

---

---

**НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ, БАЗИРАНА  
ВЪРХУ ПАТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ**

---

---

**д-р Красимир Койнов**

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Сердика* – София



# НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ, БАЗИРАНА ВЪРХУ ПАТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ

---

**д-р Красимир Койнов**

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Сердика* – София

## ОБЗОР

*Неоадювантната химиотерапия (НАХТ) е един от основните методи на лекарствено лечение на локално авансиралите злокачествени тумори. В настоящия обзор са разгледани основните принципи и доказателства за мястото на НАХТ при карцином на гърда (КГ) въз основа на патологичното субтилизиране. Анализът на резултатите от два мета-анализа и едно клинично проучване показват ролята на постигането на пълна патологична ремисия и обема на резидуалния тумор след НАХТ по отношение прогнозата и преживяемостта на пациентите. Данните показват статистически значима зависимост на получените лечебни резултати след НАХТ по отношение на туморния подтип на болестта. Следователно НАХТ осигурява ценна информация, която дава допълнителни възможности за постигане на адекватно терапевтично поведение при пациенти с КГ.*

## Увод

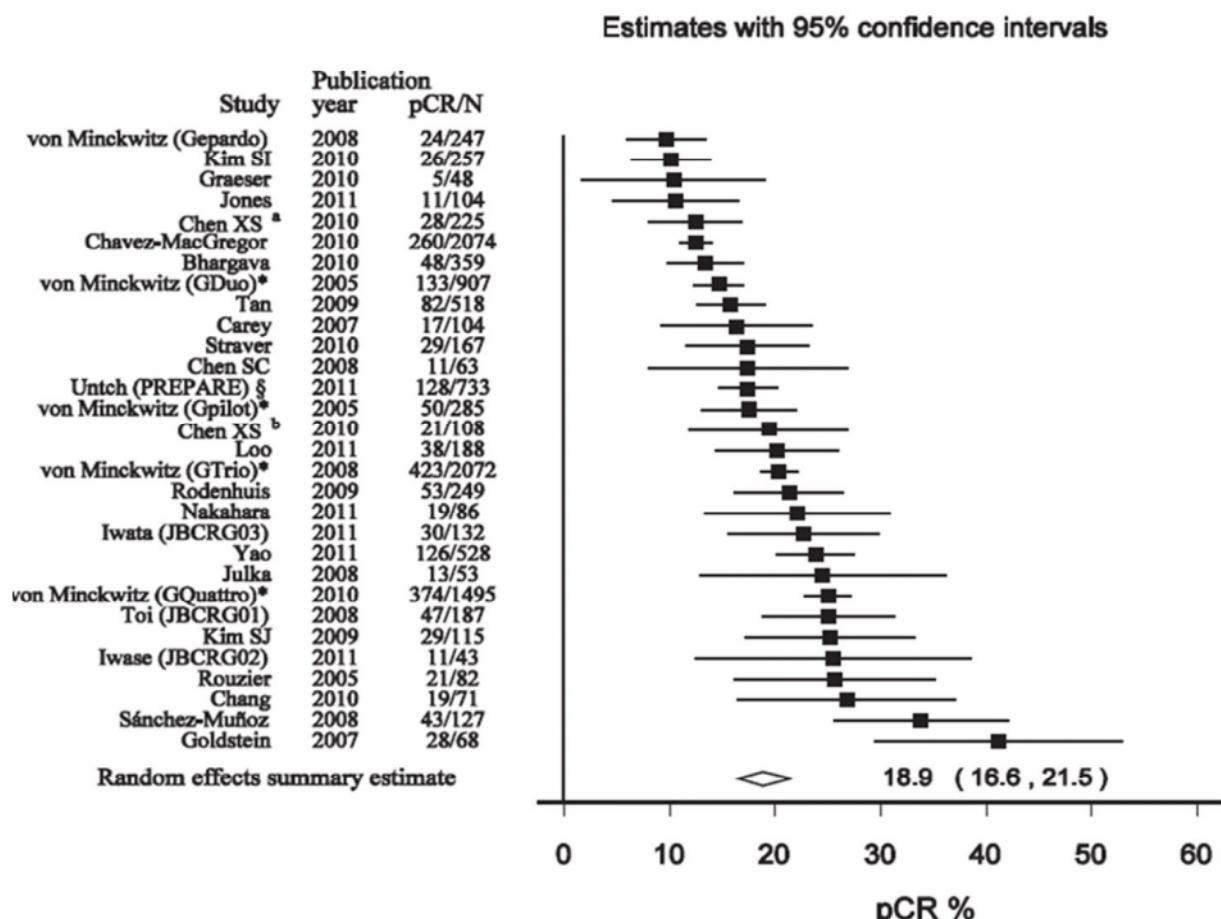
През последното десетилетие неоадювантната химиотерапия (НАХТ) се наложи като стандартен метод за лечение на неоперабилен и локално авансирал операбилен карцином на гърда (КГ).<sup>1,2</sup> Все повече болни с операбилен КГ получават НАХТ, след като се установи, че ефектът е сравним с този на адювантната химиотерапия (АХТ).<sup>3</sup> Към този ефект се добавят и допълнителни потенциални ползи: намаление на размера на първичния тумор при пациенти, подлежащи на мастектомия, позволяващо провеждане на органосъхраняваща операция; намаление на стадия по отношение на аксилярни лимфни възли и възможност за провеждане на сентинелна лимфна би-

опсия вместо аксилярна лимфна дисекция; оценка на обективния отговор от НАХТ с възможност за коригиране на неефективно лечение; корелация между постигане на патологична пълна ремисия (пПР) след НАХТ и дългосрочни лечебни резултати; анализ на молекуларни промени на тумора по време на НАХТ като средство за оценка на отговор към специфична химиотерапия и откриване на бъдещи лекарствени таргети.

## Основни принципи и доказателства за неоадювантна терапия

Няколко клинични проучвания с НАХТ установяват връзка между постига-

N. Houssami et al. / European Journal of Cancer 48 (2012) 3342–3354



Фигура 1. Специфична честота на пПР в проучвания, включени в мета-анализ за туморен подтип и пПР след проведена НАХТ (forest plot).

не на пПР и подобрени дългосрочни лечебни резултати<sup>1-3</sup>, поради което пПР се счита за важен заместителен показател по отношение прогнозата на болестта, както и за оценка на нови терапевтични агенти. Все пак, честотата на пПР в проучвания с НАХТ варира в широки граници и зависи от вид на използваните лекарствени агенти и прилагане на анти-HER-2-терапия, от продължителност и дозиране на НАХТ, от различни тумор-свързани фактори и от подтип на тумора. Хетерогенността в различните проучвания по отношение на тези фактори води до различия в съобщаваната честота

на пПР, особено когато пПР се отчита в зависимост от туморен подтип. Много от клиничните проучвания включват малък брой болни, което води до несигурни резултати по отношение на подтип-специфична пПР.

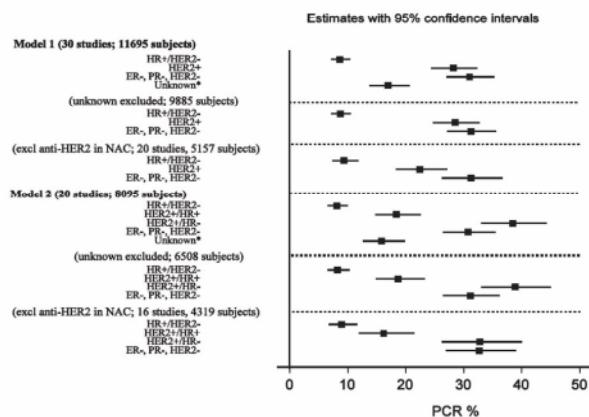
N. Houssami et al.<sup>4</sup> публикуват през 2012 г. резултати от проведен мета-анализ, целящ оценка честотата на постигнати пПР в зависимост от туморния подтип, както и сравняване честота на пПР сред различни туморни подтипове чрез използване на методи, преодоляващи до голяма степен хетерогенността сред проучванията. Целта на публикацията включва и отговор на въпроса дали съществу-

## НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

ва независима връзка между туморен подтип и постигната пПР след проведена НАХТ. В мета-анализа са включени проучвания с НАХТ, чиито данни позволяват отчитане на брой на пациенти с пПР в зависимост от туморния подтип при задължително условие да фигурират всички туморни подтипове. Използвана е следната класификация за подтипове: (i) хормон-рецептор-положителен [HR+ (ER+ и/или PgR+)/HER-2-], (ii) HER-2-положителен (HER2+) и (iii) тройногативен (ER-, PgR- и HER2-), а класификацията на HER-2 положителната група включва две категории – HER2+/HR+ и HER2+/HR-. В мета-анализа са включени 30 клинични проучвания, отговарящи на включващите критерии<sup>5-34</sup>, с данни за 11695 пациенти. Тринадесет от проучванията са фаза II и III<sup>5-10, 13, 21, 23, 24, 30, 32, 34</sup>, а останалите 17 са наблюдателни<sup>11, 12, 14-20, 22, 25-29, 31, 33</sup>. Средната честота на пПР е 19.8%, а средната възраст на пациентите – 49.4 години. Болшинството от пациентите са с тумори T2 или T3, с хистология инвазивен дуктален карцином, степен на туморна диференциация G2 или G3 и в 54.8% от тях са с данни за метастази в аксилярни лимфни възли. Органосъхраняваща операция е извършена при 58.1%, а мастектомия – при 39.4%. На Фиг. 1 е показана специфичната за проучването честота на пПР и общата честота на пПР за всички 30 проучвания, включени в мета-анализа (11695 пациенти).<sup>5-34</sup> На Фиг. 2 е отразена честотата на пПР в зависимост от туморен подтип.

Биологичната хетерогенност на КГ е известна отдавна, но през последното десетилетие тя бе потвърдена научно с изследване на генна експресия, показваща различни вътрешни туморни подтипове.<sup>35</sup> В този мета-анализ е проучена честотата на пПР в зависимост от туморния подтип, определен по рецепторния статус (ER-, PgR- и HER-2-рецептори), при условие, че пПР е установен заместителен показател на прогнозата. Изглежда в бъдеще, при създаване на кон-

N. Houssami et al. / European Journal of Cancer 48 (2012) 3342-3354



Фигура 2. Честота на пПР в зависимост от туморен подтип за модел 1 и 2 (неизвестни са пациентите без определен туморен подтип, но с установена пПР; третата колона показва честота на пПР без проучвания с прилагана анти-HER-2-терапия при НАХТ).

венционални адювантни проучвания, включително и за определяне на предиктивни маркери, ще се разчита много на данни, получени от неоадювантни проучвания.<sup>36</sup> Общата честота на пПР в мета-анализа е 18.9%, а при изключване на пациенти с неизвестен туморен тип – сътв. 19.2%. Резултатите показват, че туморният подтип е достоверно свързан с честотата на пПР ( $p < 0.0001$ ): (HR+/HER2-) – 8.3%, (HER2+/HR+) – 18.7%, тройногативни – 31.1% и (HER2+/HR-) – 38.9%. Тези резултати имат клинично, биологично и изследователско приложение: от клинична гледна точка – получените данни ще помогнат за адекватното лечение на кандидати за НАХТ и същевременно ще са от полза при определяне на подходящи пациенти за НАХТ спрямо традиционната АХТ; от биологична гледна точка – относително ниската честота на пПР приподтип (HR+/HER2-) потвърждава съществуващите доказателства, че повечето от тези тумори са резистентни на химиотерапия, което налага използване на алтернативни методи на лечение, както и търсене на пътища за преодоляване на резистентността.

Наскоро проведени проучвания показват, че лечебните резултати при подтипа (HR+/HER2-) са сравнително добри, независимо дали се постига пПР или не; това означава, че пПР може би не е прогностичен фактор за преживяемост при тази категория.<sup>2,37</sup> Сравнително високата честота на пПР за пациенти с тройногативен и HER-2-положителен КГ потвърждават становището, че НАХТ е предпочитан метод на лечение за тези подгрупи болни. Въпреки че редица клинични проучвания установяват сравнимост на дългосрочните лечебни резултати на НАХТ и АХТ, резултатите от проучване NSABP B-18 показват, че ползата за пациентите под 50 години е по-голяма с НАХТ, докато при възраст на и над 50 години ползите са по-големи от първоначално оперативно лечение.<sup>38</sup> Приемайки, че възрастта под 50 години е свързана с по-висок процент на пациенти с хормон-негативни и HER-2-положителни тумори и по-висока пролиферация, напълно логично е при тази популация да се постигат по-добри лечебни резултати с НАХТ спрямо АХТ. Наскоро публикувани резултати от проучването GeparTrio<sup>39</sup> предполагат, че НАХТ подобрява общата преживяемост, което допълнително потвърждава ползата от приложение на НАХТ при пациенти, имащи голяма вероятност да постигнат пПР. Все пак, тази полза е установена главно при пациенти с хормон-положителни тумори и не е зависима от пПР.<sup>39</sup>

Мета-анализът показва най-висока честота на пПР в подгрупа с HER-2+ тумори, като честотата на пПР е по-висока в подтипа (HER-2+/HR-) спрямо подтипа (HER2+/HR+) и тройногативни тумори. Броят на проучванията в мета-анализа с проведена неоадювантна анти-HER-2-терапия е сравнително малък. Въпреки това, авторите установяват, че честотата на пПР е достоверно по-висока за проучвания, използвавщи *trastuzumab*

в НАХТ при HER-2-положителни тумори (пПР – 46.4%), спрямо проучвания, които не прилагат *trastuzumab* в НАХТ (пПР – 25.4%) или го прилагат само при отделни пациенти (пПР – 27.4%). За пациенти с HER-2+ тумори по-високата честота на пПР с добавяне на *trastuzumab* затвърждава резултатите на адювантните проучвания. Тази честота е сравнима с насоки докладвана честота на пПР при НАХТ с *trastuzumab* във фаза III клинично проучване GeparQuinto (пПР – 44.6%).<sup>40</sup> Следователно резултатите от мета-анализа, от проучване GeparQuinto<sup>40</sup>, както и от насоки съобщени други неоадювантни рандомизирани проучвания<sup>41,42</sup>, доказват висока ефективност на анти-HER-2-терапии в неоадювантен аспект.

Данни от мета-анализа показват, че по-продължително приложение на НАХТ е свързано с по-висока вероятност за постигане на пПР. По-добрите резултати, наблюдавани при пациенти, провеждащи последователна терапия с антрациклини/таксани, спрямо тези, провеждащи комбинирана химиотерапия със същите лекарства, се приема от авторите също за резултат от по-продължително приложение на НАХТ, а не от последователността на приложение на лечението. По-висока честота на пПР е установена при пациенти, провели НАХТ през последните години, което може да се обясни с подобрения в НАХТ (вид на лекарства, продължителност, дозировка или комбиниране на фактори), въвеждане на анти-HER-2-терапии в НАХТ, както и вероятност по-скорошните проучвания да включват по-подходящи кандидати.

През 2012 г. *L. Esserman et al.* публикуваха резултати от мултицентрично неоадювантно клинично проучване I-SPY 1.<sup>43</sup> Основната му цел е да установи дали терапевтичният отговор, измерен с образни методи (магнитнорезонансна томография, МРТ) и пПР, е предиктор за преживяемост

## НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

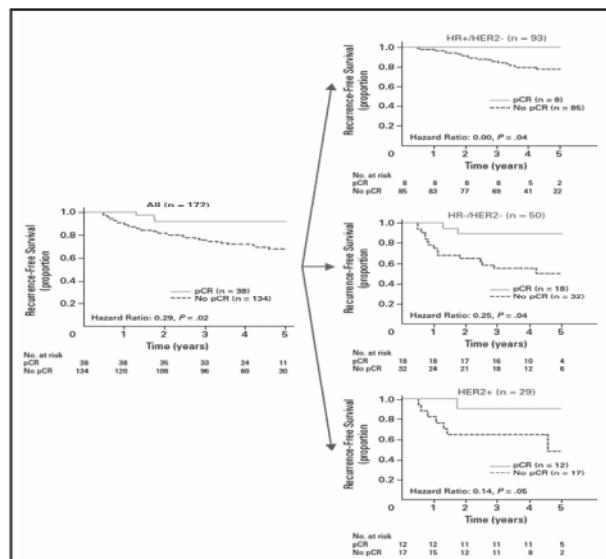
Таблица 1. Честота на пПР в зависимост от Ki-67 и рецепторен статус.

	Ki-67 нисък/среден (106 болни)						Ki-67 висок (61 болни)					
	Хормонално чувствителен		Хормонално нечувствителен		Общо		Хормонално чувствителен		Хормонално нечувствителен		Общо	
Рецепторен статус	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%
<b>HER-2-статус:</b>												
- положителен	4/12	33	4/10	40	8/22	36	1/7	14	4/10	40	5/17	29
- отрицателен	2/67	3	2/16	13	4/83	5	3/15	20	13/29	45	16/44	36
<b>Общо</b>	6/79	8	6/26	23	12/105	11	4/22	18	17/39	44	21/61	34

без прогресия в обща популация и в отделни подгрупи. На Табл. 1 е показана честота на пПР в зависимост от стойността на Ki-67 и рецепторната група. Честотата на пПР е достоверно по-висока в общата група с висок Ki-67(34% срещу 11%), като Ki-67 се явява значим предиктор на пПР в зависимост от хормонален и HER-2-рецепторен статус ( $p = 0.02$ ). При оценка на влиянието на Ki-67 върху пПР в отделни рецепторни подгрупи данните показват, че висок Ki-67-индекс е свързан със значим ефект само в подгрупа с HER-2-положителни рецептори. Влиянието на HER-2-положителния статус върху пПР се наблюдава само в подгрупа с нисък/среден Ki-67 (+31%), но не и в подгрупа с висок Ki-67 (-7%). Тези данни предполагат, че добавянето на Ki-67 към стандартното определяне на рецепторния статус, ще подобри още повече предиктивността на пПР.

На Фиг. 3 е представена преживяемостта без прогресия, стратифицирана чрез пПР за цялата популация и за отделните подгрупи болни според хормонален и HER-2-рецепторен статус. Наблюдаваният тук парадокс на Симисън е свързан с добре позната биологична характеристика на КГ: от трите туморни подтипа най-слабо чувствителни на адjuванта или неоадюванта химиотерапия са тези с (HR+/HER-2-)<sup>15, 44, 45</sup>,

които имат и най-добра прогноза без приложение на химиотерапия. Въпреки че в тази подгрупа се отчита най-ниска честота на пПР (9% срещу 36%, и 41%), болните имат по-добра преживяемост без прогресия в сравнение с тези с тройнонегативни или HER-2-позитивни тумори. Авторите<sup>43</sup> наблюдават по-ниска честота на пПР в подтип (HR+/HER-2+) спрямо подтип (HR-/HER-2+), което отговаря на данни от други неоадюванти клинични проучвания.



Фигура 3. Преживяемост без прогресия според пПР за обща популация болни и според хормонален и HER-2-статус.

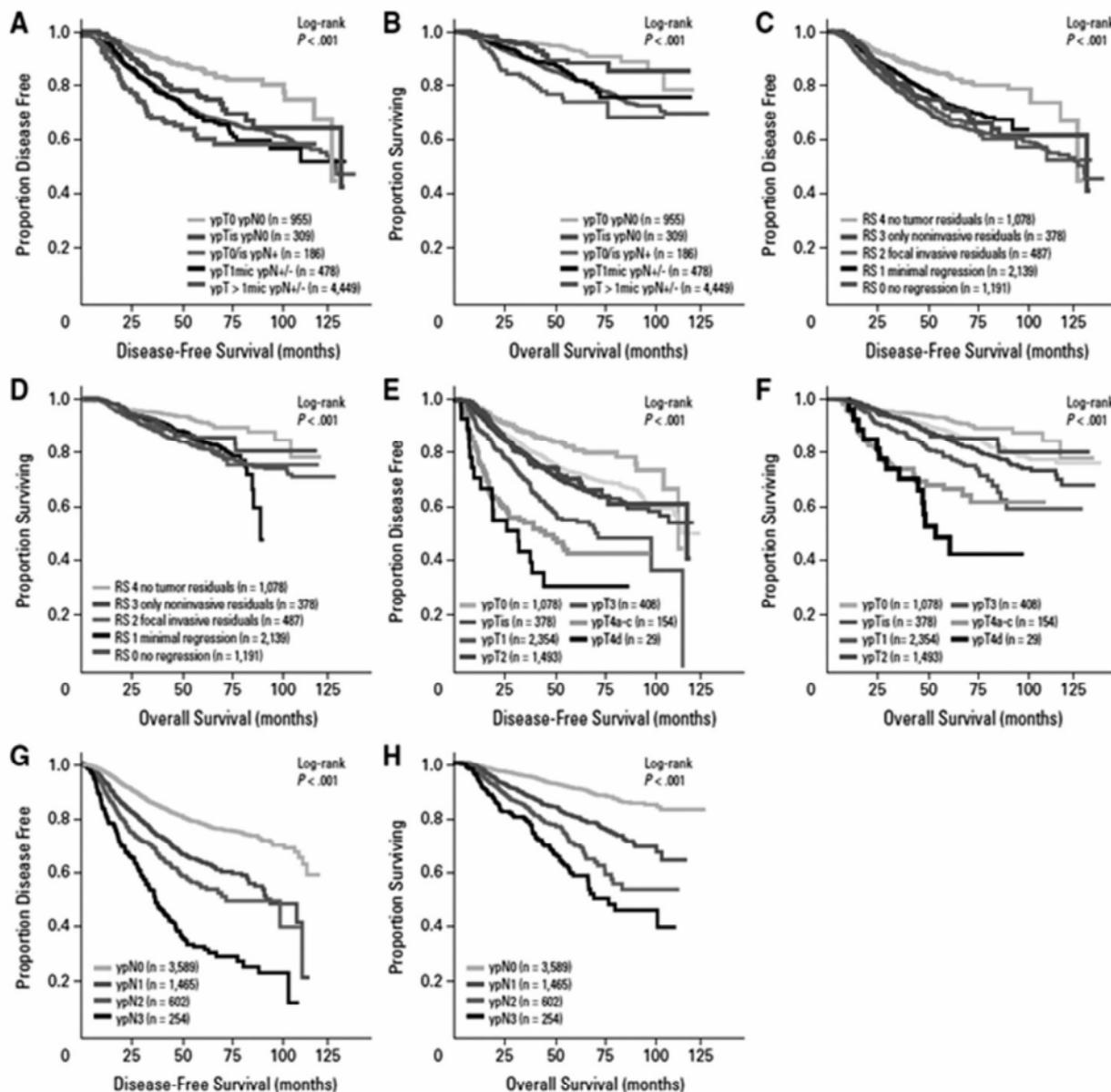
През 2012 г. *von Minckwitz et al.* публикуваха мета-анализ на седем рандомизирани клинични проучвания, включващи 6377 пациента с КГ, получаващи неоадювантна антрациклин-таксан-базирана химиотерапия.<sup>2</sup> Авторите изтъкват необходимостта от стандартизиране на дефиницията за пПР, както и включване на всички туморни подтипове. В мета-анализа са използвани следните подгрупи в зависимост от резидуалния тумор след НАХТ: урT0 урN0, урTis урN0, урT0/is урN+, урT1mic урN0/+, урT>1mic урN0/+, както и следните туморни подгрупи в зависимост от хистологичен вид, степен на диференциация, хормонален и HER-2-рецепторен статус: луминален A-подобни тумори (ER+ и/или PgR+, HER-2-, G1 или G2), луминален B/HER-2-подобни тумори (ER+ и/или PgR+, HER-2-, G1 или G2), луминален B/HER2+-подобни тумори (ER+ и/или PgR+, HER-2+, всяко G), HER-2+(нелуминален)-подобни тумори (ER- и/или PgR-, HER-2+, всяко G) и тройнонегативни тумори (ER-, PgR-, HER-2-, всяко G). Прогнозата варира между различните дефиниции за пПР (Фиг. 4). Пациенти с тумори урT0 урN0 са с по-добра преживяемост без прогресия спрямо пациенти с тумори урTis урN0 ( $p < 0.001$ ) и тенденция за по-добра обща преживяемост. Тяхната прогноза е по-добра в сравнение с пациенти с тумори урT0/is урN+( $p < 0.001$ ) или урT1mic урN0/+( $p < 0.001$ ). Най-ниски преживяемост без прогресия и обща преживяемост се наблюдават при пациенти с тумори урT0/is урN+ (Фиг. 4A и 4B). Туморният стадий (урT) след НАХТ корелира сигнификантно с прогнозата ( $p < 0.001$ ) (Фиг. 4E и 4F), особено за пациентите със стадии урT3, урT4a-с и урT4, които имат най-слаби резултати.

Анализът на данни показва, че пПР е предиктор на по-добри лечебни резултати, независимо от възраст, големина на тумор, нодален статус или HER-2-статус. Автори-

те установяват, че пПР няма предиктивна стойност по отношение на преживяемост без прогресия и обща преживяемост в подгрупи с ниска пролиферативна активност на тумора, като лобуларен тип, G1 и с позитивни хормонални рецептори. Обратно, пПР е предиктор за преживяемост без прогресия и обща преживяемост при инвазивен дуктален и друг хистологичен вид тумори, G2 или G3 и негативни хормонални рецептори. При нископролиферативни луминален A-подобни тумори не се установява прогностично значение на пПР, докато при високоагресивни HER-2-позитивни (нелуминален) и тройнонегативни тумори се установява достоверно прогностично значение на пПР. За луминален B-подобни тумори се установяват различни форми на зависимост: докато пПР има прогностична стойност за луминален B/HER2- -подобни тумори, то при луминален B/HER2+-подобни тумори тя не корелира с прогнозата (Фиг. 5A до 5E).

Прогнозата в зависимост от вътрешният подтип е анализирана при пациенти със и без пПР. При болни без пПР тя е сравнима с тази при пациенти, получаващи АХТ (тумори луминален тип показват по-добра прогноза в сравнение с HER-2+ или тройнонегативни тумори<sup>35</sup> (Фиг. 5A до 5E). Все пак, при пациенти, постигнали пПР, прогнозата не е достоверно различна в зависимост от вътрешен подтип ( $p = 0.70$ ). Въщност, преживяемостта без прогресия за болни с HER-2+ или тройнонегативни тумори е по-добра спрямо тази на пациенти с тумори луминален B/HER2+( $p < 0.02$ ) (Фиг. 5E).

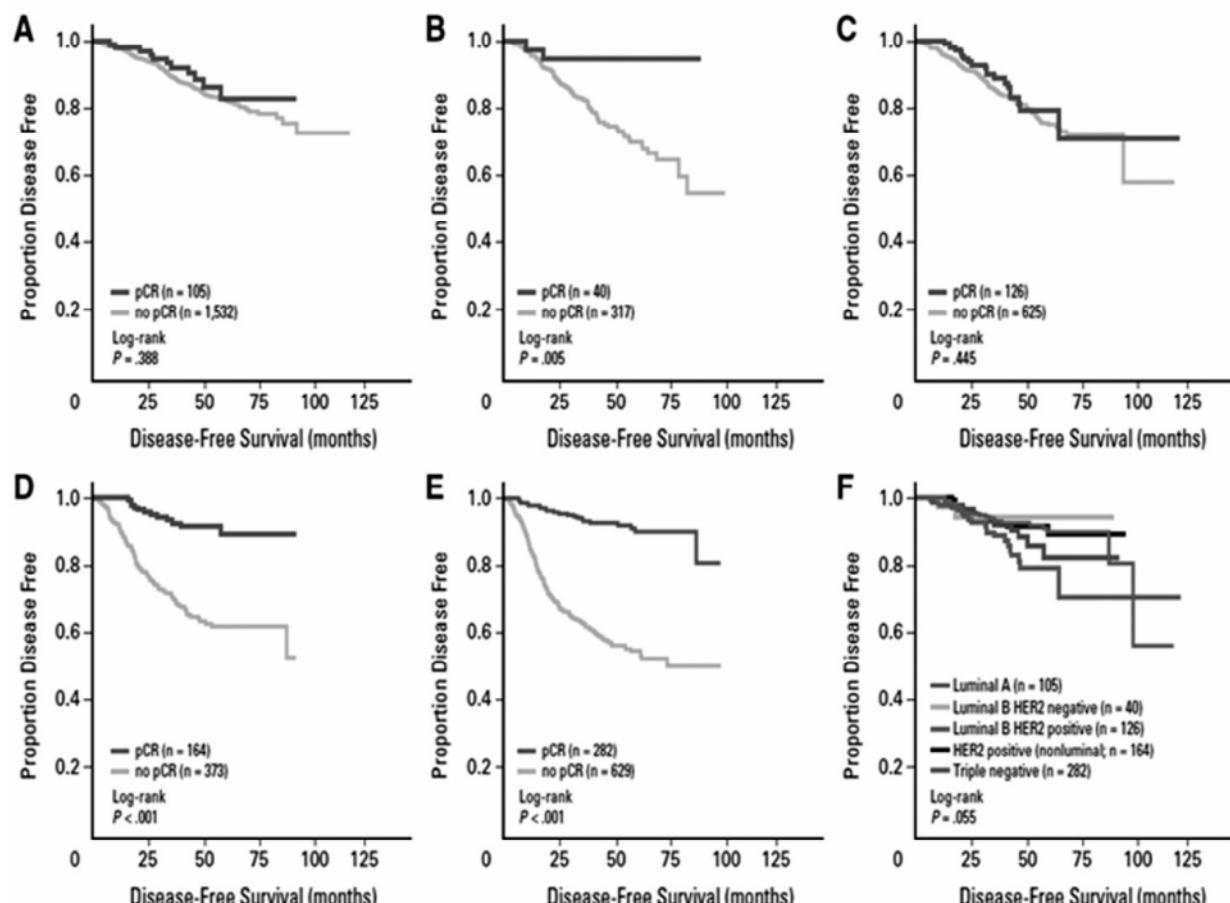
Мета-анализът на *von Minckwitz et al.* е първият масов анализ, изгответ индивидуално за всеки пациент според различни варианти на пПР и тяхното прогностично значение за преживяемостта при пациенти с КГ, третирани с неоадювантна антра-



Фигура 4. Прогностично значение на различни дефиниции за пПР върху преживяемост.

циклин-таксан-базирана химиотерапия. За първи път авторите установяват, че субпопулация с малък резидуален тумор (само неинвазивен остатък, фокално инвазивна болест <5 mm или липса на инвазивен тумор в гърда, но ангажирани лимфни възли), който досега се приемаше за пПР, имат повишен рисък от рецидив и смърт в сравнение с болни със стадий ypT0 ypN0. Резултатите от

мета-анализа потвърждават, че обемът на резидуалния тумор и наличието на туморна регресия предоставят полезна допълнителна прогностична информация. Показателят пПР е удобен заместителен маркер за пациенти с подтип HER2+(нелуминален тип), тройнонегативен и луминален B/HER2-, но не и за подтипове луминален B/HER2+ и луминален A.



Фигура 5. Прогностично значение на пПР за преживяемост без болест.

## Заключение

Неоадювантна химиотерапия при КГ заема важно място в лечението на жени с неоперабилна болест и за тези, при които цел на лечението е извършване на органосъхраняваща операция. Ранни рандомизирани проучвания установяват, че пПР се явява заместителен маркер на преживяемостта, докато по-скорошни проучвания обогатяват познанията за тази зависимост по отношение на различни молекулярни подтипове на болестта. Клиничната дейност за снижение на честотата на локални рецидиви продължава да се развива с насока проведени проучвания за полза от оценка на сентинелен лимfen възел след НАХТ и за значение

на нодален отговор като предиктор на лечебни резултати. Провеждат се проучвания и за оптимизиране на лъчелечението.

От изследователска гледна точка, НАХТ създава няколко важни допълнителни възможности за лекарствено развитие. Старираха фаза II рандомизирани „скринингови“ клинични проучвания, целящи подобряване честотата на пПР при високорискови пациенти с добавяне на таргетни терапии към стандартна химиотерапия. Анализът на резултатите от тези проучвания ще осигури важна информация за лекарствената активност и биомаркерите и ще позволи идентифициране на пациенти с най-голяма вероятност за лечебен отговор. С прилагане на пПР като заместителен лечебен маркер

## НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

тези клинични изследвания ще допринесат за по-правилен избор на препарати за фаза III клинични проучвания и за ускорено одобрение на успешни терапии чрез използване на новите изисквания. Те ще позволят провеждане на по-малки по обем проучвания с дизайн, фокусиран върху специфични биологично-определенi подгрупи пациенти за оценка на преживяемостта.

Молекуларното и генетичното профилиране на остатъчната болест след НАХТ е активно направление за изследване на потенциални таргети на резистентна болест, а проучвания с лекарства срещу тези таргети ще имат потенциал да подобрят лечебните резултати при пациенти с лоша прогноза след стандартна терапия. Фактът, че ER+ и нископролиферативни тумори се повлияват слабо от химиотерапия (ниска честота на пПР), доведе до изследвания в областта на неоадювантна ендокринна терапия, при която Ki-67 е валидиран като маркер за лечебен отговор. Следователно напредъкът, постигнат при НАХТ в стандартната и изследователската дейност, води до по-високо персонализирано поведение в лечението на КГ. Постиженията осигуряват, от една страна, възможност за редуциране на токсичността и честотата на рецидивна болест, а от друга - дават възможност за подобряване на преживяемостта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-2685
2. von Minckwitz G, et al. Definition and impact of pathological complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. Results from the German neoadjuvant trials analysis. *J Clin Oncol*; 2012; 30: 1796-1804.
3. van der Hage JH, et al. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1
4. Houssami N, et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3342-3354
5. von Minckwitz G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005; 16: 56-63
6. von Minckwitz G, et al. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R30
7. von Minckwitz G, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676-2685
8. von Minckwitz G, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 552-562
9. von Minckwitz G, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III Gepar-Quattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2015-2023
10. Untch M, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel +/- darbepoetin alfa in primary breast cancer - results at the time of surgery. *Ann Oncol* 2011; 22: 1988-1998
11. Sanchez-Munoz A, et al. Tumour molecular subtyping according to hormone receptors and HER2 status defines different pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 646-653
12. Chavez-Macgregor M, et al. Pathologic complete response in breast cancer patients receiving anthracycline-and taxane-based neoadjuvant chemotherapy: evaluating the effect of race/ethnicity. *Cancer* 2010; 116: 4168-4177
13. Toi M, et al. Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 531-539

14. Rodenhuis S, et al. A simple system for grading the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 481-487
15. Carey LA, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2329-2334
16. Straver ME, et al. Feasibility of FDG PET/CT to monitor the response of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1069-1076
17. Tan MC, et al. Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Am J Surg* 2009; 198: 520-525
18. Bhargava R, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer* 2010; 116: 1431-1439
19. Yao L, et al. HER2 and response to anthracyclinebased neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 1326-1331
20. Nakahara H, et al. MRand US imaging for breast cancer patients who underwent conservation surgery after neoadjuvant chemotherapy: comparison of triple negative breast cancer and other intrinsic subtypes. *Breast Cancer* 2011; 18: 152-160
21. Chen SC, et al. High pathologic complete response in HER2-positive locally advanced breast cancer after primary systemic chemotherapy with weekly docetaxel and epirubicin. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 99-105
22. Chen XS, et al. Molecular subtype can predict the response and outcome of Chinese locally advanced breast cancer patients treated with preoperative therapy. *Oncol Rep* 2010; 23: 1213-1220
23. Chen XS, et al. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 961-967
24. Chang HR, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer* 2010; 116: 4227-4237
25. Graeser M, et al. A marker of homologous recombination predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6159-6168
26. Goldstein NS, et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007; 110: 1687-1696
27. Loo CE, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2011; 29: 660-666
28. Kim SJ, et al. Good response to paclitaxel predicts high rates of pathologic complete response for breast cancer patients treated preoperatively with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide. *Oncol* 2009; 77: 134-139
29. Kim SI, et al. Molecular subtypes and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncol* 2010; 79: 324-330
30. Julka PK, et al. A phase II study of sequential neoadjuvant gemcitabine plus doxorubicin followed by gemcitabine plus cisplatin in patients with operable breast cancer: prediction of response using molecular profiling. *Br J Cancer* 2008; 98: 1327-1335
31. Rouzier R, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-5685
32. Iwata H, et al. Docetaxel followed by fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy for patients with primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 867-875
33. Jones RL, et al. Nuclear NF-kappaB/p65 expression and response to neoadjuvant chemotherapy in breastcancer. *J Clin Pathol* 2011; 64: 130-135
34. Iwase S, et al. Phase II trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 trial. *Anticancer Res* 2011; 31: 1483-1487
35. Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752
36. Chia SK. Don't pick the loser: lessons from the GeparQuinto trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 112-113
37. Liedtke C, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275-1281
38. Rastogi P, et al. Preoperative chemotherapy:updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778-785
39. von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant chemotherapy adapted by interim response improves overall survival of primary breast cancer patients – results of the GeparTrio trial. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl. 24): 103s
40. Untch M, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 135-144

## НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

---

41. Gianni L, 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; 13: 25-32
42. Baselga J, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633-640
43. Esserman L, 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: 3242-3249
44. Berry DA, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1658-1667
45. Hayes DF, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1496-1506