

Постнеоадьювантная терапия – новый подход в лечении HER2-положительного рака молочной железы (результаты исследования KATHERINE)

Л.Г. Жукова[✉], ORCID: 0000-0003-4848-6938, e-mail: l.zhukova@mknc.ru

С.А. Смолин, ORCID: 0000-0001-8887-2660, e-mail: hsifdaeh@gmail.com

Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

До недавнего времени неоадьювантный и адьювантный режимы терапии рака молочной железы (PMЖ) считались равнозначными по своему влиянию на отдаленные результаты лечения. Несмотря на то что при проведении неоадьювантной терапии получалась дополнительная информация о прогнозе больных (достижение или недостижение полного лекарственного патоморфоза), изменить этот прогноз мы не могли, т. к. не было доказательств того, что проведение какого-либо варианта адьювантной терапии позволяет улучшить выживаемость больных, не достигших полной морфологической регрессии опухоли. В декабре 2018 г. были представлены результаты первого запланированного промежуточного анализа выживаемости без проявлений инвазивного заболевания (iDFS) пациенток с ранним HER2-позитивным PMЖ, имеющих резидуальную опухоль после проведения им неоадьювантной антиHER2-содержащей терапии, в зависимости от варианта адьювантного лечения: либо трастузумабом эмтанзином (n=743), либо трастузумабом (n=743). Ожидаемая 3-летняя iDFS у больных, получивших трастузумаб эмтанзин в качестве адьювантной терапии, составила 88,3%, в то время как в группе стандартной терапии трастузумабом только 77% (OR = 0,50; 95% ДИ 0,39–0,64; p<0,001). Результаты исследования KATHERINE, показавшие улучшение показателей выживаемости больных HER2-позитивным PMЖ, не достигших полного лечебного патоморфоза (pCR) на фоне неоадьювантной антиHER2-терапии, при использовании в адьювантном режиме трастузумаба эмтанзина, являются не просто важной вехой в лечении HER2-положительного PMЖ. Эти результаты в корне меняют отношение к неоадьювантной терапии, т.к. мы впервые смогли улучшить результаты лечения больных за счет изменения терапии на основании данных о лечебном патоморфозе. Таким образом, подобный подход приводит к тому, что неоадьювантная терапия становится более эффективной методикой, во всяком случае при HER2-позитивном PMЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2-позитивный PMЖ, адьювантная терапия, трастузумаб эмтанзин, T-DM1, KATHERINE, iDFS, остаточная опухоль

Для цитирования: Жукова Л.Г., Смолин С.А. Постнеоадьювантная терапия – новый подход в лечении HER2-положительного рака молочной железы (результаты исследования KATHERINE). *Медицинский совет.* 2019;(19):44-49. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-44-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Postneoadjuvant therapy: a new approach to the treatment of HER2-positive breast cancer (KATHERINE study results)

Lyudmila G. Zhukova[✉], ORCID: 0000-0003-4848-6938, e-mail: l.zhukova@mknc.ru

Sergey A. Smolin, ORCID: 0000-0001-8887-2660, e-mail: hsifdaeh@gmail.com

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Up until recently, neoadjuvant and adjuvant treatment regimens for breast cancer (BC) were considered equivalent in their effect on long-term treatment outcomes. Despite the fact that additional information on the prognosis of patients (achievement or failure to achieve complete drug pathomorphosis) was obtained during neoadjuvant therapy, we could not change this prognosis, since there was no evidence that any variant of adjuvant therapy could improve survival of patients, who did not achieve complete morphological tumour regression. In December 2018, investigators presented the results of the first planned interim analysis of invasive disease-free survival (iDFS) of patients with early HER2-positive breast cancer, who had residual tumour after neoadjuvant anti-HER2-containing therapy, depending on the adjuvant treatment option: either trastuzumab emtansine (n = 743) or trastuzumab (n = 743). The expected 3-year iDFS in patients, who received trastuzumab emtansine as adjuvant therapy, was 88.3%, while that in the standard trastuzumab group accounted for only 77% (RR = 0.50; 95% CI 0.39–0.64; h <0.001). The results of the KATHERINE study, which showed an improvement in the survival rates of patients with HER2-positive breast cancer, who did not achieve complete therapeutic pathomorphism (pCR) against the background of neoadjuvant anti-HER2 therapy with the use of trastuzumab emtansine in the adjuvant mode, are not just an important milestone in the treatment of HER2-positive breast cancer. These results reverse the attitude towards neoadjuvant

therapy, as we were able, for the first time, to improve the treatment outcome due to the change of the therapy based on therapeutic pathomorphosis data. Thus, this approach leads to the fact that neoadjuvant therapy becomes a more effective technique, at least in HER2-positive breast cancer.

Keywords: breast cancer, HER2-positive breast cancer, adjuvant therapy, trastuzumab emtansine, T-DM1, KATHERINE, iDFS, residual tumor

For citation: Zhukova L.G., Smolin S.A. Postneoadjuvant therapy: a new approach to the treatment of HER2-positive breast cancer (KATHERINE study results). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):44-49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-44-49.

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

ВВЕДЕНИЕ

Длительное время, начиная лечение с неoadъювантной терапии, мы не имели эффективного варианта адъювантной терапии у больных с остаточной (резидуальной) опухолью [1, 2]. Но, начиная с хирургического вмешательства и назначая после него адъювантную терапию, даже самую эффективную (например, с использованием комбинации пертузумаба и трастузумаба), мы не имели возможности определить выигрывающую популяцию [3, 4]. Пациенты с HER2-положительным ранним РМЖ, которые получили неoadъювантную химиотерапию плюс антиHER2-терапию и у которых при морфологическом исследовании операционного материала была обнаружена резидуальная опухоль, имели более высокий риск смерти и рецидива, чем пациенты, у которых удалось достичь полного патоморфологического ответа [5]. Результаты другого исследования подтверждают, что пациенты, которые достигают полного патоморфологического ответа после неoadъювантной антиHER2-терапии, живут дольше, чем пациенты без полного патоморфологического ответа [6]. До настоящего времени, независимо от результатов послеоперационного патоморфологического исследования, стандартом лечения HER2-положительного РМЖ являлось продолжение антиHER2-терапии до 1 года [7–9]. Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) представляет собой конъюгат трастузумаба с ингибитором микротрубочек – производным мейтанзина (DM1). Конъюгат обеспечивает селективную адресную доставку цитотоксического яда в клетки с гиперэкспрессией HER2, что приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу [10, 11].

В двух исследованиях III фазы с участием пациентов с HER2-положительным распространенным РМЖ, которые ранее получали антиHER2-терапию, включая трастузумаб и химиотерапию таксанами, T-DM1 продемонстрировал не только высокую эффективность, превосходящую такую при использовании у этих пациентов комбинации капецитабина с лапатинибом или терапии по выбору врача, но и, что более значимо, увеличение общей выживаемости этих больных [12, 13].

ИССЛЕДОВАНИЕ KATHERINE

Учитывая высокую эффективность T-DM1 у пациентов с HER2-положительным распространенным РМЖ, G. von Minckwitz, C.-S. Huang et al. инициировали многоцентровое рандомизированное исследование III фазы KATHERINE, в котором сравнили адъювантное применение T-DM1 со стандартным продолжением терапии тра-

стузумабом у пациентов с HER2-положительным ранним РМЖ, у которых после завершения неoadъювантной терапии, включающей антиHER2-препараты, была выявлена остаточная инвазивная опухоль [14, 15].

В исследование включались пациенты, имеющие гистологически подтвержденный инвазивный HER2-положительный РМЖ без отдаленных метастазов (клиническая стадия опухоли T1-T4, N0-N3 и M0, исключая клиническую стадию T1aN0 или T1bN0), у которых после завершения неoadъювантной таксан-содержащей химиотерапии, вводимой с трастузумабом +/- иной антиHER2-препарат, обнаруживали в операционном материале остаточную инвазивную опухоль в молочной железе или лимфатических узлах. Пациенты должны были пройти как минимум шесть курсов (16 недель) обычной предоперационной химиотерапии, содержащей минимум 9 таксан-содержащих курсов и 9 недель терапии трастузумабом (для дозоуплотненных режимов допускалось несколько более короткое время лечения). Антрациклины, алкилирующие агенты и двойная блокада HER2 были также разрешены в соответствии с местными стандартами лечения [16]. В исследование не могли включаться пациенты (критерии исключения) при положительных краях резекции после мастэктомии или органосохраняющей операции, при прогрессировании заболевания во время неoadъювантной терапии, имеющие сердечно-легочную дисфункцию, включая сердечную недостаточность II функционального класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 49 лет в обеих группах (табл. 1). Три четверти включенных в исследование пациенток на момент начала неoadъювантной терапии имели первично-операбельный рак. Такое преобладание относительно ранних стадий у исследуемой популяции объясняется тем, что к 2015 г., когда стартовал набор в исследование, показания к началу неoadъювантной терапии при HER2-положительном РМЖ претерпели существенные изменения: даже при первично-операбельном процессе (при размерах первичной опухоли 2 см и более и/или при выявлении метастатически измененных лимфатических узлов) стандартным стало проведение на первом этапе не хирургического вмешательства, а системного лечения с максимально ранним включением антиHER2-терапии [17]. Практически у половины включенных пациенток на момент начала неoadъювантного лечения были подтверждены метастазы в регионарные л/у. Принимая во внимание более низкие показатели pCR у больных с гормоноположительными опухолями (ГР+), свыше 70% пациенток в исследовании KATHERINE имели ГР+ РМЖ.

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов
● **Table 1.** Characteristics of patients

Характеристика	Группа трастуумаба (n = 743)	Группа T-DM1 (n = 743)
Медиана возраста (диапазон), лет	49 (23–80)	49 (24–79)
Раса или этническая группа, n (%)		
• Европеоиды	531 (71,5)	551 (74,2)
• Монголоиды	64 (8,6)	65 (8,7)
• Негроиды	19 (2,6)	21 (2,8)
• Американские индейцы или коренные жители Аляски	50 (6,7)	36 (4,8)
• Смешанные расы или неизвестная раса	79 (10,6)	70 (9,4)
Клиническая стадия на момент рандомизации, n (%)		
• Неоперабельный рак молочной железы	190 (25,6)	185 (24,9)
• Оперативный рак молочной железы	553 (74,4)	558 (75,1)
Гормональный статус, n (%)		
• РЭ и РП-негативный или неизвестный статус рецепторов	203 (27,3)	209 (28,1)
• РЭ или РП-позитивный	540 (72,7)	534 (71,9)
• Использование антрациклинов в анамнезе, n (%)	564 (75,9)	579 (77,9)
Неoadьювантная HER2-таргетная терапия, n (%)		
• Трастуумаб	596 (80,2)	600 (80,8)
• Трастуумаб плюс пертуумаб	139 (18,7)	133 (17,9)
• Трастуумаб плюс другой антиHER2-препарат	8 (1,1)	10 (1,3)

В качестве неoadьювантной терапии более 75% больных получали антрациклины, в подавляющем числе случаев в качестве антиHER2-терапии использовался трастуумаб. Двойную блокаду HER2 использовали только у 20% пациентов, при этом пертуумаб как второй антиHER2-препарат получили 93,8% больных, другими антиHER2-препаратами были нератиниб, дакомитиниб,

афатиниб и лапатиниб, которые пациенты получали в рамках других клинических исследований [18–21].

По результатам морфологического исследования операционного материала установлено, что после завершения неoadьювантного этапа лечения небольшую резидуальную опухоль (ypT0/T1a/T1b/T1mic/Tis) имели чуть более 40% больных. В более чем половине случаев резидуальная опухоль была выявлена и в регионарных лимфоузлах.

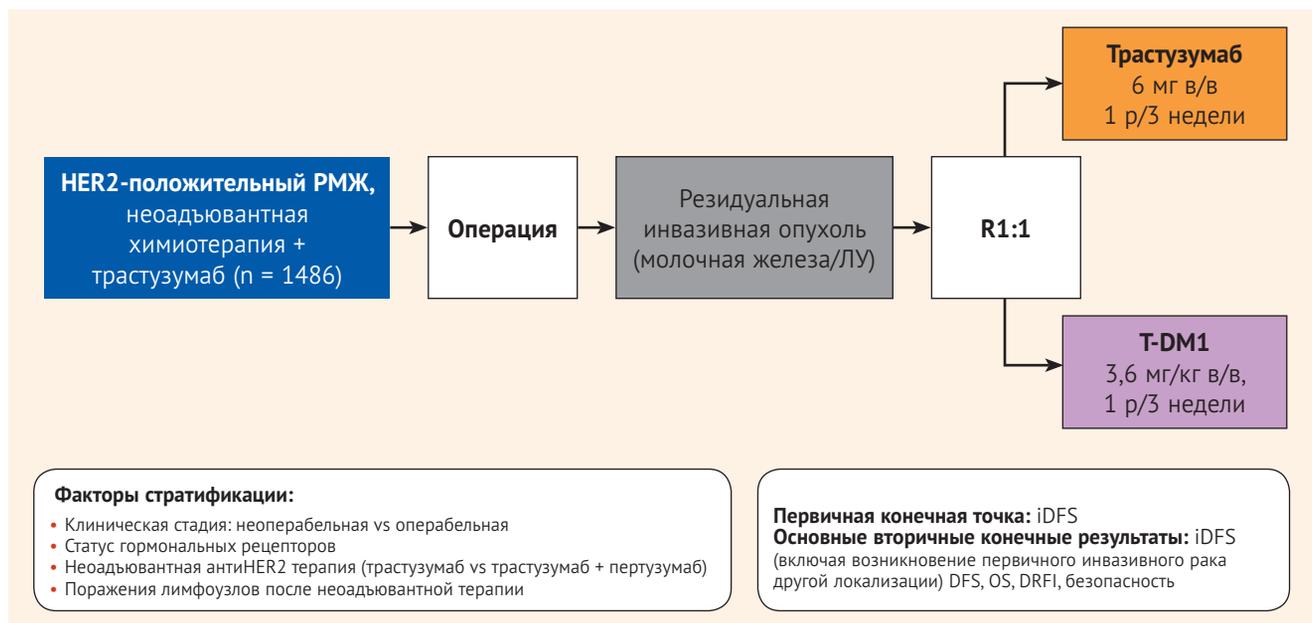
Пациенты получали T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг массы тела или трастуумаб в дозе 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели в течение 14 циклов (рис. 1). По показаниям им проводилась адьювантная лучевая терапия и была назначена гормонотерапия [22–24].

Первичная конечная точка – выживаемость без инвазивного заболевания (iDFS) была определена как время от рандомизации до даты первого возникновения одного из следующих событий: рецидива инвазивной опухоли ipsilateralной молочной железы, рецидива локально-регионарного инвазивного ipsilateralного РМЖ, контрлатерального инвазивного РМЖ, отдаленного рецидива заболевания или смерти по любой причине (рис. 2). Вторичные конечные точки включали выживаемость без признаков заболеваний (включая и неинвазивный РМЖ), общую выживаемость, отдаленную безрецидивную выживаемость и безопасность [25].

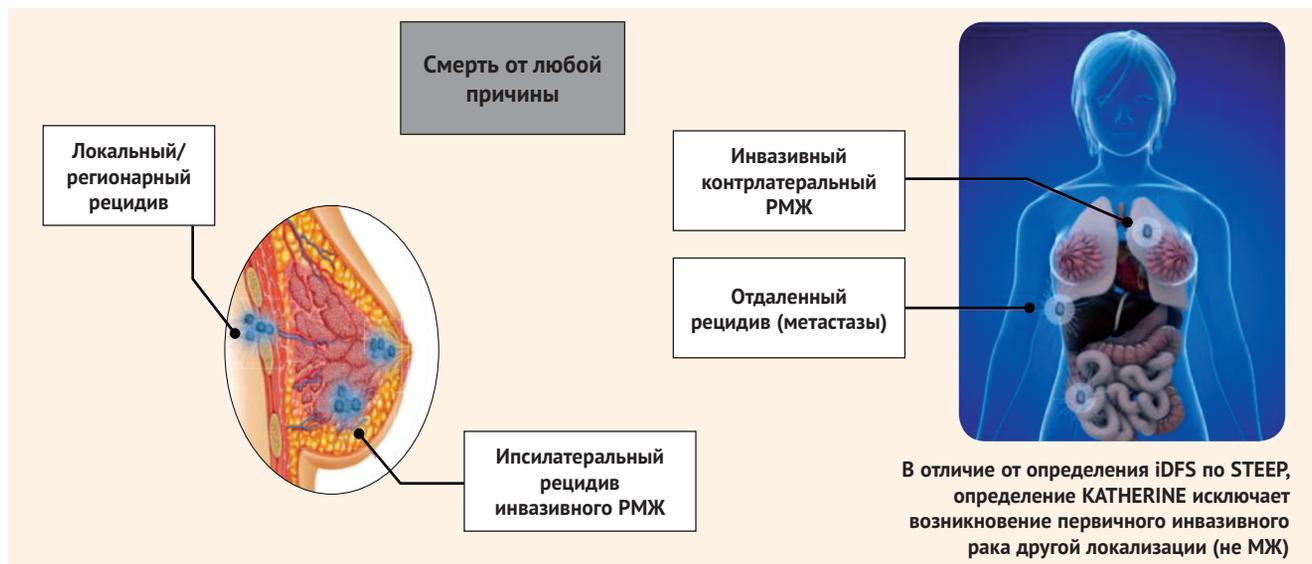
Еще по ранним отчетам промежуточного анализа была пересечена граница эффективности, что инициировало полный анализ исследования. На момент анализа медиана наблюдения составила 41,4 месяца (от 0,1 до 62,7 месяца) в группе терапии трастуумабом эмтанзином и 40,9 месяца (от 0,1 до 62,6 месяца) в группе стандартного адьювантного лечения трастуумабом. Рецидив инвазивного рака произошел у 91 пациента, получавшего T-DM1 (12,2%), и у 165 пациентов, получавших трастуумаб (22,2%).

iDFS, первичная конечная точка была значительно выше среди пациентов, получавших T-DM1, чем среди тех,

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования KATHERINE
● **Figure 1.** Design of KATHERINE study

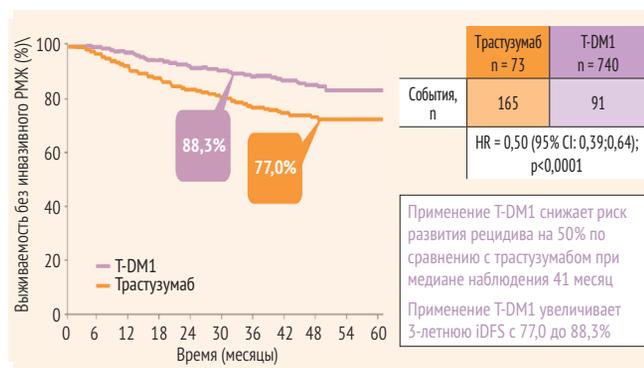


- **Рисунок 2.** iDFS в исследовании KATHERINE [26]
- **Figure 2.** iDFS in KATHERINE study [26]



кто получал трастузумаб: отношение рисков (ОР) составило 0,50 (95% ДИ 0,39–0,64), различия имели статистическую достоверность: $p < 0,0001$. Трехлетняя iDFS была на 11,3% выше в группе терапии трастузумабом эмтанзином и составила 88,3% при 77,0% в группе терапии трастузумабом (рис. 3).

- **Рисунок 3.** Выживаемость без инвазивного заболевания
- **Figure 3** Invasive disease-free survival (iDFS)



Отдаленный рецидив заболевания (в виде развития отдаленных метастазов) произошел у 78 пациенток, которые получили T-DM1 (10,5%), и у 118 пациенток, получавших трастузумаб (15,9%). Риск отдаленного рецидива был достоверно ниже в группе пациентов, получавших T-DM1: ОР = 0,60 (95% ДИ 0,45–0,79). Из 331 пациентки, имевшей остаточную инвазивную опухоль размером 1 см или менее без поражения лимфатических узлов, у 17 в группе T-DM1 (10,0%) и 25 в группе трастузумаба (15,5%) развилась инвазивная болезнь.

Данные по общей выживаемости на момент первого промежуточного анализа являются незрелыми, тем не менее в группе стандартного адъювантного лечения трастузумабом на момент анализа зафиксировано 56 смертей, в то время как в группе терапии T-DM1 – только 42 случая.

Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество в выживаемости без инвазивного заболевания в группе терапии T-DM1 вне зависимости от варианта неоадьювантной антиHER2-терапии, в том числе и у получивших в неоадьювантном режиме комбинацию «трастузумаб + пертузумаб» (табл. 2).

Безопасность

Всего 1 460 пациентов (740 в группе T-DM1 и 720 в группе трастузумаба) были включены в анализ безопасности. Все 14 курсов назначенной терапии были завершены у 71,4% пациентов, получавших T-DM1, и у 81,0% пациентов, получавших трастузумаб. В группе T-DM1 у 77 пациентов (10,4%) было одно снижение уровня дозы, а у 29 (3,9%) – второе снижение уровня дозы. Из 133 пациентов, которые рано прекратили прием T-DM1, 71 человека переключили на трастузумаб, из которых 63 завершили запланированные 14 курсов лечения (табл. 3).

Серьезные нежелательные явления имели место у 94 пациентов, получавших T-DM1 (12,7%), и у 58 пациентов, получавших трастузумаб (8,1%). Нежелательные явления, которые привели к прекращению приема исследуемого препарата, имели место у 133 пациентов в группе T-DM1 (18,0%) и у 15 в группе трастузумаба (2,1%) [27]. В группе T-DM1 наиболее частыми побочными эффектами, которые привели к отмене препарата, были снижение количества тромбоцитов (в 4,2% случаев), повышение уровня билирубина в крови (2,6%), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) (1,6%) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (1,5%), периферическая сенсорная нейропатия (1,5%), а также снижение фракции выброса левого желудочка (в 1,2%). Нежелательные явления любой степени тяжести чаще встречались в группе T-DM1, чем в группе трастузумаба (98,8% против 93,3%). Побочные эффекты 3-й степени или выше были у 25,7% пациентов в группе T-DM1, в группе трастузумаба – у 15,4% (табл. 4).

● **Таблица 2.** iDFS при применении T-DM1 или трастузумаба после неoadъювантной терапии трастузумабом/трастузумабом + пертузумабом

● **Table 2.** iDFS with T-DM1 or trastuzumab after neoadjuvant therapy with trastuzumab/trastuzumab + pertuzumab

	Трастузумаб n = 43	T-DM1 n = 743
Трастузумаб в неoadъювантном режиме	События iDFS, % (количество пациентов)	
	23,7 (141/596)	13,0 (78/600)
	ОР = 0,489 (95% ДИ = 0,371; 0,645)	
3-летняя iDFS, %		
	75,9	87,7
Пертузумаб + трастузумаб в неoadъювантном режиме	События iDFS, % (количество пациентов)	
	17,3 (24/139)	9,0 (12/133)
	ОР = 0,489 (95% ДИ = 0,249; 0,995)	
3-летняя iDFS, %		
	80,9	91,4

● **Таблица 3.** Завершенность терапии исследуемыми препаратами

● **Table 3.** Completeness of therapy with investigational drugs

Количество пациентов, n (%)	Трастузумаб n = 720	T-DM1 n = 740
Пациенты, завершившие как минимум X циклов планового исследуемого лечения:		
• 7 циклов	663 (92,1)	637 (86,1)
• 14 циклов	583 (81,0)	528 (71,4)
Пациенты, завершившие 14 циклов любого исследуемого лечения	583 (81,0)	593 (80,1)
Количество пациентов со сниженной дозой		
• Отсутствие снижения дозы	NA***	634 (85,7)
• Снижение дозы на 1 уровень (3,0 мг/кг)	NA	77 (10,4)
• Снижение дозы на 2 уровня (2,4 мг/кг)	NA	29 (3,9)
Количество завершенных циклов любой исследуемой терапии		
• Медиана (диапазон)	14 (1-14)	14 (1-14)

Новых данных о безопасности применения трастузумаба эмтанзина получено не было. Самым частым нежелательным явлением при применении T-DM1 была периферическая сенсорная нейропатия, которая была отмечена у 138 пациентов (18,6%), она встречалась лишь у 50 пациентов, получавших трастузумаб (6,9%). Пневмониты (любой степени) имели место у 19 пациентов в группе T-DM1 (2,6%) и у 6 пациентов в группе трастузумаба (0,8%). Повышенные уровни аминотрансфераз любой степени чаще встречались в группе T-DM1 (АЛТ у 23,1% и АСТ у 28,4% пациентов) по сравнению с группой терапии трастузумабом (АЛТ у 5,7% и АСТ у 5,6% пациентов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование T-DM1 в качестве адъювантной терапии у больных HER2-положительным ранним РМЖ с наличием гистологически подтвержденной после опера-

ции остаточной опухоли позволило снизить риск рецидива и смерти на 50% по сравнению с терапией трастузумабом. Но, как и ожидалось, профиль безопасности был существенно хуже у T-DM1: у 25,7% пациентов в группе T-DM1 были побочные эффекты >3-й степени по сравнению с 15,4% в группе трастузумаба. Подгрупповой анализ показал выигрыш T-DM1 независимо от статуса гормональных рецепторов, размеров резидуальной опухоли при операции, одиночной или двойной HER2-таргетной терапии в неoadъювантном режиме и исходных характеристик пациентов.

Как было отмечено, у пациентов с HER2-положительным ранним РМЖ, у которых после стандартной неoadъювантной терапии, включавшей трастузумаб, сохраняется резидуальная инвазивная опухоль, прогноз значимо хуже, чем у пациентов с патологически полным ответом. Тем не менее полный патоморфологический ответ встречается только у 40–60% пациентов. И в исследовании KATHERINE было показано, что переход от HER2-направленной терапии к монотерапии T-DM1 после неoadъювантной химиотерапии с применением трастузумаба (одинарная или двойная блокада HER2) улучшал выживаемость у пациенток с персистирующим инвазивным раком после проведения операции. Улучшение результатов было отмечено во всех подгруппах [28]. На основании результатов данного исследования весной этого года T-DM1 был одобрен в национальных клинических рекомендациях стран Европы, Соединенных Штатов Америки, а 31 июля 2019 года и в нашей стране для использования у пациентов с HER2-положительным ранним РМЖ с наличием гистологически подтвержденной после операции остаточной инвазивной опухоли.

Преимущество в 11,3% в 3-летней выживаемости без инвазивного рака молочной железы позволяет нам говорить о новой оптимальной тактике лечения больных HER2-позитивным раком, имеющих резидуальную опухоль

● **Таблица 4.** Данные по безопасности терапии

● **Table 4.** Therapy safety data

Количество пациентов, n (%)	Трастузумаб (n = 720)	T-DM1 (n = 740)
Любые нежелательные явления	672 (93,3)	731 (98,8)
Нежелательные явления 3-й степени и выше	111 (15,4)	190 (25,7)
Нежелательные явления, приведшие к смерти	0	1 (0,1)
Серьезные нежелательные явления	58 (8,1)	94 (12,7)
Нежелательные явления, приведшие к отмене препарата	15 (2,1)	133 (18,0)
Нежелательные явления >3-й степени, которые проявились более чем у 1% в любой группе		
• Снижение уровня тромбоцитов	2 (0,3)	42 (5,7)
• Гипертензия	9 (1,2)	15 (2,0)
• Повреждение кожи, связанное с ЛТ	7 (1,0)	10 (1,4)
• Периферическая сенсорная нейропатия	0	10 (1,4)
• Снижение уровня нейтрофилов	5 (0,7)	9 (1,2)
• Гипокалиемия	1 (0,1)	9 (1,2)
• Усталость	1 (0,1)	8 (1,1)
• Анемия	1 (0,1)	8 (1,1)

после проведенного неоадьювантного лечения, в том числе и с включением пертузумаба.

Результаты данного исследования подтверждают необходимость начала лечения больных HER2+ РМЖ без отдаленных метастазов именно с неоадьювантного этапа, включая и группу больных с так называемым первично-оперательным раним РМЖ.

Достижение или недостижение полного лечебного патоморфоза приобретает не только прогностическое, но и предиктивное (в отношении выбора варианта адьювантной терапии в пользу T-DM1) значение.



Поступила / Received 12.10.2019
Отрецензирована / Review 21.10.2019
Принята в печать / Accepted 25.10.2019

Список литературы / References

1. Susmitha Apuri. Neoadjuvant and Adjuvant Therapies for Breast Cancer. *South Med J*. 2017;110(10):638-642. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000703.
2. Berns K., Horlings H.M., Hennessy B.T., Madiredjo M., Hijmans E.M., Beelen K, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell*. 2007;12(4):395-402. doi: 10.1016/j.ccr.2007.08.030.
3. Fabi A., Di Benedetto A., Metro G., Perracchio L., Nisticò C., Di Filippo F., et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(7):2055-2064. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1920.
4. von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M., et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
5. Untch M., Fasching P.A., Konecny G.E., Hasmüller S., Lebeau A., Kreienberg R., et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3351-3357. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4930.
6. de Azambuja E., Holmes A.P., Piccart-Gebhart M., Holmes E., Di Cosimo S., Swaby R.F., et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1137-1146. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70320-1.
7. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rubio I.T., Zackrisson S., Senkus E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019. pii: mdz189. doi: 10.1093/annonc/mdz189.
8. Inno A., Barni S., Ghidini A., Zaniboni A., Petrelli F. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(2):247-254. doi: 10.1007/s10549-018-5001-x.
9. Zardavas D., Fouad T.M., Piccart M. Optimal adjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer in 2015. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2015;24(Suppl 2):143-148. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.034.
10. Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Vukelja S.J., Vogel C.L., Borson R.A., Limentani S., et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):398-405. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5865.
11. Peddi P.F., Hurvitz S.A. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol*. 2013;9(3):319-326. doi: 10.2217/fo.13.7.
12. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Smitt M., Yu R., et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):689-699. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0.
13. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-1791. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.
14. Penault-Llorca F., Radosevich-Robin N. Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2016;13(8):487-503. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.1.
15. Prowell T.M., Beaver J.A., Pazdur R. Residual Disease after Neoadjuvant Therapy – Developing Drugs for High-Risk Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):612-615. doi: 10.1056/NEJMp1900079.
16. Pernas S., Barroso-Sousa R., Tolaney S.M. Optimal treatment of early stage HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2018;124(23):4455-4466. doi: 10.1002/cncr.31657.
17. Wuerstein R., Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Reviews on recent clinical trials*. 2017;12(2):81-92. doi: 10.2174/1574887112666170202165049.
18. Hanusch C., Schneeweiss A., Loibl S., Untch M., Paepke S., Kümmel S., et al. Dual Blockade with Afatinib and Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment for Patients with Locally Advanced or Operable Breast Cancer Receiving Taxane-Anthracycline Containing Chemotherapy-DAFNE (GBG-70). *Clin Cancer Res*. 2015;21(13):2924-2931. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2774.
19. Kalous O., Conklin D., Desai A.J., et al. Dacomitinib (PF-00299804), an irreversible Pan-HER inhibitor, inhibits proliferation of HER2-amplified breast cancer cell lines resistant to trastuzumab and lapatinib. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(9):1978-1987. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0730.
20. Martin M., Holmes F.A., et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1688-1700. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
21. Piccart-Gebhart M., Holmes E., Baselga J., de Azambuja E., Dueck A.C., Viale G., et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1034-1042. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1797.
22. Castaneda S.A., Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26(3):371-382. doi: 10.1016/j.soc.2017.01.013.
23. Shah C., Tendulkar R., Smile T., et al. Adjuvant Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Evidence-Based Options. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3880. doi: 10.1245/s10434-016-5503-x.
24. I van Hellemond I.E.G., Geurts S.M.E., Tjan-Heijnen V.C.G. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(5):26. doi: 10.1007/s11864-018-0541-1.
25. Gourgou-Bourgade S., Cameron D., Poortmans P., Asselain B., Azria D., Cardoso F., et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann Oncol*. 2015;26(5):873-879. doi: 10.1093/annonc/mdv106.
26. Hudis C.A., Barlow W.E., Costantino J.P., Gray R.J., Pritchard K.I., Chapman J.A., et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2127-2132. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3523.
27. Krop I.E., Suter T.M., Dang C.T., Dirix L., Romieu G., Zamagni C., et al. Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1136-1142. doi: 10.1200/JCO.2014.58.7782.
28. 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.

Информация об авторах:

Жукова Людмила Григорьевна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по онкологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: l.zhukova@mknc.ru

Смолин Сергей Алексеевич, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: hsifdaeh@gmail.com

Information about the authors:

Lyudmila G. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Oncology Director, State Budgetary Health Institution of the city of Moscow «Loginov Moscow Clinical Research Center» of Moscow Health Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: Lzhukova@mknc.ru
Sergey A. Smolin, Junior Researcher, Chemotherapy Department, State Budgetary Health Institution of the city of Moscow «Loginov Moscow Clinical Research Center» of Moscow Health Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: hsifdaeh@gmail.com