

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ КАПЕЦИТАБИНА И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Слонимская^{1,2}, Н.А. Тарабановская¹, А.В. Дорошенко¹, С.В. Паталяк^{1,2}

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: tarabanovskaya@inbox.ru¹

Аннотация

Представленное исследование основано на определении взаимосвязи выраженности регрессии опухоли при проведении неоадьювантной химиотерапии с включением капецитабина с отдаленными результатами лечения больных операбельным РМЖ. **Материал и методы.** В исследовании включено 139 больных раком молочной железы T₂₋₃N₀₋₂M₀ стадии, получивших 2–4 курса НАХТ по схеме FAC и CAH. У всех пациенток непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии определялась по шкале RECIST. Отдаленные результаты оценивались по показателям безметастатической выживаемости методом Kaplan – Meier. **Результаты.** При оценке зависимости отдаленных результатов лечения от выраженности непосредственного эффекта НАХТ с включением капецитабина была выделена группа больных с регрессией 80 % и более, имевшая показатели 7-летней безметастатической выживаемости, аналогичные показателям пациенток с ПМР. Выявлено, что такие факторы, как размер первичной опухоли, регионарная распространенность, рецепторный статус опухолевой ткани, количество курсов проводимой НАХТ, не оказывали влияния на частоту и сроки гематогенного метастазирования. **Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать достижение уровня регрессии опухоли 80 % и более при НАХТ с включением капецитабина в качестве предсказательного параметра для оценки безметастатической выживаемости больных операбельным РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, капецитабин, непосредственная эффективность, безметастатическая выживаемость.

Одной из основных целей неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) рака молочной железы (РМЖ) является уменьшение объема первичной опухоли и создание более благоприятных условий для выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств. Другим важным аспектом является возможность достижения полной морфологической регрессии (ПМР) первичного опухолевого очага и метастатических лимфатических узлов, что, согласно результатам многочисленных рандомизированных исследований, способствует увеличению продолжительности жизни пациенток [3, 5, 10].

Чувствительность РМЖ к проводимому лечению обусловлена множеством факторов, среди которых рассматриваются такие клинико-морфологические параметры, как размер первичного опухолевого узла, регионарная распространенность процесса, рецепторный статус и уровень пролиферативной активности в клетках опухоли. Рядом исследований показано, что отсутствие экспрессии рецепторов

половых гормонов в опухоли, наряду с высоким уровнем пролиферативной активности, ассоциируются с большей эффективностью химиотерапии, равно как и меньший объем первичной опухоли (T₂) и отсутствие метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов [2, 10].

Для предоперационного лечения РМЖ используется достаточно широкий спектр цитостатических препаратов. Наиболее эффективными из них являются таксаны и антрациклины [12]. В литературе имеются сведения об удовлетворительной переносимости и высокой непосредственной эффективности схем с включением капецитабина [1, 8]. В исследовании J. Egegin et al. [4] показано, что включение капецитабина в схему неоадьювантной химиотерапии по поводу РМЖ способствует улучшению не только непосредственных, но и отдаленных результатов лечения.

Доказано позитивное влияние полной морфологической регрессии опухоли на показатели выживаемости у больных операбельным раком

молочной железы, тогда как частичная регрессия рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, особенно если это касается регионарных лимфатических узлов [2, 6, 13]. При этом имеются отдельные публикации, свидетельствующие о неоднородности групп больных с частичной регрессией опухоли. Наряду с определением эффективности неоадьювантной химиотерапии по стандартным критериям ВОЗ или RECIST целесообразно рассчитывать коэффициент, отражающий соотношение между достигнутым размером опухоли после НАХТ и исходными показателями. Так, в исследовании M. Miller et al. [7] представлены 4 градации этого показателя: нулевое значение соответствует достижению ПМП; 0–0,4 – выраженной частичной регрессии (ВЧР); 0,4–1,0 – умеренной частичной регрессии (УЧР); 1 и более – прогрессированию заболевания. Авторами показано, что 5-летняя общая выживаемость у пациенток с коэффициентом 0 (ПМП) составила 90 %, а при значении 0–0,4 (ВЧР) – 79 %. В случае умеренно выраженной регрессии и прогрессирования процесса показатели выживаемости были значимо ниже – 66 % и 60 % соответственно. В исследовании W.F. Symmans et al. [9] коэффициент, отражающий отношение объема остаточной опухоли после проведенного лечения и первичного размера, был использован в мультивариантной прогностической модели для определения безметастатической выживаемости, наряду с такими факторами, как возраст, стадия заболевания и рецепторный статус опухоли. Авторы особо отметили, что этот коэффициент был независимым прогностическим параметром. Кроме этого, у 17 % больных РМЖ, у которых были отмечены минимальные остаточные опухолевые изменения (градация I), отдаленные результаты лечения были аналогичны ПМП (градация 0). При RBC III у 13 % пациенток прогноз был наиболее неблагоприятным, независимо от выявленных других прогностических параметров. Таким образом, вопрос оценки частичной регрессии и ее прогностической ценности в отношении отдаленных результатов лечения больных РМЖ представляется актуальным и требует дальнейшего изучения.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи выраженности регрессии опухоли при проведении неоадьювантной химиотерапии

с включением капецитабина с отдаленными результатами лечения больных операбельным раком молочной железы.

Материал и методы

В исследование включены 139 пациенток с диагнозом рак молочной железы T₂₋₃N₀₋₂M₀ стадии, в возрасте от 29 до 64 лет, средний возраст составил 47 ± 8,5 лет. Комплексное лечение предполагало проведение 2–4 курсов неоадьювантной химиотерапии, последующее оперативное вмешательство и 2–4 курса адьювантной терапии по схеме FAC. Лучевая и/или гормональная терапия назначались по показаниям.

В зависимости от схемы НАХТ больные были разделены на 2 группы. Первая группа была представлена 72 больными, которым проводилось предоперационное лечение по схеме САХ: капецитабин в дозе 2000 мг/м² с 1-го по 14-й день per os; циклофосфан – 100 мг/м² с 1-го по 14-й день внутримышечно; адриамицин – 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни внутривенно, перерыв между курсами 21 день. Всего проведено 215 курсов. Во вторую группу было включено 67 пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию по схеме FAC: циклофосфан – 500 мг/м² внутривенно в 1-й день, адриамицин – 50 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил 500 мг/м² в 1-й день, перерыв между курсами – 21 день. Всего проведено 193 курса. По основным клинико-морфологическим параметрам (возраст, состояние менструальной функции, стадия заболевания, гистологический тип опухоли) группы больных были сопоставимы.

Непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии определялась по шкале RECIST. Отдаленные результаты оценивались за 7-летний период наблюдения по показателям безметастатической выживаемости методом Kaplan–Meier.

Результаты и обсуждения

При оценке связи непосредственной эффективности предоперационной химиотерапии с отдаленными результатами лечения было выявлено, что в случае достижения полной морфологической регрессии, безметастатическая выживаемость больных, получавших лечение по схемам САХ и FAC, составила 100 % (таблица). Снижение эффектив-

Таблица

Показатели безметастатической выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от непосредственной эффективности и схемы неоадьювантной химиотерапии

Эффективность НАХТ	Отдаленная выживаемость	
	САХ (n=72)	FAC (n=67)
Полная морфологическая регрессия (ПМП)	100 %	100 %
Частичная регрессия (ЧР)	60,3 ± 10 %	61,1 ± 15 %
Стабилизация	58,7 ± 9 %	54,9 ± 16 %
Прогрессирование	50,3 ± 20 %	48,2 ± 25 %

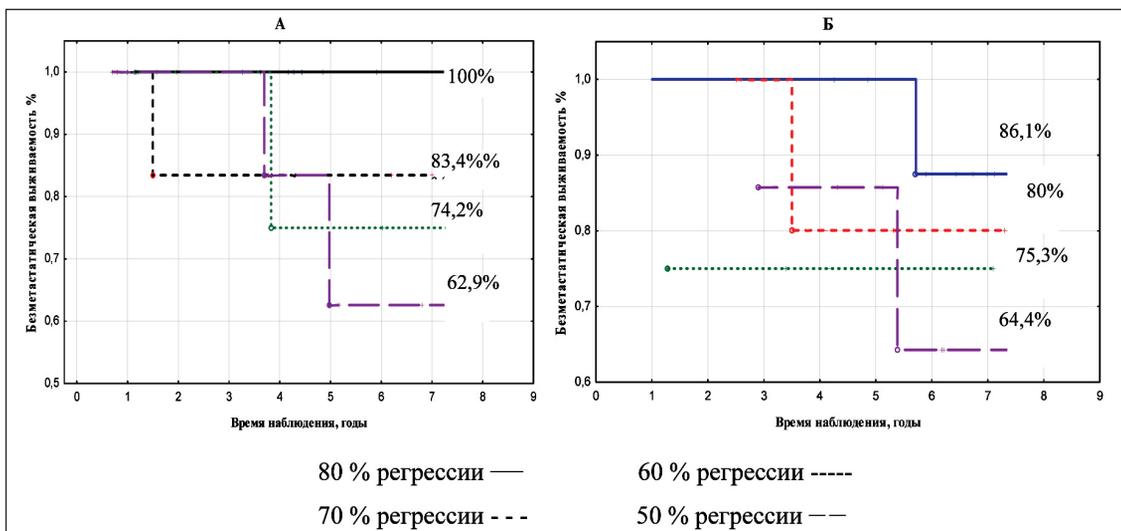


Рис. 1. Показатели безметастатической выживаемости в зависимости от объема регрессии опухоли и схемы химиотерапии: А – CAx; Б – FAC

ности НАХТ ассоциировалось с ухудшением этих показателей, независимо от используемой схемы, что согласуется с данными литературы [11].

Более чем у половины пациенток в каждой из сравниваемых групп на фоне проведения предоперационной химиотерапии отмечалась частичная регрессия опухоли. Так, при использовании схемы CAx этот показатель составил 61 % (n=44), для схемы FAC – 55,2 % (n=37). Следует отметить, что сама градация «частичная регрессия» по шкале RECIST подразумевает достаточно широкий диапазон уменьшения объема опухоли: $\geq 30\%$ и $< 100\%$. С этих позиций представляет интерес изучение связи выраженности регрессии опухолевого очага с показателями безметастатической выживаемости. Анализ результатов показал, что у больных, получивших НАХТ по схеме CAx, при уменьшении

объема опухоли на 80 % и более наблюдалась 100 % безметастатическая выживаемость, аналогичная ПМР, в то время как у пациенток, которым проводилась предоперационная химиотерапия по схеме FAC, такой зависимости не выявлено (рис. 1). Различие достаточно очевидно, однако, возможно, в силу малого количества пациентов не является статистически значимым. Относительно других уровней регрессии опухоли таких отличий между группами не выявлено. Число пациенток, получивших НАХТ по схеме CAx, у которых наблюдалось уменьшение объема опухоли на 80 % и более, а 7-летняя безметастатическая выживаемость при этом была 100 %, составило 12 человек. Из них большая часть были моложе 50 лет – 83,3 %, имели размеры первичной опухоли менее 5 см (T_2) – 91,6 %, без метастатического поражения регионарных

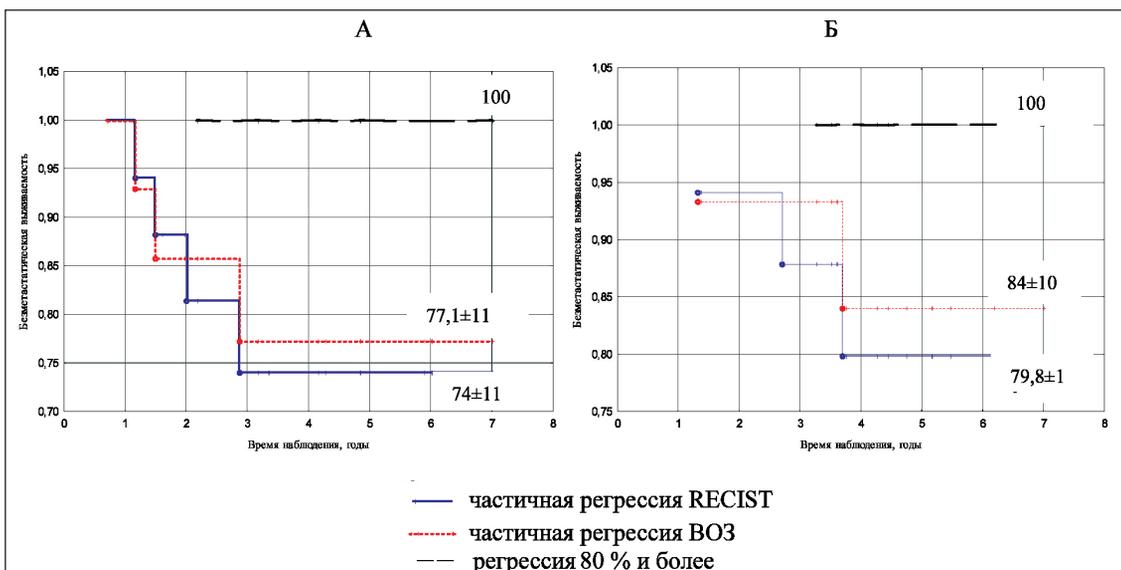


Рис. 2. Показатели безметастатической выживаемости в зависимости от объема регрессии опухоли и ER, PR статуса опухоли: А – ER-PR-; Б – ER+PR+/-

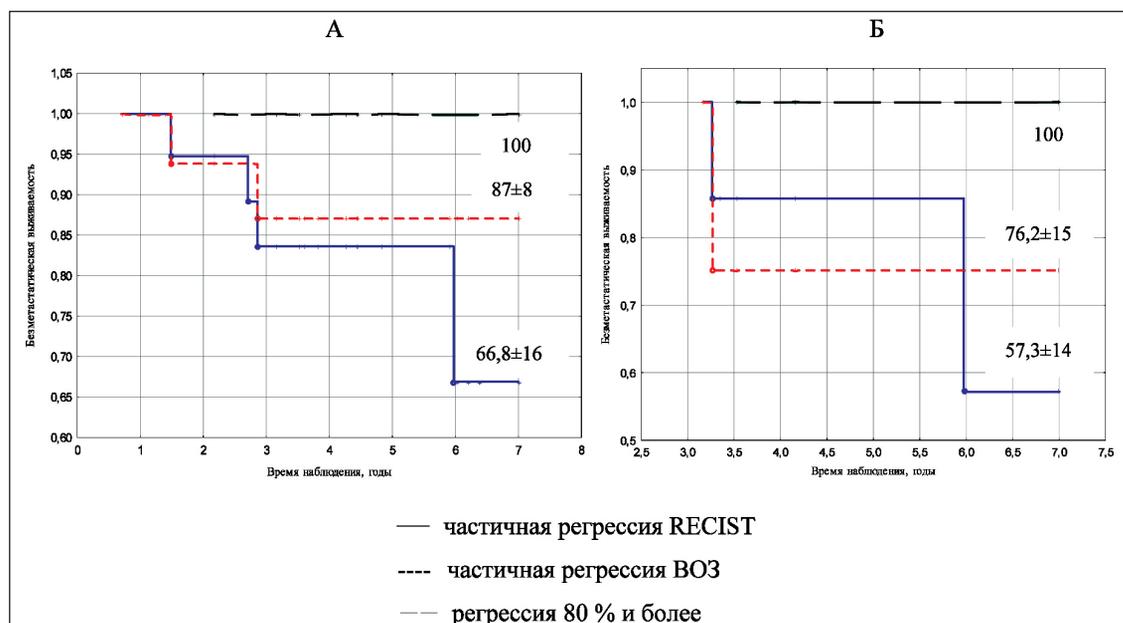


Рис. 3. Показатели безметастатической выживаемости в зависимости от объема регрессии опухоли и регионарной распространенности: А – N_0 ; Б – N_{1-2}

лимфатических узлов (N_0) – 75 %. Большинство больных (75 %) получили 3 и более курсов предоперационной химиотерапии.

Проведенный анализ показал, что такие высокие показатели выживаемости наблюдались как у больных с ER+, так и с ER– статусом (рис. 2). Независимо от рецепторного статуса опухоли непосредственная эффективность химиотерапии менее 80 % была сопряжена с ухудшением отдаленных результатов лечения.

Аналогичные результаты были получены и в отношении уровня поражения регионарных лимфатических узлов (рис. 3). Независимо от наличия или отсутствия метастатического поражения

лимфатических узлов, при регрессии первичной опухоли на 80 % и более, не было зарегистрировано случаев возникновения гематогенной диссеминации процесса, тогда как более низкие показатели ассоциировались с ухудшением отдаленных результатов у пациенток как с N_0 , так и с N_{1-2} .

У ряда больных выраженное уменьшение опухоли было отмечено уже при проведении 1–2 курсов НАХТ. Наши данные свидетельствуют о том, что количество курсов предоперационного лечения не следует рассматривать в качестве определяющего фактора в отношении выживаемости у этой категории пациенток (рис. 4). Следует отметить, что у 50 % пациенток с уменьшением

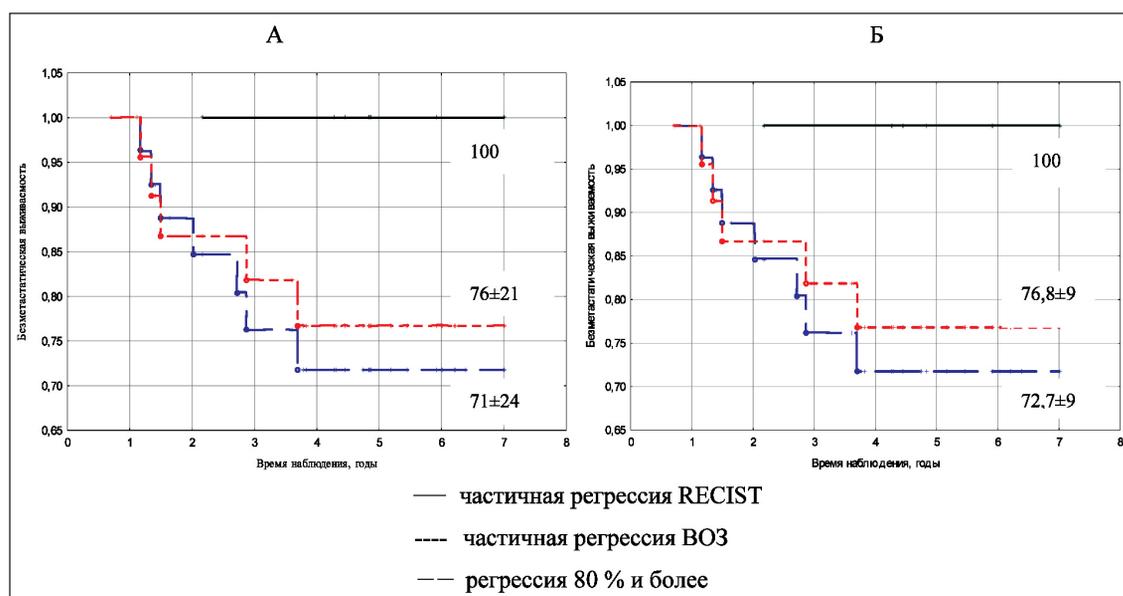


Рис. 4. Показатели безметастатической выживаемости в зависимости от объема регрессии опухоли и количества курсов химиотерапии: А – 1–2 курса; Б – 3–4 курса

объема первичного опухолевого очага на 80 % и более был зарегистрирован патоморфоз III степени. Это может свидетельствовать в пользу того, что увеличение количества курсов предоперационной химиотерапии будет способствовать достижению полной морфологической регрессии опухоли.

Таким образом, полученные результаты позволяют полагать, что сам факт достижения частичной регрессии опухоли на уровне 80 % и выше при проведении НАХТ с включением капецитабина может рассматриваться в качестве значимого прогностического критерия, ассоциированного с наиболее благоприятным исходом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Слонимская Е.М., Брагина О.В., Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю. Опыт применения капецитабина в неoadjuвантной химиотерапии рака молочной железы // Современная онкология. 2012. № 4. С. 22–25.
2. Bonnefoi H., Litière S., Piccart M., MacGrogan G., Fumoleau P., Brain E., Petit T., Rouanet P., Jassem J., Moldovan C., Bodmer A., Zaman K., Cufer T., Campone M., Luporsi E., Malmström P., Werutsky G., Bogaerts J., Bergh J., Cameron D.A. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial // Ann. Oncol. 2014. Vol. 25 (6). P. 1128–1136. doi: 10.1093/annonc/mdu118.
3. Hatzis C., Symmans W.F., Zhang Y., Gould R., Moulder S., Hunt K.K., Abu-Khalaf M.M., Hofstatter E., Lannin D.R., Chagpar A.B., Pusztai L. Relationship between complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and survival in triple negative breast cancer // Clin. Cancer Res. 2016. Vol. 22 (1). P. 26–33. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3304.
4. Eremin J., Cowley G., Walker L.G., Murray E., Stovickova M., Eremin O. Women with large (≥ 3 cm) and locally advanced breast cancers (T3, 4, N1, 2, M0) receiving neoadjuvant chemotherapy (NAC: cyclophosphamide, doxorubicin, docetaxel): addition of capecitabine improves 4-year disease-free survival // Springerplus. 2015. Vol. 4. P. 9. doi: 10.1186/2193-1801-4-9.
5. Kaufmann M., Von Minckwitz G., Mamounas E.P., Cameron D., Carey L.A., Cristofanilli M., Denkert C., Eiermann W., Gnant M., Harris J.R., Karn T., Liedtke C., Mauri D., Rouzier R., Ruckhaeberle E., Semiglazov V., Symmans W.F., Tutt A., Pusztai L. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 2012. Vol. 19 (5). P. 1508–1516. doi: 10.1245/s10434-011-2108-2.
6. Luangdilok S., Samarthai N., Korphaisarn K. Association between Pathological Complete Response and Outcome Following Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer Patients // J. Breast Cancer. 2014. Vol. 17 (4). P. 376–385. doi: 10.4048/jbc.2014.17.4.376.
7. Miller M., Ottesen R.A., Niland J.C., Kruper L., Chen S.L., Vito C. Tumor response ratio predicts overall survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21 (10). P. 3317–3323. doi: 10.1245/s10434-014-3922-0.
8. Steger G.G., Greil R., Lang A., Rudas M., Fitzal F., Mlineritsch B., Hartmann B.L., Bartsch R., Melbinger E., Hubalek M., Stoeger H., Dubsy P., Ressler S., Petzer A.L., Singer C.F., Muss C., Jakesz R., Gampenrieder S.P., Zielinski C.C., Fesl C., Gnant M. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSG-24) // Ann. Oncol. 2014. Vol. 25 (2). P. 366–371. doi: 10.1093/annonc/mdt508.
9. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., Poniecka A., Hennessy B., Green M., Buzdar A.U., Singletary S.E., Hortobagyi G.N., Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (28). P. 4414–4422.
10. Teshome M., Hunt K.K. Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Breast Cancer // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2014. Vol. 23 (3). P. 505–523. doi: 10.1016/j.soc.2014.03.006
11. Haddad T.C., Goetz M.P. Landscape of neoadjuvant therapy for breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 2015. Vol. 22 (5). P. 1408–1415. doi: 10.1245/s10434-015-4405-7.
12. Rapoport B.L., Demetriou G.S., Moodley S.D., Benn C.A. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? // Curr. Treat. Option. 2014. Vol. 15 (1). P. 86–98. doi: 10.1007/s11864-013-0266-0.
13. Rastogi P., Geyer C.E. Jr., Mamounas E.P., DeMichele A. Drug development: neoadjuvant opportunities in breast cancer // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2013. P. 73–79. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.73.

Поступила 16.12.15
Принята в печать 29.02.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии, Томский НИИ онкологии; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: slonimskaya@yandex.ru. SPIN-код: 7763-6417.

Тарабановская Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru. SPIN-код: 7481-2159.

Дорошенко Артем Васильевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: doroshenko@sibmail.com. SPIN-код: 7874-7606.

Паталык Станислав Викторович, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии; ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Patalyak@gmail.com. SPIN-код: 8497-1750.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

IMMEDIATE RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY INCLUDING CAPECITABINE AND LONG-TERM TREATMENT OUTCOMES OF OPERABLE BREAST CANCER

E.M. Slonimskaya^{1,2}, N.A. Tarabanovskaya¹, A.V. Doroshenko¹, S.V. Patalyak^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, e-mail: tarabanovskaya@inbox.ru¹

Abstract

The present study was undertaken to determine the relationship between tumor response to neoadjuvant chemotherapy including capecitabine and long-term treatment outcomes in patients with operable breast cancer. **Material and methods.** The study included 139 patients with stage T₂₋₃N₀₋₂M₀ breast cancer, who received 2–4 courses of neoadjuvant chemotherapy with the FAC and CAX regimens. Immediate response was assessed using the RECIST criteria. Long-term treatment outcomes and metastasis-free survival rates were evaluated using the Kaplan-Meier method. **Results.** By assessing the relationship between long-term treatment outcomes and the immediate response to adjuvant chemotherapy with capecitabine, we identified the group of patients with tumor regression ≥ 80%, who had the 7-year metastasis-free survival rates similar to those observed in patients with pathologic complete response. Such factors as the primary tumor size, regional tumor spread, receptor status of tumor tissue and the number of chemotherapy courses were found to have no impact on the frequency of hematogenous metastasis. **Conclusion.** The results obtained indicate that ≥ 80% tumor regression after neoadjuvant chemotherapy including capecitabine can be considered as a predictive parameter for assessing metastasis-free survival in patients with operable breast cancer.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, capecitabine, immediate tumor response, metastasis-free survival.

REFERENCES

1. Slonimskaya E.M., Bragina O.V., Tarabanovskaya N.A., Doroshenko A.V., Garbukov E.Ju. Experience in the use of capecitabine in the neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // *Sovremennaja onkologija*. 2012. № 4. P. 22–25. [in Russian]
2. Bonnefoi H., Litière S., Piccart M., MacGrogan G., Fumoleau P., Brain E., Petit T., Rouanet P., Jassem J., Moldovan C., Bodmer A., Zaman K., Cufér T., Campone M., Luporsi E., Malmström P., Werutsky G., Bogaerts J., Bergh J., Cameron D.A. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (6). P. 1128–1136. doi: 10.1093/annonc/mdu118.
3. Hatzis C., Symmans W.F., Zhang Y., Gould R., Moulder S., Hunt K.K., Abu-Khalaf M.M., Hofstatter E., Lannin D.R., Chagpar A.B., Pusztai L. Relationship between complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and survival in triple negative breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22 (1). P. 26–33. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3304.
4. Eremin J., Cowley G., Walker L.G., Murray E., Stovickova M., Eremin O. Women with large (≥3 cm) and locally advanced breast cancers (T3, 4, N1, 2, M0) receiving neoadjuvant chemotherapy (NAC: cyclophosphamide, doxorubicin, docetaxel): addition of capecitabine improves 4-year disease-free survival // *Springerplus*. 2015. Vol. 4. P. 9. doi: 10.1186/2193-1801-4-9.
5. Kaufmann M., Von Minckwitz G., Mamounas E.P., Cameron D., Carey L.A., Cristofanilli M., Denkert C., Eiermann W., Gnant M., Harris J.R., Karn T., Liedtke C., Mauri D., Rouzier C., Ruckhaeberle E., Semiglazov V., Symmans W.F., Tutt A., Pusztai L. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (5). P. 1508–1516. doi: 10.1245/s10434-011-2108-2.
6. Luangdilok S., Samarthai N., Korphaisarn K. Association between Pathological Complete Response and Outcome Following Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer Patients // *J. Breast Cancer*. 2014. Vol. 17 (4). P. 376–385. doi: 10.4048/jbc.2014.17.4.376.
7. Miller M., Ottesen R.A., Niland J.C., Kruper L., Chen S.L., Vito C. Tumor response ratio predicts overall survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21 (10). P. 3317–3323. doi: 10.1245/s10434-014-3922-0.
8. Steger G.G., Greil R., Lang A., Rudas M., Fitzal F., Mlineritsch B., Hartmann B.L., Bartsch R., Melbinger E., Hubalek M., Stoeger H., Dubsky P., Ressler S., Petzer A.L., Singer C.F., Muss C., Jakesz R., Gampenrieder S.P., Zielinski C.C., Fesl C., Gnant M. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSG-24) // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (2). P. 366–371. doi: 10.1093/annonc/mdt508.
9. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., Poniecka A., Hennessy B., Green M., Buzdar A.U., Singletary S.E., Hortobagyi G.N., Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (28). P. 4414–4422.
10. Teshome M., Hunt K.K. Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Breast Cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2014. Vol. 23 (3). P. 505–523. doi: 10.1016/j.soc.2014.03.006
11. Haddad T.C., Goetz M.P. Landscape of neoadjuvant therapy for breast cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22 (5). P. 1408–1415. doi: 10.1245/s10434-015-4405-7.
12. Rapoport B.L., Demetriou G.S., Moodley S.D., Benn C.A. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? // *Curr. Treat. Option.* 2014. Vol. 15 (1). P. 86–98. doi: 10.1007/s11864-013-0266-0.
13. Rastogi P., Geyer C.E. Jr., Mamounas E.P., DeMichele A. Drug development: neoadjuvant opportunities in breast cancer // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2013. P. 73–79. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.73.

Received 16.12.15
Accepted 29.02.16

ABOUT THE AUTHORS

Slonimskaya Elena M., MD, DSc, Professor, Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute; Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

Tarabanovskaya Natalya A., MD, PhD, Junior Researcher, General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru. SPIN-code: 7481-2159.

Doroshenko Artem V., MD, PhD, Researcher, General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: doroshenko@sibmail.com. SPIN-code: 7874-7606.

Patalyak Stanislav V., MD, PhD, Junior Researcher, General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute; Assistant of the Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Patalyak@gmail.com. SPIN-code: 8497-1750.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests