневецкая, Е. М. Рошин и соавт. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях. Опухоли репродуктивной системы № 4, 2011, 19–23.
19. 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.
20. C. Yau. Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis. *SABCS 2019*. Abstract GS5–01.

Для цитирования: Коваленко Е. И., Артамонова Е. В. Неoadъювантная терапия рака молочной железы. Значение резидуальной болезни. Медицинский алфавит. 2020 (20): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-30-33>.

For citation: Kovalenko E. I., Artamonova E. V. Neoadjuvant therapy for breast cancer. Value of residual disease. Medical alphabet. 2020 (20): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-30-33>.