

Новости предоперационной химиотерапии рака молочной железы: по материалам 33-го ежегодного симпозиума по раку молочной железы (8–12 декабря 2010 г., Сан-Антонио, США)

С.М. Портной

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Сергей Михайлович Портной sportnoj@yahoo.com

Эффективная предоперационная системная терапия является ключевым этапом лечения местно-распространенного рака молочной железы. Результаты исследований последних лет, продемонстрированные на симпозиуме, дают представление о новых возможностях химиотерапии. Наиболее интересные и полезные с практической точки зрения результаты получены при лечении Her-2-позитивных опухолей.

Ключевые слова: рак молочной железы, предоперационная химиотерапия

News on preoperative chemotherapy for breast cancer: according to the proceedings of the 33rd Annual Breast Cancer Symposium (December 8–12, 2010, San-Antonio, USA)

S.M. Portnoy

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Effective preoperative systemic therapy is a key stage of treatment for locally advanced breast cancer. The results of recent studies, presented at the symposium, give an insight into new possibilities of chemotherapy. The results that are most interesting and practically useful have been obtained when treating Her-2-positive tumors.

Key words: breast cancer, preoperative systemic therapy

Эффективная предоперационная системная терапия является ключевым этапом лечения местно-распространенного (МР) рака молочной железы (РМЖ). Она позволяет выполнить радикальную операцию и дает шанс на излечение. Неэффективность терапии означает инкурабельность болезни в целом. Так, по нашим данным, появление отдаленных метастазов зависело от клинической эффективности предоперационной химиотерапии (ХТ). В первые 2 года после операции отдаленные метастазы возникли только у 4 % больных, лечение которых сопровождалось эффектом, у 38 % пациентов со стабилизацией и у всех больных, имевших местное прогрессирование опухолей.

Предоперационная ХТ при Her-2-негативном РМЖ

Рандомизированное сравнение 4 и 6 курсов $FE_{100}C$ представлено N. Ramirez-Torres et al. [1]. В исследование включены 96 больных, по 48 в каждой из групп. Под схемой $FE_{100}C$ подразумевалось введение 1 раз в 3 нед 5-фторурацила в дозе

500 мг/м², эпирубицина — 100 мг/м² и циклофосфана — 500 мг/м². При 6-кратном введении препаратов по сравнению с 4-кратным статистически значимо чаще наблюдались клинический — КЭ (87,5 и 62,5 % соответственно) и полный морфологический — ПМЭ (20,8 и 12,5 %) эффекты.

Выбору оптимального режима с сочетанием антрациклинсодержащей схемы с таксанами посвящено исследование В.Е. Vriens et al. [2]. Сравнивали схемы 4АС + 4Т против 6ТАС. Больные РМЖ ($n=201$, N+ и/или T3, или T4, или T2 с опухолью диаметром > 3 см, 77 % Her-2-) были рандомизированы на проведение предоперационной ХТ по схеме АС (доксорубицин в дозе 60 мг/м² и циклофосфан — 600 мг/м², 4 курса 1 раз в 3 нед) с последующим назначением 4 курсов ХТ доцетакселом по 100 мг/м², либо по схеме ТАС (6 курсов лечения доцетакселом по 75 мг/м², доксорубицином в дозе 50 мг/м² и циклофосфаном — 500 мг/м² 1 раз в 3 нед). ПМЭ в молочной железе был достигнут у 28 % пациентов, получавших лечение по схеме 4АС + 4Т, и у

19 % больных, у которых применяли схему ТАС (различия статистически значимы). ПМЭ в подмышечных лимфатических узлах (ЛУ) среди пациенток с N+ был зафиксирован в 33 и 23 % случаев соответственно.

У больных МРРМЖ (за исключением T4d, $n=512$) оценивали целесообразность включения капецитабина в схему предоперационной ХТ. Лечение проводили эпирубицином и доцетакселом (ЕТ, по 75 мг/м² каждого препарата с интервалом 21 день, на 2-й день вводили пэгфилграстим по 6 мг). Также дополнительно применяли капецитабин по 1000 мг/м² 2 раза в день. У пациенток с тройным негативным РМЖ ($n=48$) ПМЭ наблюдался в 47,5 % случаев при проведении лечения по схеме ЕТ + капецитабин и в 31,2 % — при ХТ по схеме ЕТ (различия статистически незначимы). В общей популяции больных ПМЭ был достигнут в 24,3 % наблюдений при включении капецитабина в схему ХТ и в 16 % — без использования капецитабина ($p=0,02$) [3].

В ряде исследований была изучена активность сочетания ХТ с бевацизумабом — антителом, выработанным к рецептору фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR). М. Venturini et al. [4] сообщают о 56 больных Her-2⁺ РМЖ III стадии, получавших предоперационную ХТ по схеме FE₉₀C (4 курса) + 12 еженедельных введений паклитаксела по 80 мг/м² в сочетании с бевацизумабом (6 введений с 2-недельным интервалом по 10 мг/кг). КЭ был получен в 79 % наблюдений (RECIST), полный эффект — в 21 %, частичный — в 57 %. ПМЭ отмечен у 12 (23 %) из 53 оперированных пациенток, в том числе при Her-2⁺ раке с отрицательными рецепторами эстрогена (РЭ⁻) и прогестерона (РП⁻) — в 47 %, с положительными — РЭ⁺ и/или РП⁺ — в 13 % случаев.

32 больным МРРМЖ проводили предоперационную ХТ, включавшую последовательно: липосомальный доксорубин в дозе 25 мг/м² (3 курса каждые 2 нед), затем паклитаксел — 175 мг/м² (3 курса каждые 2 нед), далее циклофосфан в дозе 600 мг/м² (3 курса каждые 2 нед). Бевацизумаб вводили совместно с каждым из химиопрепаратов по 10 мг/кг с 2-недельным интервалом (всего 9 введений). ПМЭ был достигнут у 9 пациенток, в том числе у 1 из 15 больных с РЭ⁺- и/или РП⁺-новообразованием и у 8 из 17 — с РЭ-РП-опухолью [5].

Крупное рандомизированное исследование по разработке схемы предоперационной ХТ GeparQuinto (Германия) состоит из 2 частей: для больных с Her-2⁻ и пациенток с Her-2⁺-опухольями. В первой части сравнивали ХТ в сочетании с бевацизумабом или без него. В исследование были включены 1889 больных Her-2⁻ РМЖ II–III стадий.

На I этапе пациенткам назначали лечение по схеме ЕС (эпирубин в дозе 90 мг/м² и циклофосфан — 600 мг/м² 1 раз в 3 нед) ± бевацизумаб — по 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. После проведения 4 курсов проводили оценку эффекта, после чего больные, нечувствительные к данной ХТ, были переведены на другой режим лечения. Пациентки с КЭ продолжали получать ХТ доцетакселом по 100 мг/м² 1 раз в 3 нед, бевацизумаб вводили в прежнем режиме тем больным, которые были рандомизированы на его применение. После проведения 4 курсов терапии выполняли операцию и оценивали морфологический эффект. Под ПМЭ понимали отсутствие инвазивной и неинвазивной опухолей как в молочной железе, так и в ЛУ. В 24 и 17 % случаев больные были нечувствительны к ХТ 1-й линии по схемам ЕС и ЕС + бевацизумаб соответственно. ПМЭ был получен в 15 и 17,5 % наблюдений соответственно, относительная вероятность достижения ПМЭ при использовании бевацизумаба составила 1,21 (все различия статистически незначимы). У больных с РЭ-РП-опухольями относительная вероятность получения ПМЭ равнялась 1,42, у пациенток с РЭ⁺ и/или РП⁺-опухольями — 1,05, при T1–3 и N0–2 — 1,17, при T4 или N3 — 1,7. Считается, что позитивный эффект от применения бевацизумаба может быть достигнут только в группе с РЭ-РП-Her-2⁻-опухольями [6].

Предоперационная ХТ при Her-2-позитивном РМЖ

Вторая часть исследования Geparquinto [7] посвящена разработке схемы предоперационной ХТ для больных РМЖ II–III стадий с Her-2⁺-опухольями ($n=597$). ХТ включала 4 курса ЕС и 4 курса терапии доцетакселом по 100 мг/м² 1 раз в 3 нед. Также дополнительно применяли трастузумаб (8→6 мг/кг 1 раз в 3 нед) или лапатиниб в дозе 1000–1250 мг/день. КЭ не был описан, ПМЭ наблюдался в 31,3 % случаев при сочетании ХТ с трастузумабом и в 21,7 % (см. таблицу) — при сочетании с лапатинибом ($p < 0,05$). Среди проявлений токсичности, по оценке первых 60 больных, зарегистрированы нейтропения III–IV степени (82 % наблюдений) и диарея III–IV степени (6,9 %).

В исследовании NeoALTTO [8] принимали участие 99 исследовательских центров, в том числе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. В исследование были включены 455 больных Her-2⁺ МРРМЖ, выбор таргетной терапии осуществляли методом рандомизации: лапатиниб в дозе 1500 мг/сут ($n=154$) или трастузумаб (4→2 мг/кг 1 раз в неделю, $n=149$), или сочетание лапатиниба (1000 мг/сут) с трастузумабом ($n=152$). В течение 6 нед больные получали только таргетную терапию, затем на протяжении 12 нед к ней добавляли ХТ паклитакселом (80 мг/м² еженедельно). После операции пациенткам были

Эффективность предоперационной ХТ Her-2⁺ РМЖ

Исследование	Схема предоперационной ХТ	КЭ, %	ПМЭ, %
GeparQuinto [7] (n = 597)	4ЕС + доцетаксел (4 курса) + трастузумаб	—	31,3*
	4ЕС + доцетаксел (4 курса) + лапатиниб	—	21,7*
NeoALTTO [8] (n = 455)	Еженедельно паклитаксел + трастузумаб	70,5	29,5***
	Еженедельно паклитаксел + лапатиниб	74	24,7***
NeoSphere [9] (n = 417)	Доцетаксел + трастузумаб	80	21,5* 29**
	Доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб	88	39,3* 45,8**
	Трастузумаб + пертузумаб	68	11,2* 17,8**
	Доцетаксел + пертузумаб	71	17,7* 24**
T.A. Al-Tweigeri et al. [10] (n = 31)	4FE100C → цисплатин (4 курса) + доцетаксел + трастузумаб (8 курсов)	—	58*
TECHNO [11] (n = 217)	4ЕС → паклитаксел (4 курса) + трастузумаб (4 курса)	—	39*

Примечание. *Отсутствие проявлений болезни (в том числе микроскопических) в молочной железе и ЛУ; **отсутствие проявлений болезни (в том числе микроскопических) в молочной железе без учета состояния ЛУ; ***отсутствие инвазивного рака в молочной железе наряду с возможным наличием внутрипротокового компонента без учета состояния ЛУ.

назначены 3 курса адъювантной ХТ по схеме FEC и продолжено проведение той же таргетной терапии на протяжении 34 нед. КЭ в группах сравнения был примерно одинаковым (см. таблицу), зафиксирована статистически значимо более высокая частота достижения ПМЭ в группе сочетания трастузумаба с лапатинибом; различия между частотой получения ПМЭ в группах с лапатинибом и трастузумабом были статистически незначимыми. Побочные эффекты III–IV степени включали развитие диареи в группах больных, получавших лапатиниб (23 % случаев), трастузумаб (2 %) и комбинацию лапатиниба и трастузумаба (21 %), гепатотоксичность (13, 1 и 9 % наблюдений соответственно), нейтропению (16, 3 и 9 %), кожную патологию (7, 3 и 7 %).

Международное многоцентровое рандомизированное исследование NeoSphere [9] проходило с участием российских центров, в частности НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Ленинградского областного онкологического диспансера. У больных

РМЖ II–III стадий с Her-2⁺-опухолями изучали эффективность использования предоперационной ХТ доцетакселом в сочетании с таргетными препаратами трастузумабом и пертузумабом. Последний, так же как и трастузумаб, является антителом к Her-2, но связывается с другим участком этой рецепторной молекулы, подавляя процесс димеризации Her-2 с другими рецепторами семейства — пусковой механизм активации сигнального пути. В 417 случаях пациентки получали по 4 курса предоперационной терапии по одной из 4 схем: 1) доцетаксел + трастузумаб (n = 107); 2) доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб (n = 107); 3) трастузумаб + пертузумаб (n = 107); 4) доцетаксел + пертузумаб (n = 96). Препараты вводили внутривенно каждые 3 нед: пертузумаб — нагрузочная доза 840 мг, поддерживающая — 420 мг; трастузумаб — 8 и 4 мг/кг соответственно; доцетаксел — 75 мг/м², при хорошей переносимости дозу увеличивали до 100 мг/м². После операции больные получали адъювантную ХТ и трастузумаб. Применение доцетаксела в сочетании с трастузумабом и пертузумабом (2-я группа) сопровождалось максимальной частотой достижения ПМЭ, различия были статистически значимыми (см. таблицу), причем у пациенток с РЭ-РП-опухолями частота получения ПМЭ достигала 63,2 %. Нейтропения III–IV степени зарегистрирована у 57, 44,9, 0,9 и 55,3 % больных 1, 2, 3 и 4-й групп соответственно, сердечная недостаточность — у 0, 0, 1 и 0 пациенток, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка — у 1, 3, 0 и 1 больной соответственно [9].

T.A. Al-Tweigeri et al. [10] сообщают о результатах лечения больных МРРМЖ с Her-2⁺-опухолями (n = 31), которым проводили ХТ по схеме FE₁₀₀C (4 курса) с последующим переходом на ХТ цисплатином и доцетакселом — по 75 мг/м² каждого препарата с интервалом 3 нед. ХТ осуществляли на фоне лечения трастузумабом 1 раз в 3 нед (всего 8 введений) одновременно с использованием химиопрепаратов. ПМЭ был получен в 58 % наблюдений.

В исследовании TECHNO (Taxol Epirubicin Cyclophosphamide Herceptin NeOadjuvant) при РМЖ II–III стадий (n = 217) проанализирована эффективность проведения ХТ по схеме ЕС (90/600 мг/м², 4 курса с интервалом 3 нед) и паклитакселом (175 мг/м²) в сочетании с трастузумабом (8→6 мг/кг 1 раз в 3 нед, 4 курса параллельно с введением паклитаксела). В дальнейшем больным выполняли операцию и назначали адъювантную терапию трастузумабом. Частота достижения ПМЭ составила 39 % без статистически значимых различий в зависимости от возраста, гистологической формы, степени злокачественности, критериев Т и N, статуса РЭ и РП [11].

Молекулярные маркеры и чувствительность к ХТ

По данным F. Coussy et al. [12], из 384 пациенток с МРРМЖ у 44 был инвазивный дольковый и у 340 — инвазивный протоковый рак. У больных с дольковой формой рака в 88 % случаев опухоль содержала РЭ и в 5 % — Her-2. При протоковой форме рака РЭ+—опухоли были отмечены в 57 %, Her-2+ — в 22 % наблюдений. Предоперационная ХТ включала антрациклины, кроме того, около половины пациенток получали таксаны. КЭ при протоковом раке был зафиксирован в 85 % наблюдений, при дольковом — в 95 %, ПМЭ — в 15 и 0 % случаев соответственно.

S. Giacchetti et al. [13] изучены непосредственные и отдаленные результаты ХТ с уплотнением дозы у 105 больных МРРМЖ и у 91 пациентки с отечно-инфильтративной формой РМЖ, проводившейся в госпитале Святого Луи (Париж, Франция). ХТ включала введение циклофосфана в дозе 1,2 г/м² и эпирубицина — 75 мг/м² с интервалом 2 нед. Частота достижения ПМЭ была статистически значимо выше у больных с РЭ-опухолями и наличием мутированного p53. Эти же показатели коррелировали с лучшими показателями безрецидивной выживаемости.

По данным P. Sanchez-Rovira et al. [14], у больных Her-2- РМЖ II—III стадий при проведении ХТ, включавшей 4АС (60/600 мг/м²) + 4Т (доцетаксел в дозе 75 мг/м²) в сочетании с бевацизумабом (15 мг/кг), ПМЭ был получен в 16 из 67 наблюдений, в том числе при РЭ-новообразованиях — в 50 %, а при РЭ+—опухолях — в 16 % случаев ($p=0,0077$). Степень экспрессии VEGFR не оказывала влияния на эффективность лечения: при нормальной экспрессии ПМЭ был достигнут в 33 %, при гиперэкспрессии — в 20 % наблюдений (различия статистически незначимы). Установлена выраженная зависимость частоты получения ПМЭ от экспрессии AGTR1 (рецептор первого типа для ангиотензина II): при нормальной его экспрессии ПМЭ отмечали в 7 %, а при гиперэкспрессии — в 64 % случаев ($p=0,0033$).

Сравнению эффективности применения иксабепилона и паклитаксела с учетом экспрессии биологических маркеров у больных первично операбельным РМЖ посвящено исследование C. Sauga et al. [15]. Предварительные данные свидетельствовали о том, что с гиперэкспрессией β III-тубулина ассоциируется резистентность к паклитакселу, в то время как эффективность иксабепилона сохраняется. После проведения 4 курсов ХТ по схеме АС больные были рандомизированы на ХТ иксабепилоном (40 мг/м² 1 раз в 3 нед, 4 курса, $n=148$) или паклитакселом (80 мг/м² 1 раз в неделю, 12 курсов, $n=147$). Частота достижения ПМЭ была приблизи-

тельно одинаковой при использовании указанных препаратов, в том числе и при гиперэкспрессии β III-тубулина. Нейротоксичность препаратов также была сопоставимой, однако развитие нейтропении III—IV степени значительно чаще отмечали при лечении иксабепилоном (41,3 % случаев), чем при использовании паклитаксела (8,4 %).

T. Sato et al. [16] у больных РМЖ II—III стадий с Her-2+—опухолями ($n=28$) при проведении предоперационной ХТ паклитакселом (80 мг еженедельно, 12 курсов) и трастузумабом (4→2 мг/кг 1 раз в неделю, 12 курсов) в качестве возможных механизмов резистентности опухоли к трастузумабу изучали наличие мутации гена *PIK3CA* и утрату *PTEN*. Подтверждения этой гипотезы получено не было, наблюдалась примерно равная частота достижения ПМЭ у пациенток с мутацией *PIK3CA* или без нее, а также у больных как с положительной, так и с отрицательной реакцией на *PTEN*.

Эффективность предоперационной ХТ и отдаленные результаты

S. Guitu et al. [17] представили ретроспективный анализ данных больных РМЖ II—III стадий ($n=461$), получавших предоперационную ХТ в Онкологическом центре Ж.-Ф. Леклерка (Дижон, Франция). Из них 125 пациенток были с Her-2+—опухолями, половина из этого числа предоперационно принимали трастузумаб. Факторами, повышающими возможность достижения ПМЭ, были критерий Т (при Т1 получение ПМЭ более вероятно, чем при Т2, Т3 и Т4), степень злокачественности (при II степени злокачественности в 4,02, а при III — в 9,99 раза более вероятно, чем при I степени), гистологическая форма (при дольковом раке примерно в 4 раза менее вероятно, чем при протоковом, относительная вероятность 0,23), молекулярный тип опухоли (при РЭ-РП-Her-2- в 7,64, а при Her-2+ — в 11,17 раза вероятнее, чем при РЭ+ и/или РП+—опухолях), применение трастузумаба (в 8,77 раза вероятнее, чем без него). Несмотря на низкую частоту достижения ПМЭ при гормонально-зависимых типах рака (РЭ+ и/или РП+), у этих пациенток была зафиксированы самые лучшие показатели безрецидивной выживаемости — медиана 9 лет. У больных с РЭ-РП-Her-2-—опухолями медиана безрецидивной выживаемости составила 4,4, а у пациенток с Her-2+—опухолями — 7,8 года. В последней группе больных предоперационное использование трастузумаба ассоциировалось с более высоким уровнем безрецидивной выживаемости: медиана — 8,65 года по сравнению с 3,24 года у больных, не получавших трастузумаб перед операцией ($p=0,002$). Самая низкая медиана общей выживаемости наблюдалась при РЭ-РП-Her-2-

опухолях (6,4 года), при гормонально-зависимых опухолях она составила 13,1, а при Her-2+-опухолях — 15,1 года (за счет применения таргетных препаратов).

В исследовании TECNNO ($n=217$) отсутствие ПМЭ после ХТ даже на фоне продолжающейся адъювантной терапии трастузумабом послужило самым сильным фактором, достоверно повышающим вероятность развития рецидива болезни по сравнению с таковой у больных, у которых был получен ПМЭ (относительный риск 2,73). Вторым по влиянию на безрецидивную выживаемость был критерий Т4 по системе TNM (относительный риск 2,06 по сравнению с таковым у пациенток, имевших Т1–3). К факторам, оказывающим влияние на общую выживаемость, можно отнести (в порядке убывания значимости) возраст (у пациенток старше 40 лет хуже, чем у больных моложе 40 лет), наличие ПМЭ, критерий Т, статус РЭ и РП [11].

N. Tokudome et al. [18] отмечают, что, несмотря на более высокую частоту достижения ПМЭ у больных с РЭ-РП Her-2- и Her-2+-опухолями, у них чаще развиваются метастазы в головной мозг, в том числе и у пациенток, у которых был получен ПМЭ.

По данным S.P. Li et al. [19], факторами, оказывающими влияние на отдаленные результаты у больных, получавших предоперационную ХТ, являются уровень Ki-67 в остаточной опухоли, состояние регионарных ЛУ и экспрессия РП. В исследовании T. Tanei et al. [20] лучший прогноз был отмечен у пациенток с ПМЭ после предоперационной ХТ, худший — у больных с высокими уровнями Ki-67 в остаточной опухоли и промежуточный — у пациенток с низкими значениями Ki-67. По мнению N. Wada et al. [21], прогностическое значение уровня Ki-67 до предоперационной ХТ и после ее проведения различно. Исходный уровень Ki-67 — фактор, предсказывающий эффективность ХТ, —

при высоком уровне ПМЭ наблюдали в 23 %, а при низком — в 9 % случаев. Уровень Ki-67 в остаточной опухоли является фактором прогноза выживаемости. Так, при высоком уровне Ki-67 5-летняя выживаемость составила 51 %, а при низком — 81 % ($p < 0,01$).

Заключение

Получены новые сведения, позволяющие выбирать наиболее эффективные режимы предоперационной ХТ.

Установлено, что проведение 6 курсов FE₁₀₀C более эффективно, чем назначение 4 курсов такой же ХТ. Последовательное применение комбинации 4АС + 4Т предпочтительнее, чем использование режима 6ТАС. Оправдано также добавление капецитабина в схему предоперационной ХТ.

Целесообразность включения бевацизумаба в состав предоперационной ХТ на сегодняшний день пока не доказана, необходимо проведение дальнейших исследований с выделением группы больных, у которых будет получен эффект от применения такой терапии.

В изучении возможностей лечения Her-2+-опухолей достигнут выраженный прогресс. Это касается прежде всего сочетания ХТ с 2 анти-Her-2-антителами — трастузумабом и пертузумабом, а также комбинации ХТ с 2 таргетными препаратами — трастузумабом и лапатинибом. Включение трастузумаба в состав предоперационной ХТ не только способствует повышению вероятности достижения ПМЭ, но и приводит к улучшению отдаленных результатов лечения.

Достижение ПМЭ является главной целью предоперационной терапии, поскольку обеспечивает наименьшую вероятность возврата болезни. Это особенно актуально для больных с РЭ-РП Her-2- и Her-2+-опухолями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ramirez-Torres N., Perez-Puentes A., Astudillo-de la Vega H. Effectiveness analysis of neoadjuvant treatment by using 4 FE100C vs 6 FE100C in patients with advanced breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org p1-11-21
2. Vriens B.E., Van de Vijver K.K., Boetes C. et al. Sequential versus upfront intensified neoadjuvant chemotherapy in patients with large resectable or locally advanced breast cancer (INTENS), first results from a phase III study of the Dutch breast cancer trialists' group (BOOG). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org p1-11-10
3. Steger G.G., Barrios C., O'Shaughnessy J. et al. Review of capecitabine for the treatment of triple-negative early breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org PD01-03
4. Venturini M., Del Mastro L., Aitini E. et al. Open-label phase II study of neoadjuvant bevacizumab combined with FEC→paclitaxel in patients with inflammatory or locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-20
5. Carpenter J.T., Forero A., Falkson C.I. et al. Concurrent and sequential bevacizumab and preoperative chemotherapy in the treatment of locally advanced breast cancer — UAB 0493. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-24
6. Von Minckwitz G., Eidtmann H., Rezai M. et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab: primary efficacy endpoint analysis of the GEPARQUINTO study (GBG 44). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org S4-6
7. Untch M., Loibl S., Bischoff J. et al. Lapatinib vs trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy: primary efficacy endpoint analysis of the GEPARQUINTO study (GBG 44). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org S3-1
8. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al. First results of the NeoALTTO trial (BIG 01-06/EGF 106903): a phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib,

- trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with Her-2-positive primary breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org S3-3
9. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.-H. et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study (NeoSphere). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org S3-2
10. Al-Tweigeri T.A., Alsayed A.A., Ibrahim M.M. et al. A multicenter prospective phase II trial of neo-adjuvant (FEC100)/cisplatin-docetaxel with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer. Gulf oncology research group (GORG-001). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-08
11. Untch M., Fasching P.A., Konacny G.E. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy + trastuzumab treatment predicts survival and detects a patient subgroup at high need for improvement of anti-HER2 therapy. Three year median follow-up data of the TECHNO trial. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-03
12. Coussy F., Cuvier C., Hamy A.S. et al. Neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal carcinoma: comparison of clinical, pathological response rates and survival. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org p1-11-14
13. Giacchetti S., Porcher R., Lehmann-Che J. et al. Comparison of long term outcome of locally advanced and inflammatory breast cancers treated with dose dense neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-17-03
14. Sanchez-Rovira P., de la Haba J., Fernandez M. et al. Predictive response factors (PRF) in an open, non-randomized, phase II study of a combination of bevacizumab (BZ) and sequential chemotherapy as preoperative treatment in patients with operable Her-2-negative breast cancer (BC). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-09
15. Saura C., Tseng L.-M., Chan S. et al. Phase 2 study of ixabepilone versus paclitaxel as neoadjuvant therapy for early stage breast cancer with comparative biomarker analysis. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org PD07-01
16. Sato T., Hayashida T., Takahashi M. et al. Paclitaxel without anthracycline in Her-2-positive operable breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-04
17. Guitu S., Arnould L., Gauthier M., et al. Pathologic response and survival after neoadjuvant therapy for breast cancer: a 30-year single-center study. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-02
18. Tokudome N., Ito Y., Takahashi S. et al. Triple negative or Her-2-positive subtypes of breast cancer groups are chemo-sensitive, but higher rate of brain metastasis contributes poorer prognosis. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-13
19. Li S.P., Burcombe R., Beresford M.J. et al. Predicting outcome with Ki-67 in primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org PD07-04
20. Tanei T., Shimomura A., Shimazu K. et al. Prognostic significance of Ki-67 index after neoadjuvant chemotherapy for human breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-19
21. Wada N., Asaga S., Yamauchi C. et al. Breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy have a different clinical significance of the Ki-67 expression before and after the treatment. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P3-10-28