

Неoadъювантная химиотерапия HER2-позитивного рака молочной железы с применением дозоуплотненных режимов и двойной анти-HER2-блокады пертузумабом и трастузумабом (предварительные результаты)

Е. И. Коваленко¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}, Я. А. Жуликов¹, М. В. Хорошилов¹

¹Отделение химиотерапии № 1 ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Основной целью проведения неoadъювантной ХТ (НАХТ) при агрессивных подтипах рака молочной железы (РМЖ) (тройном-негативном, HER2-позитивном) является достижение полного патоморфоза, так как он ассоциируется со значительным снижением вероятности рецидива и смерти. В настоящее время стандартным подходом при HER2+ РМЖ II–III стадии является проведение НАХТ с включением двойной анти-HER2-блокады, так как это значительно повышает частоту полных морфологических регрессий. На сегодняшний день остается неясным, влияет ли интенсификация современных антрациклин-таксансодержащих режимов неoadъювантной терапии на частоту полных патоморфологических регрессий при различных подтипах РМЖ, в том числе HER2-позитивном при условии применения двойной анти-HER2-блокады.

Целью нашего проспективного наблюдательного исследования из ежедневной клинической практики являлась оценка эффективности (по системе RCB и частоте полного патоморфоза) и переносимости дозоуплотненных режимов НАХТ при HER2-положительном РМЖ II–III стадии в условиях двойной анти-HER2-блокады (пертузумаб + трастузумаб).

Материалы и методы. В исследование включено 86 пациенток, средний возраст 45 лет (26–74 года), в 96,5% случаев морфологически опухоль была представлена инвазивным раком неспецифического типа, в 53,5% опухоли имели люминальный В HER2-положительный фенотип, в 46,5% – нелюминальный HER2+. Большинство (67,4%) пациенток имели местнораспространенный неоперабельный РМЖ, в 80,2% случаев определялось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. НАХТ включала антрациклины и таксаны: четыре курса АС в дозоуплотненном режиме (раз в 2 недели), далее четыре курса доцетаксела 75 мг/м² раз в 3 недели + трастузумаб + пертузумаб.

Результаты. Частота полных морфологических регрессий (pCR = RCB 0) во всей группе составила 54,7% (47/86), при местнораспространенном РМЖ – 55,9%, при операбельном – 51,9%. При люминальном HER2+-подтипе частота полных морфологических регрессий была ниже, чем при нелюминальном – 43,5 против 67,5%, однако различия статистически недостоверны (p = 0,09). Частота RCB 0-I при ЭР+ HER2+-подтипе составила 60,9%, при ЭР-HER2+ – 80%.

Выводы. В нашем исследовании впервые оценена эффективность дозоуплотненной НАХТ при HER2+-РМЖ, показано, что частота полного патоморфоза и RCB 0-I соответствуют таковым при стандартных антрациклин-таксансодержащих режимах. В условиях применения двойной анти-HER2-блокады (пертузумаб + трастузумаб) антрациклиновый этап, скорее всего, не нуждается в эскалации, так как это не приводит к увеличению частоты полных патоморфологических регрессий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, HER2-позитивный, неoadъювантная химиотерапия, дозоуплотненные режимы, эффективность, переносимость.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer using dose-consolidated regimens and dual anti-HER2 blockade with pertuzumab and trastuzumab (preliminary results)

E. I. Kovalenko¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}, Ya. A. Zhulikov¹, M. V. Khoroshilov¹

¹Russian Oncological Scientific Centre n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

The main goal of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in aggressive breast cancer (BC) subtypes (triple-negative, HER2-positive) is to achieve complete pathological response (pCR), since it is associated with a significant decrease in the likelihood of recurrence and death. Currently, the standard approach for HER2+ BC stage II–III is NACT with the inclusion of a double anti-HER2 blockade, since this significantly increases the frequency of pCR. To date, it remains unclear whether the intensification of modern anthracycline-taxane-containing regimens of NACT affects the incidence of pCR in different BC subtypes, including HER2-positive, provided that a double anti-HER2 blockade is used.

The aim of our prospective observational study from daily clinical practice was to assess the efficacy (according to the RCB system and the frequency of pCR) and tolerability of dose-dense NACT in stage II–III HER2-positive BC.

Materials and methods. The study included 86 patients, mean age 45 years (26–74 years), in 96.5% of cases, the tumor was represented morphologically by invasive cancer of a nonspecific type, in 53.5% of the tumors had a positive luminal B HER2 phenotype, in 46.5% – non-luminal HER2+. The majority of patients (67.4%) had locally advanced inoperable breast cancer; in 80.2% of cases, metastatic lesions of regional lymph nodes were determined. NACT included anthracyclines and taxanes: four cycles of AC in a dose-dense regimen (once every 2 weeks), then four cycles of docetaxel 75 mg/m² once every 3 weeks + trastuzumab + pertuzumab.

Results. The frequency of pCR = RCB0 in the entire group was 54.7% (47/86), in locally advanced breast cancer – 55.9%, in operable breast cancer – 51.9%. In the luminal HER2+ subtype, the frequency of pCR was lower than in the non-luminal HER2+ subtype – 43.5% vs 67.5%, however, the differences were statistically insignificant ($p = 0.09$). The frequency of RCB0-I in ER+ HER2+ subtype was 60.9%, as in ER-HER2+ – 80%. **Conclusions.** In our study, for the first time, the efficacy of dose-dense NACT in HER2+ breast cancer was assessed; it was shown that the frequency of pCR and RCB0-I correspond to those in standard anthracycline-taxane-containing regimens. In the context of the use of double anti-HER2 blockade, the anthracycline stage, most likely, does not need to be escalated, since this does not lead to an increase in the frequency of complete pathomorphological regressions.

KEY WORDS: breast cancer, HER2-positive, neoadjuvant chemotherapy, dose-dense regimens, efficacy, tolerance.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Клиническое течение рака молочной железы (PMЖ) определяется принадлежностью к тому или иному молекулярно-биологическому подтипу. Около 15–25% всех случаев PMЖ относятся к HER2-позитивной форме, которая связана с гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста HER2/neu или амплификацией гена HER2/neu (выявляется FISH- или CISH-реакцией) [1]. В зависимости от наличия на злокачественных клетках гормональных рецепторов HER2-позитивные опухоли подразделяются на два подтипа: люминальный В с положительными ЭР+ и (или) ПР+ и HER2-позитивный (ЭР– ПР– HER2/neu+). Несколько десятилетий назад, до открытия специфического лечения, заключающегося в блокаде рецептора HER2, клиническое течение HER2+ PMЖ характеризовалось крайне высокой агрессивностью, относительной химио- и гормонорезистентностью и низкой продолжительностью жизни пациенток [2]. Открытие в 1980-х годах амплификации гена *HER2/neu*, приводящей к гиперэкспрессии самого рецептора, изучение его прогностической значимости и одобрение применения моноклонального анти-HER2-антитела трастузумаба в 1998 году совершило революцию в лечении этого подтипа PMЖ и изменило прогноз пациенток. Трастузумаб, гуманизированное моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену HER2/neu, принципиально изменил клинические исходы при этой форме заболевания и стал признанным стандартом адьювантной и неoadьювантной терапии раннего HER2+ PMЖ. Следующим важным этапом стало создание пертузумаба – гуманизированного моноклонального антитела к другому субдомену HER2/neu. Пертузумаб блокирует димеризацию рецептора, что в комбинации с трастузумабом обеспечивает полную блокаду HER2-опосредованного сигнального пути. Двойная анти-HER2-терапия (пертузумаб + трастузумаб) продемонстрировала беспрецедентное увеличение продолжительности жизни пациенток с метастатическим HER2-позитивным PMЖ и привела к впечатляющему увеличению частоты полных патоморфологических регрессий опухоли, а также к улучшению показателей выживаемости при применении в неoadьювантных и адьювантных программах.

Неoadьювантная ХТ HER2+ PMЖ

При местнораспространенном первично неоперабельном HER2+ PMЖ неoadьювантная химиотерапия (НАХТ) прежде всего обеспечивает перевод опухоли в операбельное состояние. При первично операбельном – в ряде случаев позволяет выполнить органосохранную

операцию или улучшить ее косметические результаты, уменьшить объем аксиллярной лимфодиссекции, оценить эффект лекарственной терапии, выявить больных с более благоприятным прогнозом при достижении полного патоморфологического ответа на лечение и назначить дополнительное лечение при наличии резидуальной опухоли. Полный патоморфологический ответ на НАХТ (pCR) является суррогатным маркером для прогнозирования отдаленных результатов лечения, таких как безрецидивная выживаемость (БРВ), бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ). Два крупных метаанализа с включением соответственно 12 и 49 исследований (11 955 и 18 772 пациенток, большинство с II–III стадией PMЖ) продемонстрировали, что достижение полного ответа на НАХТ коррелирует со значительным снижением частоты рецидива и случаев смерти, а прогностическая ценность этого показателя является наибольшей при агрессивных подтипах PMЖ: тройном-негативном и HER2-позитивном [3, 4]. Таким образом, основная цель проведения НАХТ, как при первично операбельном, так и при местнораспространенном PMЖ, – это достижение полного патоморфологического ответа на лечение, что особенно актуально для HER2+ PMЖ. На конференции в 2017 году в Сан-Галлене эксперты практически единодушно проголосовали «за» НАХТ операбельного ТН и HER2+ PMЖ II–III стадии, и сейчас этот подход стал уже стандартным [5].

В схемы неoadьювантной терапии HER2+ PMЖ II–III стадии в обязательном порядке должен включаться трастузумаб. Впервые это было продемонстрировано в исследовании Noah: добавление трастузумаба к ХТ позволило увеличить частоту полного ответа с 19 до 38%, что транслировалось в увеличение 3-летней бессобытийной выживаемости с 56 до 71%, а 5-летней – с 43 до 58% (OR = 0,64; $p = 0,016$) [6]. Необходимо отметить, что продолжительность применения трастузумаба в этом исследовании составила 18 недель.

В исследованиях по изучению эффективности двойной анти-HER2-блокады – комбинации пертузумаба и трастузумаба с ХТ – отмечено дальнейшее увеличение частоты полного ответа при значительном сокращении продолжительности проведения анти-HER2-терапии. Так, в NeoSphere добавление пертузумаба к комбинации доцетаксела и трастузумаба увеличило частоту ответов почти в два раза – с 21,5 до 39,0%, 5-летнюю БРВ – с 81,0 до 84,0% с 40%-ным снижением риска рецидива [7]. В исследовании TRYNAENA двойная анти-HER2-блокада позволила достичь полного патоморфоза в 63,6% (в группе,

получавшей шесть курсов пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел + карбоплатин), 54,7% (пациентки получали три курса FEC, далее три курса пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) и 56,2% (три курса FEC + пертузумаб + трастузумаб, далее три курса пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) [8]. Это небольшое исследование II фазы, в основном сфокусированное на кардиальной безопасности двойной анти-HER2-блокады и включившее 125 пациенток II–III стадии, позволило сделать ряд выводов:

- частота полного патоморфоза на режимах 6TCHP и 3FEC-3THP сопоставима, хотя исследование не обладало мощностью для их прямого сравнения;
- добавление двойной анти-HER2-блокады еще и к антрациклиновому этапу (помимо таксанового) не увеличивает эффективность лечения;
- частота симптоматической систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) была довольно низкой во всех группах: 0 – в группе 6TCHP, 2,7% – в группе 3FEC-3THP, снижение фракции выброса левого желудочка более 10,0% непосредственно после ХТ составило соответственно 3,9 и 5,3%, а при 3-летнем наблюдении эти показатели были сопоставимы [8, 9]. Данные по отдаленным результатам также были сопоставимы: в группе 6TCHP 3-летняя БРВ составила 90% (95% ДИ: 82–97), в группе 3FEC-3THP – 88% (95% ДИ: 80–96), 3FEC + HP-3THP – 87% (95% ДИ: 79–95), достижение полного патоморфоза ассоциировалось с улучшением отдаленных результатов (OR = 0,27; 95% ДИ: 0,11–0,64) [9]. Таким образом, применение двойной блокады при HER2+ РМЖ позволяет достичь высокой частоты ответов на НАХТ и входит во все международные и российские рекомендации начиная со II стадии HER2+ РМЖ.

В настоящее время идут ряд исследований, направленных на деэскалацию НАХТ при сохранении двойной анти-HER2-блокады: отказ от антрациклинового этапа или даже антрациклин-таксанового. Так, в исследовании TRAIN-2, включившем 418 пациентов, сравнивались три курса FEC, далее шесть курсов паклитаксела 80 мг/м² 1-й, 8-й день + карбоплатин АUC 6 1-й день – раз в 3 недели + пертузумаб + трастузумаб с девятью курсами паклитаксела 80 мг/м² 1-й, 8-й день + карбоплатин АUC 6 1-й день раз в 3 недели + пертузумаб + трастузумаб. Частота полных морфологических регрессий составила 67 и 68% ($p = 0,75$). В антрациклиновой группе чаще отмечалась фебрильная нейтропения: 10 против 1%, частота СДЛЖ составила соответственно 1 и 0% [10]. Исследованию KRISTINE, сравнивающему шесть курсов T-DM1 + пертузумаб и шесть курсов ХТ по схеме TCHP, не удалось доказать сопоставимую эффективность этих схем: частота полных ответов составила соответственно 44,4 и 55,7% ($p = 0,016$) [11]. Исследования в этой области продолжаются.

Роль дозоуплотненных режимов

Одним из вариантов выбора адьювантной терапии, особенно при прогностически неблагоприятных подтипах, являются дозоуплотненные режимы ХТ, которые

сравнивались со стандартными схемами в целом ряде рандомизированных исследований III фазы [12–17]. Метаанализ 2010 года, включивший данные 11 989 больных из 10 рандомизированных программ, подтвердил достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости при проведении дозоуплотненной ХТ, однако выигрыш ограничивался опухолями с отрицательными рецепторами эстрогенов [18]. Более крупный метаанализ, проведенный EBCSTCG, позволивший оценить преимущества и риски интенсивных нео- и адьювантных режимов в сравнении со стандартной ХТ при раннем раке молочной железы, включил индивидуальные данные 37 298 пациенток из 26 исследований [19]. В нем сравнивались 2-недельные и стандартные 3-недельные режимы ХТ, а также последовательное и одновременное введение антрациклинов и таксанов. Показано, что частота рецидивов РМЖ была значительно ниже в группе дозоинтенсивных режимов (10-летний риск рецидива 28,0 против 31,4%; OR = 0,86; 95% ДИ: 0,82–0,89; $p < 0,0001$), так же, как и 10-летняя смертность от РМЖ (18,9 против 21,3%; OR = 0,87; 95% ДИ: 0,83–0,92; $p < 0,0001$), и смертность от всех причин (22,1 против 24,8%; OR = 0,87; 95% ДИ: 0,83–0,91, $p < 0,0001$). Смертность без рецидивов рака (то есть от других причин) была также ниже в группе дозоинтенсивных режимов (10-летний риск: 4,1 против 4,6%; OR = 0,88; 95% ДИ: 0,78–0,99, $p = 0,0340$), что свидетельствует об отсутствии долгосрочной токсичности и связанной с ней летальности от интеркуррентных заболеваний после проведения дозоинтенсивной терапии. При объединенном поданализе семи исследований ($n = 10 004$), сравнивающих 2- и 3-недельные режимы ХТ, отмечено достоверное снижение частоты рецидива заболевания при сокращении интервалов между курсами (10-летний риск: 24,0 против 28,3%; OR = 0,83; 95% ДИ: 0,76–0,91; $p < 0,0001$). Таким образом, интенсификация дозовых режимов нео- и адьювантной ХТ за счет сокращения интервалов между курсами приводит к снижению 10-летнего риска рецидива и смерти от РМЖ без увеличения смерти от других причин [19].

Тем не менее в настоящее время остается неясным, влияет ли интенсификация современных антрациклин-таксансодержащих режимов неoadьювантной терапии на частоту полных патоморфологических регрессий при различных подтипах РМЖ, в том числе HER2-положительном при условии применения двойной анти-HER2-блокады. В исследованиях по НАХТ, в том числе вошедших в метаанализ, сравнивались несколько устаревшие схемы ХТ с различными дозовыми режимами без выделения подтипов РМЖ; при этом современных исследований, посвященных этому вопросу, на сегодняшний момент нет [20].

Цель работы

Целью нашего проспективного наблюдательного исследования из ежедневной клинической практики явилась оценка эффективности и переносимости дозоуплотненных режимов НАХТ при HER2-положительном РМЖ II–III стадии.

Основные характеристики больных и опухолевого процесса

Характеристика	
Возраст, среднее, лет	45 (26–74)
Стадия, N (%)	
II	22 (25,6)
III	64 (74,4)
N+, N (%)	69 (80,2)
N1	27 (31,4)
N2	14 (16,3)
N3	28 (32,6)
Распространенность, N (%)	
Операбельный	28 (32,6)
Местнораспространенный	58 (67,4)
Гистология, N (%)	
НСТ	83 (96,5)
Дольковый	2 (2,33)
Папиллярный	1 (1,2)
Степень злокачественности, N (%)	
G2	63 (73,3)
G3	23 (26,7)
Подтип, N (%)	
Люминальный	46 (53,5)
Нелюминальный	40 (46,5)

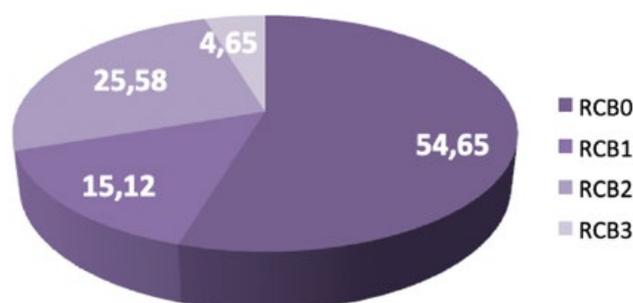


Рисунок 1. Распределение морфологического ответа по системе RCB во всей когорте пациентов.

Материалы и методы

В анализ включались пациентки с HER2+ РМЖ стадии IIА–IIIС, получившие дозоуплотненные режимы НАХТ в отделении химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» с 10.2018 по 08.2021. Все включенные больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, подтвержденный HER-положительный статус по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) или FISH-реакции, удовлетворительную функцию костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов более 1,5 тыс./мм³, тромбоцитов более 100 тыс./мм³, гемоглобина более 10,0 г/дл), печени и почек, удовлетворительную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). При подозрении на метастатическое поражение регионарных лимфоузлов всем пациентам до начала лечения выполнялась тонкоигольная пункция с целью верификации, при планировании органосохранной операции – установка рентгеноконтрастной метки в опухоль. До начала лечения и после четырех курсов НАХТ всем больным выполнялись ЭКГ, Эхо-КГ.

После обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме с включением хирурга, химиотерапевта и лучевого терапевта и выработки тактики лечения пациенты направлялись на лекарственный этап лечения. НАХТ включала антрациклины и таксаны: четыре курса АС (доксорубин 60 мг/м² + циклофосамид 600 мг/м²) в дозоуплотненном режиме (раз в 2 недели с профилактическим введением Г-КСФ), далее четыре курса доцетаксела 75 мг/м² раз в 3 недели + двойная блокада (трастузумаб + пертузумаб). Очередной курс ХТ начинали при абсолютном содержании гранулоцитов более 1,0 тыс./мм³, тромбоцитов – более 100 тыс./мм³, гемоглобина – более 8,0 г/дл.

В исследование было включено 86 пациенток, средний возраст составил 45 (26–74) лет, состояние по ECOG – 0–1. В большинстве (96,5%) наблюдений опухоль морфологически была представлена инвазивным раком неспецифического типа, в 46 (53,5%) случаях опухоли экспрессировали рецепторы эстрогенов/прогестерона (ЭР/ПР), то есть имели люминальный В HER2-положительный фенотип, в 40 (46,5%) – подтип определялся как нелюминальный HER2+ с отрицательными ЭР/ПР. Большинство (67,4%) пациенток имели местнораспространенный неоперабельный РМЖ, в 80,2% случаев определялось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

Характеристики больных и опухолевого процесса представлены в *таблице 1*.

Эффект лечения оценивался клинически с помощью инструментальных методов исследования (маммография + УЗИ) после четырех и восьми курсов НАХТ и по данным морфологического исследования послеоперационного материала по системе RCB, также оценивалась частота полных морфологических регрессий.

Результаты

Все 86 пациенток завершили план лечения и были прооперированы: радикальная мастэктомия выполнена 70 (81,4%) пациенткам, радикальная резекция – 16 (18,6%).

Клинически полные регрессии отмечены у 67 (77,8%) больных, частичные – у 19 (22,1%). Частота полных морфологических регрессий (pCR = RCB0) во всей группе составила 54,7% (47/86), при местнораспространенном РМЖ – 55,9%, при операбельном – 51,9%. Распределение патоморфологического ответа по системе RCB во всей когорте представлено на *рисунке 1*. У 69,8% пациентов достигнут ответ на лечение RCB0–I; RCB III класса отмечен у 4,7%.

При люминальном HER2+-подтипе частота полных морфологических регрессий была ниже, чем при нелюминальном – 43,5 против 67,5%, однако различия были статистически недостоверны ($p = 0,09$). Распределение ответа по системе RCB при обоих подтипах представлено на *рисунке 2*.

При люминальном подтипе частота RCB0–I составила 60,9%, в то время как при нелюминальном она достигла 80,0%.

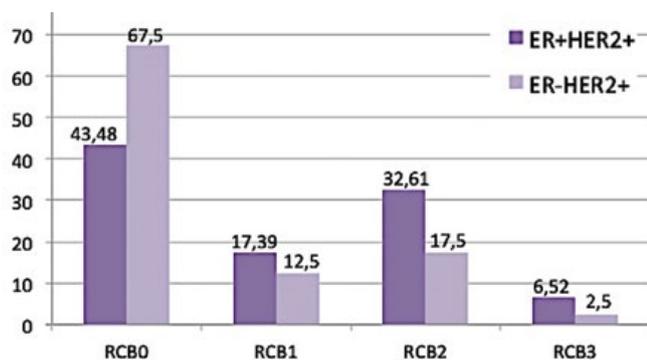


Рисунок 2. Распределение ответа по системе RCB при обоих подтипах.

Переносимость

Дозоинтенсивность этапа АС раз в 2 недели составила 92,5%: у 2 пациенток очередной курс АС был отложен более чем на неделю в связи с нежелательными явлениями, у 1 лечение отсрочено в связи с COVID-19. Дозоинтенсивность второго этапа составила 97,1%.

Наиболее частым видом токсичности во время первого этапа НАХТ была гематологическая: нейтропения III–IV степени зафиксирована у 52 (60,5%) пациентов между курсами ХТ, но это нежелательное явление не являлось причиной отсрочки очередного введения. Фебрильная нейтропения отмечена в 1 (1,2%) случае. Из негематологических видов токсичности III–IV степени 3 (3,4%) пациентки отмечали тошноту и рвоту, что потребовало усиления антиэметической терапии, 2 (2,3%) – астению. Случаев кардиотоксичности (симптоматического или асимптоматического снижения ФВ ЛЖ) не отмечено. Во время второго этапа НАХТ (доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб) наиболее частым нежелательным явлением III–IV степени была нейтропения – выявлена у 47 (54,7%) пациентов. Фебрильная нейтропения зафиксирована в 3 (3,5%) случаях. Из негематологических нежелательных явлений III–IV степени наиболее частой явилась диарея III степени – она отмечена у 6 (6,9%) пациентов после первого курса и у 2 (2,3%) – при последующих введениях. Стоматит III степени зафиксирован в 2 (2,3%) случаях, I–II степени – в 39 (45,3%). Случаев кардиотоксичности не выявлено.

Обсуждение полученных данных

Полный патоморфоз после проведенной НАХТ при агрессивных подтипах РМЖ (тройном негативном, HER2+) является фактором благоприятного прогноза, так как ассоциируется со значительным снижением частоты рецидивов и случаев смерти [3, 4]. Частота полных патоморфологических регрессий после антрациклин-таксансодержащей ХТ с применением двойной анти-HER2-блокады, по разным данным, составляет 54,7–67,0% [8–10, 21]. Так, в рукаве исследования TRYRNAENA у 75 пациентов, получивших три курса FEC раз в 3 недели и далее три курса доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, она составила 54,7% [8, 9], в TRAIN-2 после трех курсов FEC раз в 3 недели и шести курсов паклитаксела 80 мг/м² в 1-й, 8-й дни + карбоплатина АУС 6 раз в 3 недели + трастузумаб + пертузумаб – 67,0% [10]. В датском исследовании из клинической практики DBCG, включившем 215 пациенток,

получивших 3–4 курса ЕС раз в 3 недели, а далее – 3–4 блока трех еженедельных введений паклитаксела + трастузумаба + пертузумаба – 56,0% [21]. В приведенных исследованиях антрациклиновый этап проводился в виде 3–4 курсов раз в 3 недели. В нашем исследовании с дозоуплотненным режимом АС и четырьмя курсами доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба частота полного патоморфоза во всей группе составила 54,7%, что в целом соответствует результатам, полученным при стандартном режиме применения антрациклинов раз в 3 недели. Наши данные также подтверждают результаты нерандомизированного исследования BERENICE [22], в котором оценивалась кардиальная безопасность и эффективность стандартных и дозоуплотненных режимов с двойной анти-HER2-блокадой: пациенты группы А (n = 199) получали 4 цикла АС 1 раз в 2 недели, затем 12 еженедельных введений паклитаксела + 4 курса трастузумаба и пертузумаба; пациенты группы В (n = 198) получали 4 стандартных цикла FEC, затем 4 курса доцетаксела + трастузумаба и пертузумаба. Частота pCR составила 61,8% и 60,7% в когортах А и В с 5-летней бессобытийной выживаемостью 90,8% (95% ДИ: 86,5–95,2) и 89,2% (84,8–93,6) соответственно. Общая выживаемость через 5 лет составила 96,1% (95% ДИ: 93,3–98,9) и 93,8% (95% ДИ: 90,3–97,2) [22, 23]. У 13 пациентов (6,5%; 95% ДИ 3,5–10,9) в когорте А и у 4 (2,0%; 95% ДИ: 0,6–5,1) в когорте В наблюдалось как минимум однократное снижение фракции выброса левого желудочка.

При люминальном HER2+-подтипе частота полных морфологических регрессий отмечается реже, чем при нелюминальном, но это в меньшей степени сказывается на прогнозе заболевания. Так, у больных с люминальным подтипом без pCR 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет 87% против 53% при нелюминальном [24]. По данным мультицентрового объединенного анализа исследований по НАХТ, включившего данные 5161 пациента, частота RCB 0 при ЭР+ HER2+-подтипе составляет 38%, при ЭР– HER2+ – 69%; RCB I – 20 и 11% соответственно. При этом 5-летняя БСВ при RCB 0 и I составляет при люминальном подтипе 94% (95% ДИ: 91–97) и 91% (95% ДИ: 85–96) против 94% (95% ДИ: 91–97) и 85% (95% ДИ: 76–96) – при нелюминальном [25]. В нашем исследовании полные морфологические регрессии при ЭР+ HER2+ достигнуты в 43,5%, RCB 0 + I – в 60,9%; при ЭР– HER2+ частота pCR составила 67,5%, RCB 0 + I – 80,0%. Полученные нами данные о частоте полных регрессий и RCB 0 + I после проведенной дозоуплотненной НАХТ с дозоинтенсивностью 92,5 и 97,1% обоих этапов соответственно как во всей группе, так и при люминальном и нелюминальном подтипах, в целом соответствуют таковым при стандартных антрациклин-таксансодержащих режимах. Для оценки отдаленных результатов времени наблюдения на сегодняшний момент недостаточно.

Выводы

Неоадьювантная химиотерапия, состоящая из антрациклинового и таксанового этапа в сочетании с трастузумабом и пертузумабом, характеризуется высокой частотой

полных морфологических регрессий и RCB I в реальной клинической практике. В нашем исследовании впервые оценена эффективность дозоуплотненной НАХТ при HER2+ РМЖ как с точки зрения достижения полного патоморфоза, так и по системе RCB. В условиях применения двойной анти-HER2-блокады антрациклиновый этап, скорее всего, не нуждается в эскалации, так как это не приводит к увеличению частоты полных патоморфологических регрессий. Таким образом, основой современной стратегии неoadъювантной химиотерапии HER2-позитивного РМЖ является применение двойной блокады – пертузумаба и трастузумаба – в комбинации с безантрациклиновым режимом либо в составе схемы ТСНР, либо в комбинации с таксаном после проведения антрациклинового этапа.

Исследование продолжается.

Список литературы / References

- Wolff A. C., Hammond M. E.H., Allison K. H., et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologist clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142: 1364–1382.
- Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15; 344 (11): 783–92.
- Cortazar P., Zhang L., Untch M. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12; 384 (9938): 164–72.
- Spring L., et al. AASR Annual Meeting 2016, abstr.1439.
- Curigliano G., Burnstein H., Weiner E., et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology.* Volume 28, Issue 8, 1 August 2017, Pages 1700–1712.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010 Jan 30; 375 (9712): 377–84.
- Gianni L., Pienkowski T., Im Y. H., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan; 13 (1): 25–32.
- Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomised phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278–2284.
- 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 Jan; 89: 27–35.

- van Ramshorst M. S., van der Voort A., van Werkhoven E. D., et al. Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Dec; 19 (12): 1630–1640.
- Hurvitz S. A., Martin M., Symmans W. F., et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jan; 19 (1): 115–126.
- Swain S. M., et al. NSABP B-38: Definitive analysis of a randomized adjuvant trial comparing dose-dense (DD) AC→paclitaxel (P) plus gemcitabine (G) with DD AC→P and with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in women with operable, node-positive breast cancer. *ASCO 2012, abstr. LBA 1000.*
- Citron M. L., Berry D. A., Cirincione C., et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C 9741 Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21 (8): 1431–1439.
- Citron M. L., Berry D. A., Cirincione C., et al. Dose-dense (DD) AC followed by paclitaxel is associated with moderate, frequent anemia compared to sequential (S) and/or less DD treatment: update by CALGB on Breast Cancer Intergroup Trial C 9741 with ECOG, SWOG, & NCCTG. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16): Abstr. 620, 33s.
- Kummel S., Krockner J., Kohls A., et al. Randomised trial: survival benefit of adjuvant dose-dense chemotherapy for node-positive breast cancer. *Br J Cancer.* 2006; 94 (9): 1237–44.
- Moebus V., Jackisch Ch., Lueck H.-J., et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *JCO* 2010, V 28 (17): 2874–2880.
- Hudis C., Citron M., Berry D., et al. Five-year follow-up of INT C 9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. *Breast Cancer Res and Treat* 2005; 94 (Suppl 1): Abstr. 41.
- Bonilla L., Ben-Aharon I., Vidal L., et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102 (24): 1845–1854.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the Dose Intensity of Chemotherapy by More Frequent Administration or Sequential Scheduling: A Patient-Level Meta-Analysis of 37,298 Women with Early Breast Cancer in 26 Randomised Trials. *Lancet.* 2019 Apr 6; 393 (10179): 1440–1452.
- Reinisch M., Afaseven B., Kummel S. Neoadjuvant Dose-Dense and Dose-Intensified Chemotherapy in Breast Cancer – Review of the Literature. *Breast Care (Basel).* 2016 Feb; 11 (1): 13–20.
- Berg T., Jensen MB, Jakobsen EH, Al-Rawi S, Kenholm J, Andersson M. Neoadjuvant chemotherapy and HER2 dual blockade including biosimilar trastuzumab (SB3) for HER2-positive early breast cancer: Population based real world data from the Danish Breast Cancer Group (DBCG). *Breast.* 2020 Dec; 54: 242–247.
- Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al; BERENICE Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol.* 2018 Mar 1; 29(3):646–653.
- Dang C., Ewer M. S., Delalage S., et al. Pertuzumab/Trastuzumab in Early Stage HER2-positive Breast Cancer: 5-year and Final Analysis of the BERENICE Trial. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_2): S37-S47. 10.1016/annonc/annonc504
- R-SPY2 Trial Consortium. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival with Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (9): 1355–1362.
- Yau C., Marieke van der Noordaa, Wei J., et al. Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis. *SABCS2019, abstract GS5-01.*

Статья поступила / Received 02.10.21
Получена после рецензирования / Revised 15.10.21
Принята в печать / Accepted 17.10.21

Сведения об авторах

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения¹.
E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением¹, проф. кафедры онкологии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³.
E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533
Жуликов Ярослав Андреевич, врач¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X
Хорошилов Максим Викторович, аспирант отделения¹.
ORCID: 0000-0002-3770-5173

¹Отделение химиотерапии № 1 ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Коваленко Елена Игоревна. E-mail: eikovalenko@mail.ru

About authors

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy No. 1.
E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992
Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 1, professor at Dept of Oncology², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³.
E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533
Zhulikov Yaroslav A., physician¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X
Khoroshilov Maxim V., post-graduate student of Dept of Chemotherapy No. 1.
ORCID: 0000-0002-3770-5173

¹Russian Oncological Scientific Centre n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Kovalenko Elena I. E-mail: eikovalenko@mail.ru

For citation: Kovalenko E.I., Artamonova E.V., Zhulikov Ya. A., Khoroshilov M.V. Neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer using dose-consolidated regimens and dual anti-HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab (preliminary results). *Medical alphabet.* 2021; (31): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-38-43>

