

# Постнеоадьювантное лечение рака молочной железы

В.Ф. Семиглазов  
 М.А. Джелаялова✉,  
 e-mail: gub.mariam@gmail.com  
 С.С. Ерещенко

Э.Т. Мунаева  
 Р.С. Песоцкий  
 А.И. Целуйко  
 А.С. Емельянов

Р.В. Донских  
 П.В. Криворотко

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

## Резюме

Достижение полного патоморфологического регресса в результате неоадьювантного лечения связано с улучшением прогнозов при раке молочной железы (PMЖ). Исследование CREATE-X продемонстрировало значительное улучшение выживаемости при использовании капецитабина у пациентов с трижды негативным PMЖ с резидуальным инвазивным заболеванием после проведенной неоадьювантной химиотерапии, а исследование KATHERINE показало значительную пользу применения трастузумаба эмтанзина (TDM1) у пациентов с экспрессией рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2), которые не достигли полного патоморфологического регресса после неоадьювантного лечения. При этом были созданы интересные альтернативные постнеоадьювантные методы терапии для пациентов группы высокого риска. Открытие молекулярных маркеров резистентности к эндокринотерапии (циклинзависимые киназы (CDK 4/6), мутация ER (ESR1), сигнальный путь mTOR, ко-экспрессия ER+/HER2+) и ингибиторов к ним расширило возможности эндокринотерапии не только распространенных и метастатических PMЖ, но и резидуальных ER+-опухолей.

Показатели полного патоморфологического регресса (pCR) при гормон-рецептор-позитивном (люминальном) раке молочной железы после проведенной неоадьювантной химиотерапии составляют около 10%, что намного ниже, чем показатели, наблюдаемые при HER2-позитивном и трижды негативном подтипах, поэтому необходимы новые стратегии для улучшения показателей pCR в данной подгруппе, несмотря на то что адьювантная гормонотерапия оказывает значительное влияние на отдаленные результаты у этих пациентов. Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой серин-треонин киназы, которые регулируют переход клеточного цикла от G1 к S-фазе во время митоза. Активность CDKs может быть ненормально повышена или нарушена при раке молочной железы, что приводит к постоянной стимуляции пролиферации и выживанию клеток, что является известным механизмом устойчивости к гормональному лечению. Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDKis) воздействуют на CDK и блокируют их активность, восстанавливая тем самым регуляцию клеточного цикла. В исследованиях пациентов с ER-положительным метастатическим раком молочной железы комбинация CDKis с гормонотерапией первой или второй линии показала значительное улучшение в выживаемости без прогрессирования и частоте ответа на лечение. Развивающиеся технологии, такие как секвенирование следующего поколения и профили экспрессии генов, улучшили наше понимание биологии резидуального заболевания и, следовательно, механизмов, влияющих на устойчивость к лечению.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, постнеоадьювантное лечение, неоадьювантная системная терапия, резидуальная опухоль, потенциальные биомаркеры

**Для цитирования:** Семиглазов В.Ф., Джелаялова М.А., Ерещенко С.С., Мунаева Э.Т., Песоцкий Р.С., Целуйко А.И., Емельянов А.С., Донских Р.В., Криворотко П.В. Постнеоадьювантное лечение рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2020;(9):232–241. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-232-241.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Post-neoadjuvant treatment of breast cancer

Vladimir F. Semiglazov  
 Mariam A. Dzhelialova✉,  
 e-mail: gub.mariam@gmail.com  
 Sergey S. Yerechshenko

Elita T. Munaeva  
 Roman S. Pesotsky  
 Andrey I. Tseluyko  
 Alexander S. Emelyanov

Roman V. Donskikh  
 Petr V. Krivorotko

Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

## Abstract

Achieving a pathologic complete response as a result of neoadjuvant treatment is associated with improved prognosis in breast cancer. The CREATE-X trial showed a significant survival improvement with capecitabine treatment of patients with residual invasive disease following neoadjuvant chemotherapy, and the KATHERINE trial demonstrated a significant benefit of trastuzumab-emtansine (TDM1) in patients with HER2-positive breast cancer who did not achieve a pathologic complete response, so we have a lot of interesting alternatives of post-neoadjuvant treatments for high-risk patients. The discovery of molecular markers of resistance to endocrinotherapy (cyclin-dependent kinases (CDK 4/6), ER mutation (ESR1), mTOR signaling pathway, co-expression of ER+/HER2+) and inhibitors to them expanded the possibilities of endocrinotherapy not only in advanced and metastatic breast cancer, but also in residual ER+ tumors.

The pCR rates in hormone receptor-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy are around 10%, which is much lower than the values observed in HER2-positive and triple negative subtypes, so new strategies are needed to improve pCR rates in this

subgroup, even though the adjuvant endocrine therapy impacts significantly the outcomes of these patients. The cyclin-dependent kinases (CDKs) are serine–threonine kinases that regulate cell cycle progression from the G1 to the S-phase during mitosis. CDKs activity can be abnormally increased or dysregulated in breast cancer, leading to a constant stimulus for cell proliferation and survival, which is a known mechanism of resistance to endocrine treatment. The CDK inhibitors act on CDKs and block their activity, thereby restoring the cell cycle regulation. In studies with metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients, the combination of a CDKi with first or second-line endocrine therapy showed significant improvements in progression-free survival and response rates. Evolving techniques such as next-generation sequencing and gene expression profiles have improved our understanding of the biology of residual disease and also the mechanisms involved in treatment resistance.

**Keywords:** breast cancer, post-neoadjuvant treatment, neoadjuvant systemic therapy, residual invasive tumor, potential biomarkers

**For citation:** Semiglazov V.F., Dzhelalova M.A., Yerechshenko S.S., Munaeva E.T., Pesotsky R.S., Tseluyko A.I., Emelyanov A.S., Donskikh R.V., Krivorotko P.V. Post-neoadjuvant treatment of breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):232–241. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-232-241.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Обычно под термином «постнеоадьювантное лечение» понимается лечение резидуального заболевания (остаточной инвазивной опухоли в молочной железе или в удаленных регионарных лимфатических узлах). На самом деле постнеоадьювантное лечение может предприниматься также у пациентов, достигших благодаря предоперационной терапии полного патоморфологического регресса (pCR). Оно рекомендуется практически всем пациентам с люминальными опухолями в виде гормонотерапии (тамоксифен или ингибиторы ароматазы с супрессией овариальной функции агонистами ЛГ-рилизинг-гормона (aLHRH) в пременопаузе). У пациентов с HER2-позитивным/ER-негативным РМЖ, достигших pCR после неоадьювантной химиотерапии (таксаны) в комбинации с таргетной терапией (трастузумаб ± пертузумаб), рекомендуется продление таргетной терапии до одного года.

Назначение постнеоадьювантной терапии у пациентов с трижды негативным РМЖ (ТНРМЖ), достигших патоморфологического полного регресса после неоадьювантной терапии (антрациклины ± таксаны ± карбоплатин), особенно у пациентов с мутацией BRCA 1/2, и использование у них антиPARP-терапии (олапариб) остается предметом рандомизированных клинических испытаний.

Начало проспективных рандомизированных испытаний неоадьювантной химиотерапии приходится на 80–90-е гг. XX в. по инициативе Бернарда Фишера, предложившего гипотезу о системном характере инвазивного рака молочной железы даже в самых ранних клинических стадиях. Исходя из этой теории, провозгласившей как можно более раннее начало системной терапии, были предприняты многочисленные клинические испытания в США (проекты NSABP-B) и Западной Европе, сравнивающие эффективность неоадьювантной (предоперационной) химиотерапии с адьювантной терапией такими же препаратами. К огорчению многих специалистов, эти испытания не показали каких-либо преимуществ сверхранней неоадьювантной терапии по сравнению со стандартной адьювантной терапией, если судить по главным критериям эффективности – показателям безрецидивной и общей 5- и 10-летней выживаемости.

Вместе с тем в рамках этих исследований было доказано, что достижение с помощью неоадьювантной терапии патоморфологического полного регресса первичной опухоли и регионарных метастазов (pCR) транслируется в улучшение выживаемости и снижение смертности от РМЖ. Стало ясно, что одно локальное лечение (операция ± лучевая терапия) даже клинически ранних стадий РМЖ не гарантирует такой же успех лечения без дополнительной системной терапии, направленной на скрытые микрометастазы опухоли.

В обзоре D. Mauri [1], касающемся истории первых клинических испытаний неоадьювантной химиотерапии, упоминается также рандомизированное исследование неоадьювантной химиотерапии в комбинации с лучевой терапией против одной лучевой терапии, проведенное в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова [2].

Главный редактор журнала профессор Franco Cavalli (будущий президент UICC) отметил, что впервые в истории терапии РМЖ в российском испытании неоадьювантная терапия не сравнивается с адьювантной терапией, а один вид неоадьювантной терапии сравнивается с другим. Это послужило в дальнейшем отправной точкой изучения новых лекарственных препаратов и схем на модели неоадьювантной терапии. Проведенный позже P. Cortazar [3] метаанализ рандомизированных испытаний неоадьювантного лечения (включая испытание НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) показал, что достижение патоморфологического полного регресса (pCR) означает успех и улучшение выживаемости на «уровне пациента», но не на уровне самого испытания нового лекарственного средства. Это означает, что даже при достижении pCR целесообразно дальнейшее наблюдение за пациентом с 3-летней оценкой бессобытийной выживаемости (EFS).

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСТНЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Роль дополнительной химиотерапии в качестве постнеоадьювантного лечения изучается в исследовании III фазы ECOG-ACRIN (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02445391) у пациентов с ТНРМЖ и резидуальной

инвазивной опухолью после неоадьювантной химиотерапии на основе таксанов или антрациклинов. В данном исследовании первоначально пациенты рандомизировались в группу постнеоадьювантной платинсодержащей химиотерапии (карбоплатин или цисплатин) или в группу наблюдения. После публикации результатов CREATE-X в это исследование были внесены поправки: в качестве контрольной группы стала использоваться терапия капецитабином. Обоснование исследования заключается в назначении дополнительной химиотерапии с различными механизмами действия для преодоления резистентности у пациентов с резидуальным заболеванием так же, как в исследовании CREATE-X [4].

**PARPi.** Использование монотерапии PARPi значительно улучшило выживаемость без прогрессирования по сравнению с химиотерапией у ранее леченных пациентов с метастатическим раком молочной железы, имеющих герминальную BRCA-мутацию [5, 6]. В постнеоадьювантном режиме комбинация цисплатина и PARP-ингибитора рупапарита была изучена в исследовании BRE09-146 группы Hoosier Oncology (n = 128) [7]. Пациенты с мутацией BRCA или ТНПМЖ при наличии резидуальной опухоли после проведенной неоадьювантной химиотерапии были рандомизированы 1:1 для получения цисплатина (75 мг/м<sup>2</sup> D1 каждые 3 недели в течение четырех циклов) ± рупапарит (24–30 мг D1 каждые 3 недели в течение четырех циклов с последующим введением 30 мг внутривенно или 100 мг перорально в неделю в течение 24 недель). БРВ была одинаковой в обеих группах (58,3% для цисплатина против 63,1% для цисплатина в комбинации с рупапаритом; p = 0,43), а статус BRCA не являлся прогностическим фактором эффективности лечения. Следует отметить, что доза рупапарита в этом исследовании была ниже рекомендуемой дозы исследования II фазы в 600 мг [7]. В исследовании III фазы OLYMPIA в настоящее время продолжается набор пациентов с ранним HER2-отрицательным раком молочной железы, имеющих герминальную BRCA-мутацию, для получения 1 года адьювантного олапариба или плацебо после операции и неоадьювантного или адьювантного лечения (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02032823). Результаты этого исследования могут прояснить нерешенные вопросы, касающиеся активности PARP-ингибиторов у пациентов с ТНПМЖ как в адьювантном, так и в постнеоадьювантном режимах.

**Иммунотерапия.** Химиотерапия модулирует опухолевое микроокружение путем изменения состава стромальных иммунных клеток. После неоадьювантной химиотерапии наблюдалось снижение Т-регуляторных и увеличение Т-цитотоксических клеток в тканях и образцах крови, что свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте этого лечения [8, 9]. Уменьшая популяцию регуляторных Т-клеток и увеличивая количество активированных цитотоксических лимфоцитов, неоадьювантное лечение стимулирует иммуноактивированное опухолевое микроокружение, которое может способствовать эффективности химиотерапии. Наблюдение о том, что

повышенные концентрации опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) при остаточном заболевании после неоадьювантного лечения связаны с улучшенным прогнозом, подтверждает эту гипотезу.

Разработка лекарств, стимулирующих иммунный ответ против опухолевых клеток, позволила значительно улучшить выживаемость при некоторых заболеваниях, таких как меланома и немелкоклеточный рак легкого [10, 11]. Высокая мутационная нагрузка в опухоли является надежным предиктором ответа на иммунотерапию при немелкоклеточном раке легкого, что может быть объяснено тем фактом, что опухоли, содержащие больше мутаций, экспрессируют больше aberrантных белков, которые могут служить антигенами, распознаваемыми иммунной системой и индуцирующими иммунный ответ [12]. Существуют многообещающие исследования, посвященные изучению роли иммунотерапии в качестве постнеоадьювантного лечения при раке молочной железы, при этом большинство исследований сосредоточено на трижды негативном подтипе, который имеет наибольшую мутационную нагрузку среди всех подтипов, а также связан с наихудшим прогнозом [13, 14].

### ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСТНЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ HER2-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Уже доказано, что до 66% пациентов с амплификацией/гиперэкспрессией HER2, получивших неоадьювантную химиотерапию в комбинации с двойной антиHER2-блокадой (пертузумаб и трастузумаб), достигли pCR [15]. Согласно гайдлайнам, антиHER2-терапию следует продолжить после операции у всех пациентов до 1 года лечения. Тем не менее преимущества этой консолидирующей терапии неясны для пациентов с резидуальным заболеванием, а также неизвестно, нуждаются ли пациенты, достигшие pCR после неоадьювантного лечения, дополнительной HER2-блокады после операции [16].

Испытание ExteNET оценило расширенную адьювантную терапию пан-HER-ингибитором нератинибом у 2840 HER2-позитивных пациентов с ранним раком молочной железы, которые были рандомизированы на 1 год лечения нератинибом, по сравнению с плацебо, после завершения адьювантной или неоадьювантной химиотерапии и трастузумаба в течение 1 года. Пациенты в группе нератиниба показали лучшую 5-летнюю БРВ по сравнению с группой плацебо (90,2% против 87,7%; HR 0,73; 95% CI 0,57–0,92, p = 0,008). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й степени тяжести и выше в группе терапии нератинибом были диарея (41%), рвота (3%) и тошнота (2%) [17].

Трастузумаб эмтанзин (TDM1) представляет собой конъюгат «лекарственное средство – антитело», который образован из моноклонального антиHER2-антитела и химиотерапевтического агента DM1, воздействующего на микротрубочки. Препарат продемонстрировал активность у пациентов с метастатическим и ранним

раком молочной железы [18, 19]. В исследовании III фазы KATHERINE для оценки эффективности TDM1 в постнеоадьювантном режиме было рандомизировано 1486 пациентов с HER2-положительным раком молочной железы и наличием резидуальной опухоли после неоадьювантного лечения для получения 14 циклов TDM1 или для поддерживающей терапии трастузумабом в течение 14 циклов. В промежуточном анализе со средним периодом наблюдения 41,4 месяца 3-летняя выживаемость без инвазивного заболевания (iDFS) составила 88,3% при терапии TDM1 против 77% в группе трастузумаба (HR 0,50; 95% CI 0,39–0,64,  $p < 0,001$ ). Частота отдаленных рецидивов составила 10,5% в группе TDM1 против 15,9% в группе трастузумаба, при этом выигрыш от применения TDM1 наблюдался во всех подгруппах. Около 18% пациентов, включенных в исследование, получали неоадьювантное лечение с использованием трастузумаба и пертузумаба, современным стандартом лечения для большинства пациентов с HER2-положительными опухолями [20]. Учитывая впечатляющие результаты, представленные в исследовании KATHERINE, постнеоадьювантное применение TDM1 представляет собой новый стандарт лечения для HER2-положительных пациентов с резидуальной опухолью после неоадьювантной терапии.

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСТНЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ HR-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Свыше 70% пациентов с раком молочной железы имеют эстроген-рецептор-положительные (ER+) опухоли, то есть считаются гормонозависимыми, поэтому большинство женщин с ранними (операбельными) опухолями получают адьювантную эндокринотерапию. Пациентам с метастатическим ER+ РМЖ также часто назначается гормонозависимое лечение. Пациенты с ER+/PR+ местнораспространенным раком молочной железы, включая относительно операбельные опухоли (cT2N1, cT3N0M0), до сих пор подвергаются неоадьювантной химиотерапии в большинстве онкологических центров и диспансеров России и других стран. Более 10 лет назад в Институте онкологии им. Н.Н. Петрова было проведено несколько рандомизированных исследований неоадьювантной эндокринотерапии (ингибиторы ароматазы против тамоксифена, неоадьювантная эндокринотерапия против неоадьювантной химиотерапии и др.) [21–23]. Первичной целью этих исследований является оценка гистологически полного или частичного ответа на лечение и частота выполнения органосохраняющего лечения. Десять лет спустя оказалось возможным представить отдаленные результаты неоадьювантной эндокринотерапии в сравнении с химиотерапией после ретроспективного иммуногистохимического анализа (ИГХ) фенотипов 239 пациентов с ER+ РМЖ. Исследование показало тенденцию к увеличению показателей 10-летней безрецидивной выживаемости (DFS) при люминальном А-подтипе РМЖ у получавших эндокринотерапию в сравнении с химиоте-

рапией (72,8% vs 53,9%,  $p = 0,062$ ). Не выявлено достоверных отличий DFS в группе с люминальным В-подтипом РМЖ (41% vs 40%) [24].

Открытие молекулярных маркеров резистентности к эндокринотерапии (циклинзависимые киназы (CDK 4/6), мутация ER (ESR1), сигнальный путь mTOR, ко-экспрессии ER+/HER2+) и ингибиторов к ним (палбоциклиб, эверолимус и др.) расширило возможности эндокринотерапии не только распространенных и метастатических РМЖ, но и операбельных ER+-опухолей.

Показатели pCR при гормон-рецептор-положительном раке молочной железы после проведенной неоадьювантной химиотерапии составляют около 10%, что намного ниже, чем показатели, наблюдаемые при HER2-положительном и трижды негативном подтипах, поэтому необходимы новые стратегии для улучшения показателей pCR в данной подгруппе, несмотря на то что адьювантная гормонотерапия оказывает значительное влияние на отдаленные результаты у этих пациентов [24]. Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой серин-треонин киназы, которые регулируют переход клеточного цикла от G1 к S-фазе во время митоза [25]. Активность CDKs может быть ненормально повышена или нарушена при раке молочной железы, что приводит к постоянной стимуляции пролиферации и выживания клеток, что является известным механизмом устойчивости к гормональному лечению [26]. Ингибиторы CDK (CDKis) воздействуют на CDK и блокируют их активность, восстанавливая тем самым регуляцию клеточного цикла [27]. В исследованиях пациентов с HR-положительным метастатическим раком молочной железы комбинация CDKis с гормонотерапией первой или второй линии показала значительное улучшение в выживаемости без прогрессирования и частоте ответа на лечение [28–30]. Роль CDKis в постнеоадьювантном лечении изучается в исследовании III фазы PENELOPE-B. Пациенты с HR-положительным, HER2-негативным раком молочной железы, которые не достигли pCR после таксансодержащей неоадьювантной химиотерапии, получают стандартную гормонотерапию и рандомизируются в соотношении 1:1 в группу палбоциклиба (125 мг один раз в день, D1–D21 с последующим 7-дневным перерывом в 28-дневных циклах) или 13 циклов плацебо.

Как описывалось ранее, в исследовании OLYMPIA проводится набор пациентов, страдающих раком молочной железы и имеющих герминальную мутацию BRCA, для получения 1 года адьювантного олапариба или плацебо. Это исследование позволяет включать пациентов с HR-положительным заболеванием группы высокого риска ( $\geq 4$  пораженных лимфатических узлов в хирургическом препарате или остаточное заболевание после неоадьювантного лечения и показатель CPS + EG  $\geq 3$ ) [31]. При отборе пациентов с неполным ответом на неоадьювантную химиотерапию данное исследование предоставит ценные данные, касающиеся эффективности таргетной терапии (PARPi) в постнеоадьювантном режиме для гормон-рецептор-положительных пациентов с высоким риском, у которых имеется BRCA-мутация.

## ПЕРСПЕКТИВЫ

### Потенциальные биомаркеры при резидуальном заболевании

*Экспрессия Ki-67.* Белок Ki-67 присутствует в ядре клеток, находящихся в митозе, в то время как он не встречается в покоящихся клетках, таким образом, экспрессия Ki-67 представляет собой маркер клеточной пролиферации [36]. Была продемонстрирована корреляция между экспрессией Ki-67 и процентом опухолевых клеток, которые находятся в S-фазе митотического цикла [37]. Количественная оценка экспрессии Ki-67 в образцах опухоли с использованием иммуногистохимии позволяет определить пролиферативный индекс, который представляет собой оценку доли опухолевых клеток, находящихся в митозе [34]. Была продемонстрирована прямая корреляция между экспрессией Ki-67 и частотой достижения pCR у пациентов, страдающих раком молочной железы, при этом высокий пролиферативный индекс является прогностическим показателем для достижения pCR [35, 36].

*Лимфоваскулярная инвазия.* Наличие лимфоваскулярной инвазии (LVI) в биоптатах опухоли, полученных до начала системного лечения, является предиктором рецидива заболевания [37, 38]. Namy et al. оценили прогностическое влияние LVI в хирургических образцах 1033 пациентов, получивших неоадьювантную терапию по поводу рака молочной железы [39]. LVI присутствовала в 29,2% проанализированных образцов и была связана с худшими результатами БРВ (HR 2,54; 95% CI 1,96–3,31;  $p < 0,001$ ), с более значительной корреляцией, наблюдаемой при трижды негативном (HR 3,73;  $p < 0,001$ ) и HER2-позитивном (HR 6,21;  $p < 0,001$ ) подтипах. Несмотря на то что наличие LVI в резидуальной опухоли является негативным прогностическим фактором, который может способствовать отбору пациентов с высоким риском для получения постнеоадьювантного лечения, LVI не является предиктором пользы от дополнительного лечения. Роль LVI в резидуальной опухоли следует дополнительно изучить в исследованиях, оценивающих постнеоадьювантную терапию и биомаркеры при остаточном заболевании.

*Результаты оценки клинико-морфологических характеристик остаточного заболевания.* Поскольку наличие резидуального заболевания повышает риск рецидива, необходимо лучшее изучение этой группы пациентов. Оценка гистологических параметров остаточной опухоли (степень полиморфизма ядер, экспрессия Ki-67, LVI, экспрессия рецепторов гормонов и статус HER2) в сочетании с клиническими и патоморфологическими характеристиками до неоадьювантного лечения (размер опухоли, состояние лимфатических узлов, клеточность опухоли) позволяет получить прогностическую информацию. Эти характеристики могут быть объединены в форме оценок и алгоритмов, которые можно использовать для оценивания риска рецидива в данной группе населения.

Оценка предоперационного эндокринного прогностического индекса (PEPI) учитывает размер опухоли до и

после неоадьювантной терапии, уровни экспрессии Ki-67, состояние лимфатических узлов и статус гормональных рецепторов для оценки риска рецидива у пациентов с положительной экспрессией стероидных рецепторов. Данная шкала делит пациентов на три группы (высокий, средний и низкий риск) в соответствии с вышеупомянутыми клиническими и патоморфологическими признаками. В двух разных когортах оценка PEPI точно предсказывала риск рецидива и выживаемость без рака молочной железы со значительными различиями в частоте рецидивов между тремя группами [40].

Другие шкалы, включающие клинические и патоморфологические переменные, были разработаны для оценки риска рецидивов у пациентов с остаточным заболеванием [41, 9]. Предоставляя оценку рисков рецидивов рака молочной железы, эти шкалы дают ценную прогностическую информацию, которая может использоваться для принятия решений о лечении, хотя они не могут предсказать пользу от применения дополнительной терапии.

*Экспрессия генов, протеомный и мутационный профиль в резидуальной опухоли.* Растет интерес к получению знаний о резидуальной опухоли и пониманию механизмов, вовлеченных в устойчивость к проводимой терапии. Паттерны экспрессии генов в клетках рака молочной железы могут меняться из-за проводимой неоадьювантной химиотерапии, при этом в резидуальной опухоли будут представлены иные уровни экспрессии генов, вовлеченных в пролиферацию клеток, инвазивность, клеточный цикл и иммунный ответ, по сравнению с образцами опухоли перед терапией [41, 9]. Аналогично неоадьювантная терапия может влиять на экспрессию определенных белков или частоту мутаций, таких как TP53 и PI3K [42].

*Циркулирующие опухолевые ДНК.* Другой способ изучения мутационного профиля опухоли заключается в выделении циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) в плазме крови с тем преимуществом, что этот метод не требует инвазивной биопсии ткани [43]. Garcia-Murillas et al. сообщили важные данные о 55 пациентах, страдающих раком молочной железы, у которых после завершения неоадьювантной терапии и проведенной операции было определено наличие ctDNA в образцах плазмы во время их дальнейшего наблюдения [44]. Наличие ctDNA было в значительной степени связано с рецидивом заболевания (HR 25,1; 95% CI 4,08–1,50,  $p < 0,0001$ ). Следует отметить, что среднее время между обнаружением ctDNA и клиническим рецидивом составило 7,9 мес., что демонстрирует потенциал использования ctDNA в качестве раннего предиктора рецидива при наблюдении пациентов, страдающих раком молочной железы. Чувствительность метода определения ctDNA может значительно возрасти при анализе нескольких последовательных образцов, поэтому тот факт, что в данном исследовании образцы собирались периодически во время наблюдения за пациентом, мог способствовать получению таких результатов [49].

Chen et al. оценили мутационный профиль 38 пациентов с ТНРМЖ, у которых имелась резидуальная опухоль

после неоадьювантной химиотерапии, с использованием мультигенной панели с секвенированием следующего поколения (NGS) [47]. В общей сложности в 33 из 38 проанализированных образцов была обнаружена по крайней мере одна соматическая мутация, при этом наиболее частыми были мутации TP53 (82%), PI3K (16%) и AKT1 (5%). Кроме того, ctDNA, выделенная из образцов плазмы, полученных после операции, была проверена на те же мутации, которые присутствовали в опухолях. Из 33 пациентов, у которых наблюдалась соматическая мутация в резидуальной опухоли, у 4 была определена та же мутация в ctDNA. Интересно, что частота рецидивов составила 100% среди пациентов, у которых была обнаружена ctDNA после проведенной неоадьювантной терапии, по сравнению с 26% у пациентов с неопределяемыми уровнями ctDNA. Пациенты с обнаруживаемой ctDNA после операции имели более низкую БРВ по сравнению с пациентами с необнаруживаемой ctDNA: медиана БРВ составила 4,6 мес., тогда как во второй группе она не была достигнута (HR 12,6; 95% CI 3,06–52,2,  $p < 0,001$ ) [46]. В данном исследовании обнаружение ctDNA после неоадьювантного лечения было в значительной степени связано с повышенным риском рецидива, хотя исследовательский характер анализа и ограниченный размер выборки не позволяют сделать окончательные выводы.

Определение ctDNA после неоадьювантной химиотерапии у пациентов с наличием резидуального заболевания дает ценную информацию относительно мутационного профиля опухоли хеморезистентных клеток, которые, вероятно, будут вовлечены в рецидив заболевания. Следовательно, данная тактика потенциально может способствовать обнаружению рецидива заболевания, а также направлять отбор пациентов с самым высоким риском рецидива в качестве потенциальных кандидатов для дополнительного лечения или для включения в клинические исследования. Роль ctDNA как прогностического и предиктивного биомаркера в постнеоадьювантном режиме нуждается в подтверждении в проспективных клинических испытаниях перед включением в клиническую практику.

*Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs) и биомаркеры иммунной активации.* Наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в биопсийных образцах связано с лучшим прогнозом при нескольких видах опухолей, включая рак молочной железы [47–49]. Уровни TILs могут значительно изменяться во время неоадьювантного лечения [50, 8]. Помимо его прогностического значения, интересна также роль TILs в резидуальной опухоли. Одним из механизмов, с помощью которых химиотерапия оказывает противоопухолевое действие, является индукция иммунного ответа против опухоли, опосредованного дендритными клетками и цитотоксическими лимфоцитами, которые активируются при воздействии антигена в результате гибели клеток и апоптоза [51, 52].

Интересно, что исследование, проведенное A.S. Namy et al. с оценкой уровней TIL до и после неоадьювантного лечения с использованием химиотерапии и трастузумаба у 175 пациентов с HER2-положительным раком молочной

железы, показало, что уровни TIL снизились у 78% пациентов во время неоадьювантной терапии, и что снижение уровня TIL было предиктором pCR ( $p < 0,001$ ) [39]. Базовые уровни TIL не были связаны с прогнозом, хотя в популяции пациентов с наличием резидуальной опухоли ( $n = 107$ ) уровни TIL выше 25% были связаны с худшей выживаемостью (HR 7,89; 95% CI 1,68–37,77,  $p = 0,009$ ). Это исследование подчеркивает, что роль TIL в резидуальном заболевании нуждается в дальнейшем изучении, и интерпретация уровней TIL может различаться в зависимости от подтипа рака молочной железы и использования таргетных агентов (например, antiHER2-терапии).

Неоадьювантная химиотерапия также способствует модификации опухолевого микроокружения путем снижения концентрации CD4+-Т-клеток, которые являются иммуномодуляторами, при одновременном увеличении концентрации CD8+-Т-клеток, имеющих цитотоксический эффект и обладающих противоопухолевой активностью [53]. Конечным эффектом этих модификаций, индуцируемых неоадьювантным лечением, является опухолевое микроокружение, которое является более воспалительным и иммуногенным. Высокая инфильтрация CD8+-лимфоцитами в опухоли также связана с повышением уровня pCR, что позволяет предположить, что провоспалительное микроокружение является важным компонентом противоопухолевой активности.

Фактор транскрипции FOXP3 экспрессируется в подгруппе Т-лимфоцитов, которые оказывают иммуномодулирующее и подавляющее действие на иммунный ответ [54]. Ladoire et al. разработали шкалу, основанную на соотношении между концентрациями CD8+-лимфоцитов и FOXP3+ в опухолевом микроокружении пациентов с раком молочной железы, включающую одну исследуемую когорту (111 HER2-положительных пациентов) и две отдельные группы подтверждения (1-я когорта: 84 HER2-положительных пациента; 2-я группа: 51 HER2-отрицательный пациент) [55]. Более высокие соотношения (свидетельствующие о более иммуногенной опухолевой строме) были в значительной степени связаны с улучшенным прогнозом. Для прогнозирования ОВ в подгруппе HER2-положительных пациентов данная оценка была более точной, чем достижение pCR. Liu et al. также оценивали FOXP3+-клетки в опухолевом микроокружении у 132 пациентов (у 111 из которых имелись образцы резидуального заболевания) [56]. Высокая концентрация FOXP3+-клеток в резидуальной опухоли была связана с ухудшением показателей БРВ ( $p = 0,006$ ) и ОВ ( $p = 0,001$ ). Те же результаты были описаны в исследовании 131 пациента с ТНРМЖ, проведенном Miyashita et al., которые оценивали соотношение CD8/FOXP3 на исходном уровне и в резидуальной опухоли [57]. Пятилетняя БРВ составила 72% для пациентов с высоким соотношением CD8/FOXP3 по сравнению с 40% для пациентов с низким соотношением CD8/FOXP3 ( $p = 0,009$ ). Эти результаты подчеркивают роль иммунной активации в опухолевой строме как прогностического фактора, а также как потенциальной терапевтической мишени для изучения.

Несмотря на то что прогностическая ценность TILs в резидуальной опухоли уже продемонстрирована, большинство этих исследований были небольшими и ретроспективными, со значительным расхождением между методами, используемыми для количественного определения TIL. В 2017 г. международная рабочая группа по иммунно-онкологическим биомаркерам при раке молочной железы опубликовала рекомендации по использованию TIL при раке молочной железы, в том числе в резидуальной опухоли, описывающие стандартные критерии для количественной оценки TIL [58]. Применение этих принципов в рутинной патоморфологической оценке должно позволить улучшить согласованность оценки TIL, которая может стать интересным фактором стратификации для будущих клинических испытаний.

*Ксенотрансплантаты, полученные от пациента, и экспериментальные модели in vivo с резидуальной опухолью.* Имплантация клеток рака молочной железы иммунодефицитным мышам представляет собой ксенотрансплантат, при этом когда имплантируется ткань, полученная из опухоли пациента, то она определяется как ксенотрансплантат, полученный от пациента [59]. Эта методика дает возможность оценить in vivo чувствительность опухоли к противоопухолевым препаратам, изучить рост опухоли и ее молекулярный профиль в разные моменты времени [60].

X. Zhang et al. разработали 13 моделей ксенотрансплантатов, полученных из образцов опухолей молочной железы до неоадьювантной терапии, чтобы сравнить реакции на лечение, наблюдаемые в ксенотрансплантатах, с ответами, наблюдаемыми в опухоли пациента [61]. В 92% случаев ксенотрансплантат воспроизводил паттерн ответа, наблюдаемый в первичной опухоли. J. Yu et al. [62] также отметили, что ксенотрансплантаты, подвергшиеся воздействию паклитаксела, точно воспроизводили клинический ответ пациентов. Эти результаты свидетельствуют о том, что ксенотрансплантаты могут воспроизводить реакции на лечение, наблюдаемые в первичной опухоли, и служат в качестве потенциальных моделей для тестирования различных методов лечения и оценки их эффектов in vivo.

Исследования с ксенотрансплантатами демонстрируют, что мутационный профиль опухоли и паттерны экспрессии генов очень похожи между исходными опухолями и резидуальным заболеванием. Кроме того, существует высокая степень соответствия между ответами на лечение, наблюдаемыми у пациентов, и их соответствующими моделями ксенотрансплантата. Ксенотрансплантаты, полученные из резидуальных опухолей, дают возможность изучить механизмы устойчивости к лечению и новые терапевтические мишени, а также оценить лекарственные реакции in vivo. Полученные от пациентов модели ксенотрансплантата имеют огромный потенциал для дальнейшего изучения и могут стать ценным инструментом для создания индивидуализированного лечения в постнеоадьювантном режиме. В настоя-

щее время проводятся исследования по разработке ксенотрансплантатов от резидуальных опухолей с целью определения их молекулярного профиля и оценки новых терапевтических агентов в этих моделях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильный отбор пациентов с высоким риском и наличием резидуальной опухоли после неоадьювантной терапии может объяснить различия, наблюдаемые между исследованиями, и объяснить положительные результаты CREATE-X. В рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO), опубликованных в 2018 г., говорится, что капецитабин можно применять у HER2-негативных пациентов с наличием инвазивной резидуальной опухоли после неоадьювантной терапии [17].

Значительное улучшение БРВ, наблюдаемое в исследовании KATHERINE, поддерживает применение TDM1 в качестве нового стандартного лечения для HER2-позитивных пациентов с резидуальной опухолью после неоадьювантной терапии с использованием химиотерапии и антиHER2-агентов, но только более длительное наблюдение позволит получить более точную оценку влияния на ОВ и потенциальную долгосрочную токсичность этой тактики. Как и происходило в исследовании CREATE-X, отбор пациентов группы высокого риска, возможно, способствовал увеличению степени выигрыша, наблюдаемого при постнеоадьювантном лечении.

В настоящее время в постнеоадьювантном режиме оценивается несколько перспективных стратегий, таких как применение иммунотерапии и таргетной терапии. Более точное знание молекулярных и геномных характеристик опухоли, безусловно, улучшит развитие клинических испытаний для лечения резидуальной опухоли. Появление новых технологий, таких как секвенирование ДНК, профили экспрессии генов и ксенотрансплантаты, полученные от пациентов, улучшило наше понимание биологии опухоли, путей, вовлеченных в прогрессирование опухоли, и механизмов устойчивости к лекарственным средствам [63]. Определение молекулярного профиля опухоли и ее взаимодействия с опухолевым микроокружением у каждого отдельного пациента, страдающего раком молочной железы, будет способствовать развитию и индивидуализации лечения. Более того, лучшее понимание резидуальной опухоли с выявлением и валидацией прогностических и предиктивных биомаркеров будет способствовать выявлению пациентов, которые действительно получают пользу от дополнительной терапии. Исследования CREATE-X и KATHERINE представляют собой начало многообещающей эры новых стратегий постнеоадьювантного лечения рака молочной железы.



Поступила / Received 27.03.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2020  
Принята в печать / Accepted 13.05.2020

- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188–194. doi: 10.1093/jnci/dji021.
- Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L., Moiseyenko V.M., Ivanova O.A., Seleznev I.K. et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb–IIIa breast cancer. *Ann Oncol.* 1994;5(7):591–595. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058929.
- Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
- Masuda N., Lee S.J., Ohtani S., Im Y.H., Lee E.S., Yokota I. et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147–2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
- Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523–533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
- Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753–763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
- Miller K., Tong Y., Jones D.R., Walsh T., Danso M.A., MaPaula Silverman C.X. 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(15):1082. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.1082.
- Pelekanou V., Carvajal-Hausdorf D.E., Altan M., Wasserman B., Carvajal-Hausdorf C., Wimberly H. et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in breast cancer and its clinical significance. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):91. doi: 10.1186/s13058-017-0884-8.
- Asano Y., Kashiwagi S., Goto W., Takada K., Takahashi K., Hatano T. 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(1):888. doi: 10.1186/s12885-017-3927-8.
- Schachter J., Ribas A., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017;390(10105):1853–1862. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
- Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L. et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345–1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
- Gandara D.R., Paul S.M., Kowanetz M., Schleifman E., Zou W., Li Y. et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med.* 2018;24(9):1441–1448. doi: 10.1038/s41591-018-0134-3.
- Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V. et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(11):2598–2608. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
- Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D., Gay L., Ali S.M., Ennis R. et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 2017;9(1):34. doi: 10.1186/s13073-017-0424-2.
- Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25–32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
- Denduluri N., Somerfield M.R., Eisen A., Holloway J.N., Hurria A., King T.A. et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and adjuvant targeted therapy for HER2-positive breast cancers: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2416–2427. doi: 10.1200/JCO.2016.670182.
- Denduluri N., Chavez-MacGregor M., Telli M.L., Eisen A., Graff S.L., Hassett M.J. et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol.* 2018;36(23):2433–2443. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8604.
- Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J. et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732–742. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
- Harbeck N., Gluz O., Christgen M., Kates R.E., Braun M., Kümmel S. et al. De-Escalation strategies in human epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)-positive early Breast Cancer (BC): final analysis of the West German study group adjuvant dynamic marker adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early BC HER2- and hormone receptor-positive phase II randomized trial—efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant trastuzumab emtansine with or without Endocrine Therapy (ET) versus trastuzumab plus ET. *J Clin Oncol.* 2017;35(26):3046–3054. doi: 10.1200/JCO.2016.71.9815.
- von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-Positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
- Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Ziltsova E.K., Ivanov V.G., Bozhok A.A., Berstein L.M. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244–254. doi: 10.1002/cncr.22789.
- Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Николаев К.С., Комяхов А.В., Дашян Г.А. и др. *Рекомендации по лечению рака молочной железы.* М.: Мераполис; 2017. 168 с.
- Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V., Semiglazova T.Yu., Nikolayev K.S., Komyakhov A.V., Dashyan G.A., et al. *Recommendations for the treatment of breast cancer.* Moscow: Megapolis; 2017. 168 p. (In Russ.)
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Криворотко П.В., Иванов В.Г., Жильцова Е.К. и др. Неoadьювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор положительным раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2018;17(3):11–19. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.
- Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Krivorotko P.V., Ivanov V.G., Zhiltsova E.K. et al. Neoadjuvant endocrine therapy for patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology.* 2018;17(3):11–19. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.
- Gunter von Minckwitz P.C., Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
- Malumbres M., Harlow E., Hunt T., Hunter T., Lahti J.M., Manning G. et al. Cyclin-dependent kinases: a family portrait. *Nat Cell Biol.* 2009;11(11):1275–1276. doi: 10.1038/ncb1109-1275.
- Law M.E., Corsino P.E., Narayan S., Law B.K. Cyclin-dependent kinase inhibitors as anticancer therapeutics. *Mol Pharmacol.* 2015;88(5):846–852. doi: 10.1124/mol.115.099325.
- Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of postmenopausal estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
- Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. 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;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
- Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor Receptor 2–Negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541–1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155.
- Jeruss J.S., Mittendorf E.A., Tucker S.L., Gonzalez-Angulo A.M., Buchholz T.A., Sahin A.A. et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):246–252. doi: 10.1200/JCO.2007.11.5352.
- Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):311–322. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
- Sobecki M., Mrouj K., Colinge J., Gerbe F., Jay P., Krasinska L. et al. Cell-Cycle regulation accounts for variability in Ki-67 expression levels. *Cancer Res.* 2017;77(10):2722–2734. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0707.
- Tang L.H., Gonen M., Hedvat C., Modlin I.M., Klimstra D.S. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(12):1761–1770. doi: 10.1097/PAS.0b013e318263207c.
- Prihantono P., Hatta M., Binekada C., Sampepajung D., Haryasena H., Nelwan B. 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.

36. Sinn H.P., Schneeweiss A., Keller M., Schlombs K., Laible M., Seitz J. 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(1):124. doi: 10.1186/s12885-017-3111-1.
37. Lee A.H.S., Pinder S.E., Macmillan R.D., Mitchell M., Ellis I.O., Elston C.W., Blamey R.W. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer*. 2006;42(3):357–362. doi: 10.1016/j.ejca.2005.10.021.
38. Rakha E.A., Martin S., Lee A.H., Morgan D., Pharoah P.D., Hodi Z. et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma: vascular invasion in breast cancer. *Cancer*. 2012;118(15):3670–3680. doi: 10.1002/cncr.26711.
39. Hamy A.S., Lam G.T., Laas E., Darrigues L., Balezau T., Guerin J. et al. Lymphovascular invasion after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(2):295–304. doi: 10.1007/s10549-017-4610-0.
40. Ellis M.J., Tao Y., Luo J., A'Hern R., Evans D.B., Bhatnagar A.S. et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1380–1388. doi: 10.1093/jnci/djn309.
41. Symmans W.F., Wei C., Gould R., Yu X., Zhang Y., Liu M. et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1049–1060. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1010.
42. Jiang Y.Z., Yu K.D., Bao J., Peng W.T., Shao Z.M. Favorable prognostic impact in loss of TP53 and PIK3CA mutations after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res*. 2014;74(13):3399–3407. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0092.
43. Wang R., Li X., Zhang H., Wang K., He J. Cell-free circulating tumor DNA analysis for breast cancer and its clinical utilization as a biomarker. *Oncotarget*. 2017;8:75742–75755. doi: 10.18632/oncotarget.20608.
44. Garcia-Murillas I., Schiavon G., Weigelt B., Ng C., Hrebien S., Cutts R.J. et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med*. 2015;7(302):302ra133. doi: 10.1126/scitranslmed.aab0021.
45. Neumann M.H.D., Bender S., Krahn T., Schlange T. ctDNA and CTCs in liquid biopsy – current status and where we need to progress. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018;16:190–195. doi: 10.1016/j.csbj.2018.05.002.
46. Chen Y.H., Hancock B.A., Solzjak J.P., Brinza D., Scafe C., Miller K.D., Radovich M. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA to predict recurrence in triple-negative breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *NPI Breast Cancer*. 2017;3:24–24. doi: 10.1038/s41523-017-0028-4.
47. Hwang W.T., Adams S.F., Tahirovic E., Hagemann I.S., Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):192–198. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.039.
48. Mao Y., Qu Q., Zhang Y., Liu J., Chen X., Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e115103. doi: 10.1371/journal.pone.0115103.
49. Solinas C., Ceppi M., Lambertini M., Scartozzi M., Buisseret L., Garaud S. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2017;57:8–15. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.04.005.
50. Hamy A.S., Pierga J.Y., Sabaila A., Laas E., Bonsang-Kitzis H., Laurent C. et al. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease-free survival in HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2233–2240. doi: 10.1093/annonc/mdx309.
51. Dieci M.V., Criscitiello C., Goubar A., Viale G., Conte P., Guarneri V. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2014;25(3):611–618. doi: 10.1093/annonc/mdt556.
52. Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A., Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014;21(1):15–25. doi: 10.1038/cdd.2013.67.
53. Seo A.N., Lee H.J., Kim E.J., Kim H.J., Jang M.H., Lee H.E. et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(10):2705–2713. doi: 10.1038/bjc.2013.634.
54. Kim C.H. FOXP3 and its role in the immune system. *Adv Exp Med Biol*. 2009;665:17–29. doi: 10.1007/978-1-4419-1599-3\_2.
55. Ladoire S., Mignot G., Dabakuyo S., Arnould L., Apetoh L., Rébé C. et al. In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol*. 2011;224(3):389–400. doi: 10.1002/path.2866.
56. Liu F., Li Y., Ren M., Zhang X., Guo X., Lang R., Gu F, Fu L. 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(2):459–467. doi: 10.1007/s10549-012-2132-3.
57. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K., Hirakawa H., Takahashi Y., Nakagawa S. 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(1):124. doi: 10.1186/s13058-015-0632-x.
58. Dieci M.V., Radošević-Robin N., Fineberg S., van den Eynden G., Ternes N., Penault-Llorca F. 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(2):16–25. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003.
59. Lai Y., Wei X., Lin S., Qin L., Cheng L., Li P. Current status and perspectives of patient-derived xenograft models in cancer research. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):106. doi: 10.1186/s13045-017-0470-7.
60. Pompili L., Porru M., Caruso C., Biroccio A., Leonetti C. Patient-derived xenografts: a relevant preclinical model for drug development. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35(1):189. doi: 10.1186/s13046-016-0462-4.
61. Zhang X., Claerhout S., Prat A., Dobrołęcki L.E., Petrovic I., Lai Q. et al. A renewable tissue resource of phenotypically stable, biologically and ethnically diverse, patient-derived human breast cancer xenograft models. *Cancer Res*. 2013;73(15):4885–4897. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4081.
62. Yu J., Qin B., Moyer A.M., Sinnwell J.P., Thompson K.J., Copland J.A. 3<sup>rd</sup> et al. Establishing and characterizing patient-derived xenografts using pre-chemotherapy percutaneous biopsy and post-chemotherapy surgical samples from a prospective neoadjuvant breast cancer study. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):130. doi: 10.1186/s13058-017-0920-8.
63. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61–70. doi: 10.1038/nature11412.

### Информация об авторах:

**Семиглазов Владимир Федорович**, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки, профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; председатель Общества онкологов Санкт-Петербурга, заведующий научным отделением – главный научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0003-0077-9619; Scopus Author ID: 18838622600; e-mail: vsemiglazov@mail.ru

**Джеялова Мария Анваровна**, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0003-1197-0072; e-mail: gub.mariam@gmail.com

**Ерещенко Сергей Сергеевич**, врач-онколог, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-5090-7001; e-mail: dr.ereschenko@gmail.com

**Мунаева Элита Туркоевна**, врач-ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-1956-8005; e-mail: loonyet@mail.ru

**Песоцкий Роман Сергеевич**, врач-онколог, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-2573-2211; e-mail: shipmeback@gmail.com

**Целуйко Андрей Игоревич**, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-8384-5786; e-mail: tselalex@rambler.ru

**Емельянов Александр Сергеевич**, врач-онколог, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-0528-9937; e-mail: ae28111992@yandex.ru

**Донских Роман Владимирович**, к.м.н., врач-онколог, заместитель главного врача по медицинской части, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-9391-5327

**Криворотко Петр Владимирович**, д.м.н., профессор кафедры, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; врач-онколог, хирург, заведующий отделением, ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-4898-9159; e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Vladimir F. Semiglazov**, Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), professor, honoured scientist, professor of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Chairman of the Society of Oncologists of St Petersburg, Head of the Scientific Department – Chief Researcher of the Breast Cancer Department, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-0077-9619; Scopus Author ID: 18838622600; e-mail: vsemiglazov@mail.ru

**Mariam A. Dzhelialova**, oncologist of the Clinical and Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-1197-0072; e-mail: gub.mariam@gmail.com

**Sergey S. Yerechshenko**, oncologist, Postgraduate Student, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-5090-7001; e-mail: dr.ereschenko@gmail.com

**Elita T. Munaeva**, resident, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-1956-8005; e-mail: loonyem@mail.ru

**Roman S. Pesotsky**, oncologist, Postgraduate Student, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2573-2211; e-mail: shipmeback@gmail.com

**Andrey I. Tseluyko**, oncologist of the Clinical and Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-8384-5786; e-mail: tselalex@rambler.ru

**Alexander S. Emelyanov**, oncologist, Postgraduate Student, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-0528-9937; e-mail: ae28111992@yandex.ru

**Roman V. Donskikh**, Cand. of Sci. (Med.), oncologist, Deputy Chief Medical Officer, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-9391-5327

**Petr V. Krivorotko**, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; oncologist, surgeon, head of the Department, leading researcher of the Breast Cancer Department, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-4898-9159; e-mail: dr.krivorotko@mail.ru