

Особенности ответа на неоадъювантную химиотерапию у пациенток с HER2-позитивным раком молочной железы II–III стадии, получающих современные режимы лекарственной терапии с двойной анти-HER2-блокадой (оригинальное исследование)

Д.А. Морозов¹, И.В. Колядина^{✉1,2}, И.В. Поддубная¹, И.П. Ганьшина³, С.В. Хохлова², В.В. Кометова², В.В. Родионов²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Проведение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) с двойной анти-HER2-блокадой стало приоритетным в лечении больных с HER2-положительным (HER2+) раком молочной железы (РМЖ) II–III стадии. Однако остается открытым вопрос о кордантности различных систем оценки ответа опухоли на НАХТ, а также значимости выделения факторов-предикторов достижения полного патоморфологического ответа (pCR) при HER2+ РМЖ.

Цель. Оценить кордантность различных систем оценки ответа опухоли на НАХТ у больных HER2+ РМЖ и выделить факторы-предикторы достижения полного патоморфологического ответа (pCR).

Материалы и методы. В исследование включены 49 женщин с HER2+ РМЖ II–III стадии, которым проведена НАХТ с анти-HER2-блокадой с последующим хирургическим лечением и морфологическим анализом полученных результатов. Медиана возраста больных составила 47 лет; размер опухоли ≥ 2 имели 91,8% больных, N+ статус – 71,4%; степень злокачественности опухоли G3 – 73,5%, люминальный и нелюминальный подтип HER2+ – 44,9 и 55,1% пациенток соответственно. Уровень Ki67 $\geq 30\%$ отмечен в 93,9% случаев, уровень TILs в опухоли <10 , 10–20 и $>20\%$ – в 38,1, 9,5 и 52,4% случаев соответственно. В качестве режимов НАХТ пациентки получили комбинации антрациклинов и таксанов либо безантрациклиновый режим доцетаксел + карбоплатин; 87,8% больных получили на неоадъювантном этапе двойную таргетную блокаду – трастузумаб + пертузумаб, а 12,2% – трастузумаб. После окончания НАХТ всем больным выполнена радикальная операция (мастэктомия или органосохраняющая) с оценкой патоморфологического ответа, остаточной патоморфологической стадии урTN и остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB.

Результаты. Частота достижения полного патоморфологического ответа (tpCR/RCB-0/урT0N0) при HER2+ РМЖ составила 61,2%; значимыми факторами-предикторами достижения tpCR были всего три фактора: наличие первично-операбельного РМЖ (стадии T1–3N0–1) – доля tpCR составила 71,4%, уровень TILs в опухоли $>20\%$ – доля tpCR достигла 95,5%; применение трастузумаба + пертузумаба на неоадъювантном этапе – доля tpCR составила 65,1%. Остаточная опухоль была представлена классами RCB-I, RCB-II и RCB-III в 10,2, 24,5 и 4,1%. Класс RCB-I включал подавляющее число больных с наличием остаточной опухоли размером не более 1,0 см при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов (80% случаев); класс RCB-II был представлен наличием остаточной опухоли не более 2,0 см в сочетании с отсутствием или наличием остаточных метастазов в 1–3 лимфоузлах (83,4%); класс RCB-III имели пациентки с наличием резидуальной опухоли более 2,0 см и поражения регионарных лимфоузлов, соответствующие N1–2-статусу, в 100% случаев ($p < 0,0001$).

Заключение. Современные режимы НАХТ с двойной анти-HER2-блокадой (трастузумаб + пертузумаб) высокоэффективны: частота достижения tpCR составляет 61,2%, а при наличии высокого уровня TILs достигает 95,5%. Остаточная опухоль в большинстве случаев была представлена классом RCB-I или RCB-II, всего у 4% пациенток имелась массивная остаточная опухолевая нагрузка (класс RCB-III).

Ключевые слова: HER2-положительный рак молочной железы II–III стадии, неоадъювантная химиотерапия, двойная анти-HER2-блокада (трастузумаб + пертузумаб), pCR, RCB, остаточная патоморфологическая стадия урTN, TILs, факторы-предикторы достижения pCR

Для цитирования: Морозов Д.А., Колядина И.В., Поддубная И.В., Ганьшина И.П., Хохлова С.В., Кометова В.В., Родионов В.В. Особенности ответа на неоадъювантную химиотерапию у пациенток с HER2-позитивным раком молочной железы II–III стадии, получающих современные режимы лекарственной терапии с двойной анти-HER2-блокадой (оригинальное исследование). Современная Онкология. 2021;23(4):603–609. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201297

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Морозов Дмитрий Александрович – аспирант каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: emulator2008@rambler.ru

✉ Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802A

Dmitriy A. Morozov – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: emulator2008@rambler.ru

Features of response to modern neoadjuvant chemotherapy with dual anti-HER2 blockade (trastuzumab and pertuzumab) in the patients with HER2-positive breast cancer stage II–III

Dmitriy A. Morozov¹, Irina V. Kolyadina^{1,2}, Irina V. Poddubnaya¹, Inna P. Ganshina³, Svetlana V. Khokhlova², Vlada V. Kometova², Valery V. Rodionov²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) with dual anti-HER2 blockade has become a priority in the treatment of patients with HER2+ breast cancer (BC) stages II–III. However, the question of the accordance of various systems for assessing tumor response to NACT, as well as identifying predictor factors for achieving a complete pathomorphological response (pCR) in HER2+ BC remains open.

Aim. To assess the accordance of various systems for assessing tumor response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with HER2+ BC and to identify predictor factors for achieving pCR and residual cancer burden.

Materials and methods. The study included 49 women with HER2+ BC stage II–III, who underwent NACT with anti-HER2 blockade, followed by surgical treatment and morphological analysis of the results. The median age of the patients was 47 years; 91.8% had tumor size $\geq T2$, N+ status – 71.4%; tumor grade G3 – 73.5%, luminal and non-luminal HER2+ subtype – 44.9 and 55.1% of patients, respectively. Ki67 $\geq 30\%$ was observed in 93.9% of cases, the level of TILs in the tumor was $<10\%$, 10–20% and $>20\%$ – in 38.1, 9.5 and 52.4% of cases, respectively. The patients received combinations of anthracyclines and taxanes or the anthracycline-free regimen of docetaxel + carboplatin; 87.8% of patients received a dual blockade of trastuzumab + pertuzumab, and 12.2% – trastuzumab. After the end of NACT, all patients underwent a radical surgery (mastectomy or breast-conserving) with an assessment of the pathomorphological response, the pathomorphological stage of ypTN, and the residual cancer burden according to the RCB system.

Results. The rate of complete pathomorphological response (tpCR/RCB-0/ypT0N0) in HER2+ BC was 61.2%; significant predictors of achieving tpCR were only 3 factors: primary operable BC stages (T1–3N0–1) – the rate of tpCR was 71.4%, the level of TILs $>20\%$ – the proportion of tpCR reached 95.5%, and the dual anti-HER2 therapy (trastuzumab + pertuzumab) – tpCR was 65.1%. Residual tumor was presented by classes RCB-I, RCB-II, RCB-III in 10.2, 24.5, 4.1%. The RCB-I class included of patients with a residual tumor less than 1.0 cm in the absence of regional lymph node involvement (80% of cases); class RCB-II was represented by the presence of a residual tumor less than 2.0 cm in combination with the absence or presence of residual metastases in 1–3 lymph nodes (83.4%), and class RCB-III was presented the residual tumors ≥ 2.0 cm and N1–2 status in 100% of cases ($p < 0.0001$).

Conclusion. Modern NACT with dual anti-HER2 blockade (trastuzumab + pertuzumab) are highly effective – the rate of tpCR is 61.2%, and in the presence of high TILs $>20\%$ reaches 95.5%. Residual tumor in most cases was presented by class RCB-I or RCB-II, only 4% of patients had massive residual tumor load (class RCB-III).

Keywords: HER2+ breast cancer stage II–III, neoadjuvant chemotherapy, dual anti-HER2 blockade (trastuzumab + pertuzumab), pCR, RCB, residual pathomorphological stage ypTN, TILs, predictor factors for achieving pCR

For citation: Morozov DA, Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Ganshina IP, Khokhlova SV, Kometova VV, Rodionov VV. Features of response to modern neoadjuvant chemotherapy with dual anti-HER2 blockade (trastuzumab and pertuzumab) in the patients with HER2-positive breast cancer stage II–III. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):603–609. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201297

Информация об авторах / Information about the authors

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprecorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., врач-онколог химиотерапевтического отд-ния №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Хохлова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: svkhokhlova@mail.ru

Кометова Влада Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкопатологии ФГБУ «НМИЦ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

Родионов Валерий Витальевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО УлГУ. E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprecorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Svetlana V. Khokhlova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: svkhokhlova@mail.ru

Vlada V. Kometova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

Valery V. Rodionov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ulyanovsk State University. E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

Введение

Современная неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) с анти-HER2-блокадой в настоящий момент является «золотым стандартом» лечения HER2-положительного (HER2+) рака молочной железы (РМЖ) II–III стадии [1–3]. Проведение лекарственного этапа в качестве инициирующего имеет стратегические преимущества: позволяет редуцировать локальное лечение при первично-операбельных стадиях и достичь операбельного статуса при местно-распространенном РМЖ, оценить ответ опухоли на НАХТ и провести селекцию пациентов в группу благоприятного прогноза (при достижении полного патоморфологического ответа – pCR) и группу высокого риска рецидива (при наличии остаточной опухоли) [4–6]. Пациенты с HER2+ РМЖ являются идеальными кандидатами для предоперационной лекарственной терапии ввиду высокой вероятности достижения полного регресса после НАХТ, но только при условии применения анти-HER2-блокады на предоперационном этапе [7–9]. По данным крупных рандомизированных исследований, включение в неоадьювантные режимы комбинации трастузумаба и пертузумаба позволило существенно увеличить частоту достижения pCR – до 60–65% [10–16]. Остается открытым вопрос о кордантности различных систем оценки ответа опухоли на НАХТ, а также выделении факторов-предикторов достижения полного лекарственного патоморфоза и наличия остаточной опухолевой нагрузки, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования – оценить кордантность различных систем оценки ответа опухоли на НАХТ у больных HER2+ РМЖ и выделить факторы-предикторы достижения trCR.

Материалы и методы

В анализ включены 49 женщин с HER2+ РМЖ II–III стадии, которым проведено комплексное лечение по поводу основного заболевания в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с 2017 по 2020 г. В данную часть исследования включена оценка НАХТ с анти-HER2-блокадой с последующим хирургическим лечением и морфологическим анализом полученных результатов. Медиана возраста больных составила 47 лет (от 24 до 69 лет); в возрасте до 50 лет было 57,2% пациенток, в менопаузальном статусе – 63,3%.

При оценке клинической стадии до начала НАХТ отмечено, что у больных преобладали стадии IIA и IIB (по 34,7% соответственно), доля случаев III стадии РМЖ (IIIA, IIIB, IIIC) составила 30,6%. В 91,8% случаев размер опухоли до начала НАХТ превышал 2,0 см ($\geq T2$), морфологически подтвержденное поражение регионарных лимфоузлов было отмечено у 71,4% больных. Таким образом, первично-операбельные стадии (T1–3N0–1) были отмечены у 71,4% пациенток, в то время как местно-распространенный рак (T4; N2–3) имели 28,4% женщин.

Учитывая преобладание пациенток молодого возраста в подгруппе больных HER2+ РМЖ, медико-генетическое консультирование для определения значимых герминальных мутаций генов *BRCA1/2* и *CHEK2* выполнено в 29 случаях; у 2 больных выявлены патогенные мутации гена *CHEK2*; не отмечено ни одного наблюдения мутаций генов *BRCA1/2*.

Анализируемые клинические характеристики наглядно представлены в табл. 1.

Морфологическая характеристика опухолей в подгруппе HER2+ РМЖ наглядно представлена в табл. 2. Доминировал инфильтративный протоковый рак (93,9%), в 73,5% случаев отмечена 3-я степень злокачественности опухоли. Люминальный подтип имели 44,9% пациенток; в 55,1% случаев диагностирован нелюминальный вариант HER2+ РМЖ. Уровень пролиферативной активности в опухоли был высок (медиана – 60%; 93,9% пациенток имели карциномы с $Ki67 \geq 30\%$). Обращает на себя внимание высокий уровень TILs в подгруппе больных с HER2+ РМЖ: TILs < 10% отмечен в 38,1% случаев, а у более чем 1/2 (52,4%) женщин уровень TILs в опухоли превышал 20%.

Таблица 1. Клиническая характеристика подгруппы HER2+ РМЖ
Table 1. Clinical characteristics of the HER2+ breast cancer (BC) subgroup

Характеристика больных	Число больных (n=49)	%
Возраст		
Медиана	47 лет	
Разброс	24–69	
<40 лет	14	28,6
40–50 лет	14	28,6
50–60 лет	11	22,4
Старше 60 лет	10	20,4
Менструальный статус		
Пременопауза	31	63,3
Менопауза	18	36,7
Размер опухоли – T		
T1	4	8,2
T2	32	65,3
T3	5	10,2
T4	8	16,3
Статус лимфоузлов – N		
N0	14	28,6
N1	25	51
N2	5	10,2
N3	5	10,2
Клиническая стадия до НАХТ		
IIA	17	34,7
IIB	17	34,7
IIIA	2	4,1
IIIB	8	16,3
IIIC	5	10,2
Операбельный статус		
Первично-операбельные стадии (T1–3N0–1)	35	71,4
Местно-распространенные стадии (T4, N2–3)	14	28,6
Значимые герминальные мутации		
Не выявлены	27	93,1
Выявлены (только CHEK2)	2	6,9

Все пациентки получали НАХТ в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России и рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [3]. В качестве режимов НАХТ использованы комбинации антрациклинов и таксанов либо безантрациклиновый режим TC; во всех случаях проведена анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб). Комбинации антрациклинов и таксанов преобладали: в 53,1% использован режим 4×AC–4×T (доцетаксел или паклитаксел, каждые 3 нед) и в 12,2% – режим 4×AC–12×P (еженедельные введения паклитаксела в дозе 80 мг/м²); безантрациклиновый режим – 6 циклов TC (доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин AUC 6) – применялся у 1/3 женщин. Следует отметить, что подавляющее число больных (87,8%) получили на неоадьювантном этапе двойную таргетную блокаду трастузумаб + пертузумаб, которая проводилась параллельно с таксанами; анти-HER2-терапия трастузумабом применялась в режимах НАХТ у 12,2% пациенток (табл. 3).

Всем пациенткам с узловой формой РМЖ перед началом НАХТ была проведена маркировка первичной опухоли ±

Таблица 2. Морфологическая характеристика подгруппы HER2+ РМЖ
Table 2. Morphological characteristics of the HER2+ BC subgroup

Морфологический фактор	Число больных	%
Гистологический тип инвазивного РМЖ		
Протоковый (НСТ)	46	93,9
Дольковый	1	2
Другие типы	2	4,1
Степень злокачественности – G		
G2	13	26,5
G3	36	73,5
Статус ER/PR		
Нелюминальный	27	55,1
Люминальный	22	44,9
Уровень Ki67		
Медиана	60%	
Границы	19–95%	
<30%	3	6,1
≥30%	46	93,9
Уровень TILs		
<10%	16	38,1
10–20%	4	9,5
>20%	22	52,4
Примечание. НСТ – неспецифический тип.		

регионарных метастазов с помощью рентгеноконтрастных титановых маркеров для мониторинга эффективности лечения, в качестве ориентира при выполнении последующей операции и морфологической оценки ответа на лечение. После окончания НАХТ пациентам проведено комплексное обследование молочных желез (клинический осмотр, маммография, УЗИ молочных желез и регионарных зон, по показаниям – магнитно-резонансная томография) и оценен клинический ответ на проведенную лекарственную терапию.

После окончания неoadъювантного этапа все пациентки были прооперированы в радикальном объеме: радикальная мастэктомия без первичной реконструкции выполнена 34,7% пациенток, с первичной реконструкцией – 28,8%, органосохраняющее лечение проведено 26,5% женщин. Объем регионарного лечения включал регионарную лимфодиссекцию – у 73,5% женщин; в 26,5% случаев у больных с cN0-статусом выполнен биопсия сигнальных лимфатических узлов. Характеристика проведенного лечения наглядно представлена в табл. 3.

Оценка патоморфологического ответа опухоли на проведенную неoadъювантную системную терапию у всех больных включала оценку остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB с использованием онлайн-калькулятора (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsonconvert3>), а также оценку остаточной патоморфологической стадии по системе ypTN. Полный патоморфологический ответ (tpCR) трактовался как отсутствие остаточной инвазивной опухоли в молочной железе и лимфоузлах, что соответствовало морфологической стадии ypT0N0 и классу RCB-0 (нет остаточной опухолевой нагрузки). Оценена коррентность различных систем оценки патоморфологического ответа опухоли на НАХТ. Определены факторы-предикторы достижения полного патоморфологического ответа опухоли на НАХТ с анти-HER2-блокадой при HER2+ РМЖ II–III стадии. Статистический анализ полученных данных проведен с использованием международной статистической программы SPSS (V22.0 for Windows), непараметрические данные анализировались с использова-

Таблица 3. Характеристика лечения подгруппы HER2+ РМЖ
Table 3. Treatment characteristics of the HER2+ BC subgroup

Методы лечения	Число больных	%
Режим НАХТ		
4×АС–4×Т	26	53,1
4×АС–12×Р	6	12,2
6×ТС	17	34,7
Анти-HER2-терапия в составе НАХТ		
Трастузумаб + пертузумаб	43	87,8
Трастузумаб	6	12,2
Объем операции на молочной железе		
Радикальная мастэктомия	17	34,7
Радикальная мастэктомия с первичной реконструкцией	19	28,8
Органосохраняющее лечение	13	26,5
Объем регионарного лечения		
Регионарная лимфодиссекция	36	73,5
Биопсия сигнальных лимфатических узлов	13	26,5

нием теста χ^2 или точного критерия Фишера, различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты Клиническая и морфологическая оценка ответа опухоли на НАХТ

При оценке клинических и рентгенологических данных после окончания НАХТ отмечено, что в 57,1% случаев достигнут полный ответ на НАХТ, в 42,9% – частичный, стабилизации или прогрессирования заболевания не отмечено ни в одном случае. По данным патоморфологического исследования полный патоморфологический ответ в первичной опухоли и лимфоузлах (tpCR/RCB-0/ypT0N0) отмечен в 61,2% случаев, у 38,8% больных отмечено наличие остаточной опухоли (рис. 1). Таким образом, частота полных ответов на проведенное лекарственное лечение практически совпала при оценке клинико-рентгенологических и морфологических данных.

Среди 19 пациенток с резидуальной карциномой распределение классов RCB-I, RCB-II, RCB-III составило 10,2, 24,5, 4,1%. Таким образом, у большинства пациенток с HER2+ РМЖ отмечен полный ответ на проведенную НАХТ, а остаточная опухоль в большинстве случаев была представлена классом RCB-I или RCB-II, всего у 4% пациенток имелась массивная остаточная опухолевая нагрузка – класс RCB-III (рис. 2).

При анализе соответствия клинико-морфологического ответа на лечение и данных морфологического исследования отмечено, что HER2+ РМЖ был весьма предсказуемым и в 85,7% случаев оценка клинико-рентгенологического ответа после НАХТ в молочной железе перед операцией совпала с гистологическим заключением после исследования операционного материала. Несовпадение ответов было у 14,3% пациенток, причем в 10,2% случаев имела место недооценка ответа (по данным клинико-рентгенологического ответа отмечена остаточная опухоль, в то время как при морфологическом исследовании подтвержден tpCR) и всего в 4,1% произошла переоценка ответа (отсутствие опухоли при обследовании перед операцией и наличие резидуальной опухолевой ткани в операционном материале); рис. 3.

Оценка статуса регионарных лимфоузлов после НАХТ у больных HER2+ РМЖ также была предсказуемой в 91,8% случаев (заключения кордантны), в то время как у 8,2% пациенток отмечена недооценка поражения лимфоузлов (cN0-статус при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах по данным морфологического исследования); рис. 4.

Рис. 1. Оценка клиничко-рентгенологического и патоморфологического ответа опухоли на лечение при HER2+ ПМЖ.
Fig. 1. Evaluation of clinical, radiological and pathomorphological tumor response to treatment in HER2+ BC.

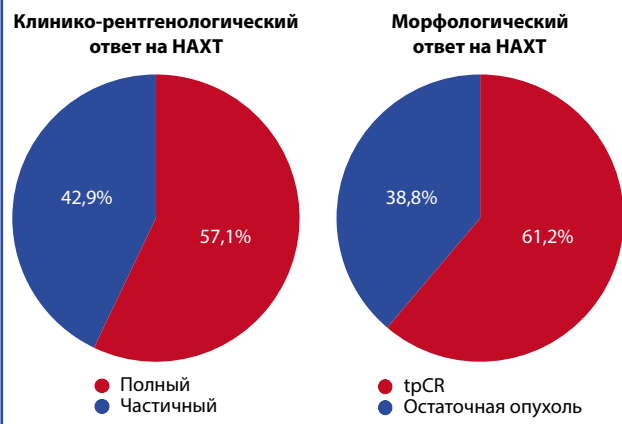
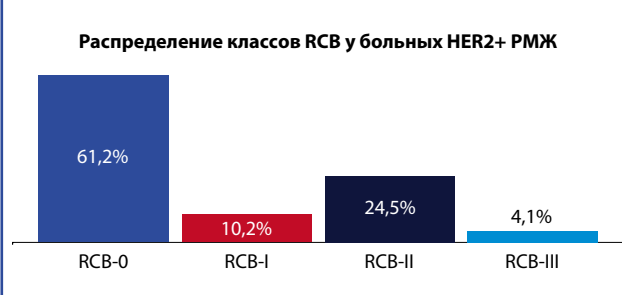


Рис. 2. Оценка класса остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB у больных HER2+ ПМЖ после НАХТ.
Fig. 2. Assessment of the residual cancer according to the RCB class in patients with HER2+ BC after NACT.



Соответствие класса RCB и остаточной патоморфологической стадии урNT при HER2+ ПМЖ

Учитывая, что tpCR соответствует классу RCB-0 и остаточной патоморфологической стадии урT0N0, в данный этап анализа были включены только пациентки с резидуальной опухолью в молочной железе и/или лимфоузлах (38,8% больных).

При сравнении классов остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и остаточной патоморфологической стадии урTN при HER2+ ПМЖ получены данные о важных особенностях: класс RCB-I включал подавляющее число больных с наличием остаточной опухоли размером не более 1,0 см при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов (80% случаев); класс RCB-II был представлен наличием остаточной опухоли не более 2,0 см в сочетании с отсутствием или наличием остаточных метастазов в 1–3 лимфоузлах (83,4%), а класс RCB-III имели пациентки с наличием резидуальной опухоли более 2,0 см и поражения регионарных лимфоузлов, соответствующие статусу N1–2, в 100% случаев ($p < 0,0001$). Ни в одном случае не отмечено наличие крупных остаточных карцином ($\geq 5,0$ см) или остаточных регионарных лимфоузлов, соответствующих N3-поражению (табл. 4).

Таким образом, в подгруппе больных HER2+ ПМЖ отмечено, что с увеличением размера остаточной опухоли и числа пораженных лимфоузлов нарастает класс остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB: карциномы размером урT1 соответствовали классам RCB-I и RCB-II, а опухоли размером более 2,0 см (урT2) – классу RCB-III. Аналогичная ситуация отмечена и при анализе статуса резидуальных лимфоузлов: статус лимфоузлов N0 отмечен в 100% случаев при RCB-I и в 41,7% – при RCB-II, в то время как все пациентки с классом остаточной опухоли RCB-III имели пораженные лимфоузлы (N1– 50%, N2 – 50%).

Рис. 3. Совпадение клиничко-рентгенологического и патоморфологического ответа опухоли в молочной железе на НАХТ у больных HER2+ ПМЖ.
Fig. 3. Coincidence of clinical, radiological and pathomorphological tumor response in the breast to NACT in patients with HER2+ BC.

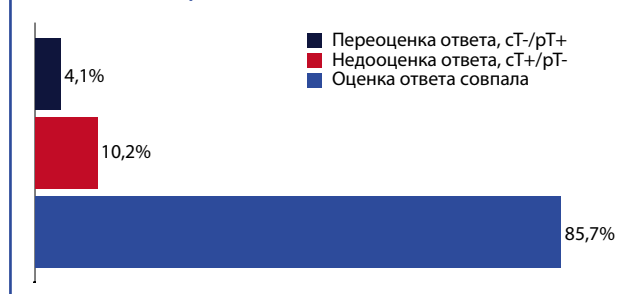


Рис. 4. Совпадение статуса лимфоузлов по данным клиничко-рентгенологического обследования и морфологического исследования у больных HER2+ ПМЖ после НАХТ.
Fig. 4. Coincidence of lymph node status according to clinical, radiological and morphological assessment in patients with HER2+ BC after NACT.



Факторы-предикторы достижения полного патоморфологического ответа (tpCR, RCB-0, урT0N0) после НАХТ при HER2+ ПМЖ II–III стадии

Оценена роль ключевых клинических и морфологических факторов как предикторов достижения полного патоморфологического ответа при HER2+ ПМЖ. В анализ включены такие клинические характеристики, как возраст больных, менструальный статус, размер опухоли и статус лимфоузлов, стадия заболевания, носительство значимых герминальных мутаций, полученная НАХТ, а также анти-HER2-терапия. Проанализирована предикторная роль для достижения tpCR таких морфологических характеристик, как статус рецепторов эстрогенов, степень злокачественности опухоли, уровень Ki67 и TILs.

Нами не отмечено значимого влияния на частоту достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ таких факторов, как возраст больных ($p=0,819$), менструальный статус ($p=0,219$), размер опухоли T ($p=0,216$), статус регионарных лимфоузлов ($p=0,389$), носительство значимых герминальных мутаций ($p=0,252$), степень злокачественности опухоли ($p=0,175$), гистологический подтип опухоли ($p=0,417$), а также уровень Ki67 ($p=0,155$). Следует отметить, что частота достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ была идентична и высока у больных с люминальным и нелюминальным HER2+ подтипом ПМЖ – 63% vs 59,1% ($p=0,782$).

Однако отмечена значимая ассоциация ряда факторов с достижением tpCR при HER2+ ПМЖ. Так, частота достижения tpCR была максимальной (71,4%) у больных с первично-операбельными стадиями (T1–3N0–1) по сравнению с местно-распространенными (T4;N2–3) – 35,7% ($p=0,02$). Вторым значимым фактором оказался уровень TILs в опухоли: при уровне $>20\%$ тотальное число пациенток (95,5%) достигали полного регресса на неoadъювантном лечении, в то время как при уровне TILs $<10\%$ и 10–20% частота достижения tpCR не превышала 25% ($p < 0,0001$), табл. 5.

Интересно отметить, что режим НАХТ не ассоциировался с достижением tpCR в отличие от режима анти-HER2-блокады, полученной пациентками на предоперационном этапе. Так, уровень полного патоморфологического ответа опухоли

Таблица 4. Соответствие класса RCB и остаточной патоморфологической стадии ypTN ($p < 0,0001$)
Table 4. Accordance of RCB class and residual pathomorphological stage ypTN ($p < 0,0001$)

Морфологическая стадия после НАХТ, ypTN	Класс RCB, %		
	RCB-I	RCB-II	RCB-III
ypT1a-bN0	80	0	0
ypT1cN0	0	41,7	0
ypT0N1	0	0	0
ypT1a-bN1	0	16,7	0
ypT1cN1	0	25	0
ypT2N0	20	0	0
ypT2N1	0	8,3	50
ypT3-4N0-1	0	0	0
ypT2N2	0	8,3	50
ypT3-4N2	0	0	0
ypT1-4N3	0	0	0

ли на НАХТ был высоким и схожим при всех используемых режимах химиотерапии – 61,5 (режим 4×АС–4×Т), 64,7 (6 раз доцетаксел + карбоплатин) и 58,9% (режим 4×АС–12×Р); $p = 0,816$. Однако полнота анти-HER2-блокады оказалась значимым предикторным фактором: большинство больных в нашем исследовании (87,8%) получали двойную анти-HER2-терапию (трастузумаб + пертузумаб) на неоадьювантном этапе, частота достижения полного патоморфологического ответа достигла 65,1% в данной когорте женщин. Терапия трастузумабом в режимах НАХТ использовалась у 12,2% пациенток; в данной клинической ситуации частота достижения tpCR составила всего 33,3% ($p = 0,049$); см. табл. 5.

Таким образом, значимыми факторами-предикторами достижения tpCR при HER2+ РМЖ были всего три фактора: наличие первично-операбельного РМЖ (стадии Т1–3N0–1) – доля tpCR составила 71,4%; уровень TILs в опухоли >20% – доля tpCR достигла 95,5%; применение двойной анти-HER2-блокады на неоадьювантном этапе (трастузумаб + пертузумаб) – доля полных патоморфологических ответов отмечена в 65,1% случаев.

Заключение

Подгруппа пациенток с HER2+ РМЖ в нашем исследовании характеризовалась наличием неблагоприятных клинико-морфологических характеристик, а именно: молодым возрастом манифестации (медиана возраста – 47 лет, доля пациенток моложе 50 лет – 57,2%), наличием поражения регионарных лимфоузлов (71,4%), преобладанием низкодифференцированных карцином со степенью злокачественности G3 (73,5%) с высокой пролиферативной активностью (медиана уровня Ki67 – 60%, уровень Ki67 ≥ 30% был отмечен в 93,9% случаев). Частота достижения полного патоморфологического ответа (tpCR/RCB-0/ypT0N0) в подгруппе больных HER2+ РМЖ достигла 61,2% и не зависела от наличия гормонопозитивного или гормононегативного статуса опухоли.

HER2+ подтип РМЖ оказался весьма предсказуемым в оценке ответа опухоли на лечение; трактовка клинико-рентгенологического ответа на НАХТ совпадала с морфологическим заключением в 85,7% случаев (при оценке ответа опухоли в молочной железе) и в 91,8% случаев (при оценке ответа опухоли в регионарных лимфоузлах).

Таблица 5. Факторы-предикторы достижения полного патоморфологического ответа опухоли на НАХТ при HER2+ РМЖ
Table 5. Predictors of achieving a complete pathomorphological tumor response to NACT in HER2+ BC

Факторы-предикторы достижения полного патоморфологического ответа	Полный патоморфологический ответ (tpCR/RCB-0/ypT0N0), %		p
	достигнут	не достигнут	
Операбельный статус			
Первично-операбельный РМЖ	71,4	28,6	0,02
Местно-распространенный РМЖ	35,7	64,3	
Уровень TILs			
<10%	25	75	<0,0001
10–20%	0	100	
>20%	95,5	4,5	
Анти-HER2-терапия			
Трастузумаб + пертузумаб	66,7	33,3	0,049
Трастузумаб	34,9	65,1	

Остаточная опухоль после НАХТ отмечена в 38,8% случаев; в большинстве случаев класс остаточной опухолевой нагрузки соответствовал RCB-I (10,2%) и RCB-II (24,5%). Класс RCB-III встречался редко (всего 4,1% случаев).

При сопоставлении класса RCB с остаточной патоморфологической стадией ypTN отмечено, что класс RCB-I имели подавляющее число больных с наличием остаточной опухоли размером не более 1,0 см при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов (80% случаев); класс RCB-II был представлен наличием остаточной опухоли не более 2,0 см в сочетании с отсутствием или наличием остаточных метастазов в 1–3 лимфоузлах (83,4%), а класс RCB-III имели пациентки с наличием резидуальной опухоли более 2,0 см и поражения регионарных лимфоузлов, соответствующие статусу N1–2, в 100% случаев ($p < 0,0001$).

Частота достижения tpCR при комбинациях антрациклинов и таксанов в НАХТ и безантрациклиновом режиме ТС оказалась идентична в нашем исследовании, что подтверждает возможность отказа от антрациклинов у больных HER2+ РМЖ II–III стадии в клинической практике, причем без потери эффективности лечения.

Факторами-предикторами достижения полного регресса были наличие первично-операбельного статуса опухоли (доля tpCR – 71,4%), уровень TILs >20% (доля tpCR – 95,5%) и применение двойной анти-HER2-блокады на неоадьювантном этапе (трастузумаб + пертузумаб) – частота достижения полного регресса составила 65,1%.

В отличие от данных крупных рандомизированных исследований (NOAH, NeoSphere, TRYPHAENA, TRAIN-2 и др.), в которых показана более высокая частота достижения рCR у больных гормононегативным РМЖ [10–16], в нашем исследовании частота достижения полных патоморфологических ответов была идентична при люминальном и нелюминальном HER2+ РМЖ, что, вероятнее всего, объясняется высокой частотой опухолей с уровнем TILs >20% (52,4%) и применением двойной таргетной блокады (трастузумаб + пертузумаб) на неоадьювантном этапе у 87,8% больных.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216-35. DOI:10.1016/j.annonc.2021.06.023
- Cardoso FS, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220. DOI:10.1093/annonc/mdz173
- Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_molochnoj_zhelezy.pdf. Ссылка активна на 01.09.2021 [Klinicheskie rekomendatsii "Rak molochnoi zhelezy" Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_molochnoj_zhelezy.pdf. Accessed: 01.09.2021 (in Russian)].
- Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., и др. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(2):78-82 [Gordeeva OO, Zhukova LG, Kolyadina IV, Ganshina IP. Assessment of the receptor status in primary breast cancer with synchronous locoregional metastases: prognostic and clinical role. *Siberian Journal of Oncology*. 2019;18(2):78-82 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2019-18-2-78-82
- Колядина И.В., Данзанова Т.Ю., Хохлова С.В., и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. *Современная Онкология*. 2020;22(1):22-8 [Kolyadina IV, Danzanova TY, Khokhlova SV, et al. Modern view on the issues of diagnosis and verification of axillary lymph nodes involvement in early breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(1):22-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.1.200018
- Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А., Комов Д.В. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию. *Современная Онкология*. 2016;18(1):50-4 [Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Pavlikova OA, Komov DV. Features of surgical treatment of patients with breast cancer receiving preoperative systemic therapy. *Journal of Modern Oncology*. 2016;18(1):50-4 (in Russian)].
- Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А., и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? *Современная Онкология*. 2017;19(1):9-16 [Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Pavlikova OA, et al. The evolution of neoadjuvant approach in primary operable breast cancer last decade: modern trend or a real clinical practice? *Journal of Modern Oncology*. 2017;19(1):9-16 (in Russian)].
- Колядина И.В., Завалишина Л.Э., Ганьшина И.П., и др. Роль кластерной амплификации гена как маркера «особой» чувствительности к неoadъювантной анти-HER2-терапии трастузумабом при раке молочной железы II–III стадии. *Архив патологизму*. 2019;81(6):56-62 [Kolyadina IV, Zavalishina LE, Ganshina IP, et al. Role of clustered HER2 amplification as a marker for a special sensitivity to neoadjuvant anti-HER2 therapy with trastuzumab in patients with stage II–III breast cancer. *Archive of Pathology/Arkhiv patologii*. 2019;81(6):56-62 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol20198106156
- Bonnefoi H, Litière, Piccart M, et al. 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;25(6):1128-36. DOI:10.1093/annonc/mdu118
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
- Broglio K, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):751-60. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.6113
- Gianni L, Pienkowski T, Im Y, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicenter, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800. DOI:10.1016/S1470-2045(16)00163-7
- Жукова Л.Г., Артамонова Е.В., Ганьшина И.П., и др. Двойная HER2-блокада пертузумаб + трастузумаб накануне новой эпохи в терапии HER2-положительного рака молочной железы. *Фарматека*. 2021;28(11):57-65 [Zhukova LG, Artamonova EV, Gan'shina IP, et al. Dvoinaia HER2-blokada pertuzumab + trastuzumab nakanune novoi epokhi v terapii HER2-polozhitel'nogo raka molochnoi zhelezy. *Farmateka*. 2021;28(11):57-65 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2021.11.57-65
- Колядина И.В., Поддубная И.В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(3):46-56 [Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Key studies that have changed the history and treatment of early HER2+ breast cancer: focus on individual therapy. *Tumors of female reproductive system*. 2020;16(3):46-56 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2020-16-3-46-55
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018;89:27-35. DOI:10.1016/j.ejca.2017.10.021
- Van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):501. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.501

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021

