

Режим ТСНР в неоадьювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы

А. Р. Миннибаева¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}, Я. А. Жуликов¹, М. В. Хорошилов¹, Е. И. Коваленко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ 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

РЕЗЮМЕ

Широкое использование анти-HER2 – препаратов в корне изменило судьбу пациентов как с ранним, так и метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ). Результаты клинических исследований демонстрируют значимое увеличение частоты достижения полных патоморфологических регрессов (pCR) и, как следствие, улучшение показателей выживаемости при использовании комбинации доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб (ТСНР) в неоадьювантной химиотерапии HER2+ РМЖ, что нашло отражение в современных отечественных и международных рекомендациях. Целью настоящего проспективного исследования было оценить эффективность режима ТСНР в российской популяции больных, а также выделить независимые клинико-морфологические факторы достижения pCR. В исследование было включено 234 пациентки с HER2-позитивным РМЖ II и III стадий, получивших НАХТ по схеме ТСНР. Прооперировано 233 пациентки, частота достижения полных патоморфологических регрессий (pCR, RCB0) составила 63%, RCB I – 16%, RCB II – 18% и RCB III – 3%. Предикторами полного патоморфологического ответа являлись отсутствие гормональных рецепторов в опухоли (pCR при неюлиминальном HER2-позитивном подтипе – 76%, при люминальном – 55%; отношение шансов [ОШ] = 1,72; ДИ: 1,17–2,54; p = 0,01) и высокий индекс Ki-67 (при Ki-67 > 50% частота pCR 71%, при Ki-67 ≤ 50% – только 58%; ОШ = 1,4; ДИ: 1,01–1,98; p = 0,05). Использование в качестве первичной профилактики колонистимулирующих факторов позволило снизить риск развития фебрильной нейтропении и мукозитов и проводить лечение безопасно. Дальнейшее наблюдение за пациентами позволит оценить отдаленные результаты неоадьювантной терапии HER2-позитивного РМЖ при применении режима ТСНР в нашей популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HER2-позитивный рак молочной железы, пертузумаб, трастузумаб, неоадьювантная терапия, режим ТСНР, полный патоморфологический ответ, pCR.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neoadjuvant docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab (TCHP) in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer

A. R. Minnibaeva¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}, Ya. A. Zhulikov¹, M. V. Khoroshilov¹, E. I. Kovalenko¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, 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 widespread use of anti-HER2 drugs has fundamentally changed the fate of patients with both early and metastatic HER2-positive breast cancer (BC). The results of clinical studies demonstrate a significant increase in the frequency of achieving complete pathological response (pCR) and, as a consequence, improved survival rates when using the combination of docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCHP) in neoadjuvant chemotherapy for HER2+ breast cancer, which is reflected in modern domestic and international guidelines. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of the TCHP regimen, as well as to identify independent clinical and morphological factors in achieving pCR. The study included 234 patients with HER2-positive breast cancer of stages II and III who received TCHP regimen in neoadjuvant setting, 233 were operated. The rate of achieving complete pathomorphological response (pCR, RCB0) was 63%, in the non-luminal HER2-positive subtype – 76%, in the luminal HER2-positive subtype – 55%. Predictors of pCR were the absence of hormonal receptors in the tumor (OR = 1.72; 95% CI: 1.17–2.54; p = 0.01), as well as a high (>50%) Ki-67 proliferation index (OR = 1.4; 95% CI: 1.01–1.98; p = 0.05). The use of granulocyte colony stimulating factor as primary prevention has reduced the risk of febrile neutropenia and mucositis. Further observation of patients will allow us to evaluate the long-term results of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer using the TCHP regimen in our population.

KEYWORDS: HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, pertuzumab, trastuzumab, TCHP, pCR.

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

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин [15], HER2-позитивный (HER2+) подтип обнаруживается в 15–20% всех случаев и исторически характеризуется более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Возможность использования HER2-направленной терапии (трастузумаб ± пертузумаб) в корне изменила судьбу пациентов с HER2+-РМЖ. Наибольший выигрыш получают пациенты с опухолями II и III стадии заболевания, при которых неоадьювантная терапия с использованием двойной анти-HER2 – блокады стала стандартом лечения. Такой подход позволяет оценить патоморфологический ответ согласно критериям RCB [12] и индивидуализировать подход к адьювантной системной терапии. Полный патоморфологический ответ (pCR или RCB0), в свою очередь, доказал себя в качестве суррогатного маркера выживаемости пациентов [1–6, 11].

Впервые высокая эффективность двойной анти-HER2 блокады, подтвержденная различиями в частоте достижения pCR, была зарегистрирована в исследовании NeoSphere. Для режима терапии с включением пертузумаба в сочетании с доцетакселом и трастузумабом частота полного патоморфологического ответа в молочной железе и в лимфатических узлах составила 39,3% в сравнении с 17,7% в группе пациентов без пертузумаба [5].

В настоящее время в качестве стандартной неоадьювантной терапии HER2-положительного РМЖ одобрены следующие два режима [8, 9, 13, 16–18]:

- ТСНР (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб) – шесть циклов;
- АС (доксорубин + циклофосфамид) – четыре цикла → Т (доцетаксел или паклитаксел) + трастузумаб + пертузумаб – четыре цикла.

Принято именовать вышеописанные режимы как безантрациклиновый и антрациклинсодержащий соответственно. Впервые напрямую сравнить эти схемы лечения удалось в крупных рандомизированных исследованиях TRYPARAENA и TRAIN-2. В исследовании TRYPARAENA [1, 2] сравниваемые режимы были представлены следующим образом: 1) 3FEC + HP → 3THP; 2) 3FEC → 3THP; 3) 6ТСНР. В исследовании TRAIN-2 [3] использовались схемы 9ТСНР и 3FEC + HP → 6ТСНР. По результатам исследований оба подхода зарекомендовали себя равноэффективными опциями лечения, однако отмечалась существенная вариабельность по параметрам ответа в зависимости от характеристик опухоли, а именно – экспрессии РЭ и РП. Так, в исследовании TRYPARAENA при использовании режима ТСНР в подгруппе пациентов с экспрессией гормональных рецепторов (ER+ и [или] PR+) показатель trpCR (ypT0/Tis, ypN0) составил 47,5%, а в подгруппе пациентов с отрицательными рецепторами гормонов (ER– и PR–) – 81,1%. Подобная зависимость была продемонстрирована и в исследовании KRISTINE, где на фоне применения режима ТСНР полный патоморфологический ответ составил 43,8% среди пациентов с наличием гормональных рецепторов и 73,2% – среди пациентов с отсутствием рецепторов [7].

В проспективном одноцентровом исследовании мы оценили эффективность неоадьювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2+ РМЖ по схеме доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб (ТСНР).

Целью этой работы было выделить независимые клинико-морфологические факторы непосредственной эффективности (pCR) безантрациклинового режима (ТСНР).

Материалы и методы

Пациенты

В исследование с проспективным набором было включено 234 пациентки с HER2-позитивным РМЖ II и III стадии, получивших НАХТ по схеме ТСНР в онкологическом отделении лекарственных методов лечения № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина. Проспективный набор проходил с октября 2018 по сентябрь 2023 года.

Режим ТСНР предполагает введение доцетаксела внутривенно капельно в дозе 75 мг/м² раз в 3 недели и карбоплатина AUC 6 внутривенно капельно в 1-й день раз в 3 недели в сочетании с двойной анти-HER2 – блокадой (трастузумаб 6 мг/кг [нагрузочная доза 8 мг/кг] внутривенно в 1-й день раз в 3 недели + пертузумаб 420 мг [нагрузочная доза 840 мг] внутривенно в 1-й день раз в 3 недели). Стадирование пациентов выполнено при помощи стандартного комплекса обследований, включающего маммографию, УЗИ молочных желез, УЗИ регионарных зон, КТ / УЗИ брюшной полости, малого таза, рентгенографии / КТ грудной клетки, остеосцинтиграфии, ПЭТ-КТ при наличии показаний. Для определения наиболее часто встречаемых мутаций в генах *BRCA1/2* в европейской популяции использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), а при наличии семейного анамнеза и отрицательном результате ПЦР выполняли секвенирование нового поколения (NGS) генов *BRCA1/2*.

Неоадьювантная химиотерапия

Пациенты получили шесть курсов неоадьювантной терапии по схеме ТСНР, препараты вводились внутривенно капельно раз в 3 недели. С целью профилактики фебрильной нейтропении назначались препараты Г-КСФ после каждого курса терапии.

Патоморфология рака молочной железы

Диагноз HER2+ РМЖ был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследования core-биопсии первичной опухоли или регионарных лимфоузлов. При интерпретации результатов иммуногистохимического определения рецепторного статуса стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона) оценивались процент окрашенных антителами клеток, а также интенсивность окрашивания с помощью шкалы Allred. При наличии 3 баллов и процента окрашивания клеток от 1 до 10 опухоли считались слабоположительными по рецептору эстрогенов (ER-low). Статус HER2 определяли с помощью соответствующего антитела методом ИГХ или

Таблица 1
Характеристика пациентов

Характеристика	n = 234 (%)	
Распространенность		
Местнораспространенные	106	(45,3%)
Операбельные	128	(54,7%)
Возраст		
Средний	48,12 (26–76)	
Медиана	46	
≤50	140	(59,8%)
>50	94	(40,2%)
Пременопауза	157	(67,0%)
Постменопауза	77	(32,9%)
Гистологический подтип		
НСТ	229	(97,8%)
Дольковый	4	(1,7%)
Муцинозный	1	(0,4%)
Фенотип		
Нелюминальный (ER– PR–)	133	(56,8%)
Люминальный (ER+ / PR+)	89	(38,0%)
Слабоположительный (ER low)	12	(5,1%)
Метод определения HER2		
2+ ISH+	59	(25,2%)
3+	172	(73,5%)
Нет данных	3	(1,3%)
Индекс Ki-67		
≤20	22	(9,4%)
21–30	33	(14,1%)
31–50	79	(33,8%)
>50	100	(42,7%)
G		
1	1	(0,4%)
2	155	(66,2%)
3	78	(33,3%)

Таблица 2
Распределение пациентов по стадиям

T	n	Процент
0	2	0,8
1	13	5,6
2	126	53,8
3	20	8,5
4	73	31,2
N		
0	88	37,6
1	75	32,0
2	34	14,5
3	37	15,8
Стадия		
II	122	52,1
IIIA	26	11,1
IIIB	49	20,9
IIIC	37	15,8
Итого	234	100

при наличии пограничного результата окрашивания (2+) подтверждением реакции флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Эффективность проведенной НАХТ оценивали по результатам гистологического исследования послеоперационного материала по системе остаточной опухолевой нагрузки (RCB-residual cancer burden) и достижению полного патоморфологического ответа (pCR = RCB0).

Статистический анализ

Статистическая обработка материала и расчеты проведены с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics 26. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Вилкоксона, Краскела – Уоллеса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью логистической регрессии. Для определения предиктивных маркеров достижения pCR проведен подгрупповой анализ с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Когорта пациентов

С октября 2018 по сентябрь 2023 года 234 пациентки получили неoadъювантное лекарственное лечение по схеме TCHP с последующим проведением хирургического вмешательства. Основные характеристики пациенток представлены в таблице 1. Медиана возраста составила 46 лет (26–76). На момент постановки диагноза у 106 (45,3%) пациенток был выявлен местнораспространенный нерезектабельный РМЖ (T₄N_{любое} или T_{любое}N₂₋₃), у 128 (54,7%) – первично-резектабельный РМЖ. Во всех случаях исходное поражение лимфоузлов было подтверждено цитологически. Основные характеристики пациентов и распределение по степени распространенности болезни представлены в таблицах 1, 2.

Больше половины составляли пациенты в возрасте младше 50 лет ($n = 140$; 59,8%). Гистологически большая часть опухолей была представлена инвазивным раком неспецифического типа ($n = 229$; 97,6%), только у 4 (1,7%) пациентов был выявлен инвазивный дольковый рак. Частота герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* составила 2,56% ($n = 6$). HER2-положительный статус был выявлен методом ИГХ (3+) у 172 (73,5%) пациентов, при неопределенном статусе рецептора (2+) проведение FISH потребовалось 59 (25,2%) пациентам. Индекс пролиферации Ki-67 был оценен у всех пациентов, медиана показателя составила 47% (5–95), при этом 9,4% пациентов имели уровень Ki-67 20% и менее, у 14,1% пациентов Ki-67 составил 21–30%, Ki-67 в диапазоне 31–50% был выявлен в 33,8% случаев, а показатель выше 50% – в 42,7% случаев. У 155 (66,2%) пациентов была выявлена II степень злокачественности опухолей (G2), у 78 (33,3%) пациентов – G3. Больше половины опухолей имели положительный статус гормональных рецепторов (ГР+; $n = 145$; 62%), из них высокорептороположительные опухоли (>10%) составили 56,8% ($n = 133$), слабоположительные (ER low) – 5,13% ($n = 12$). Нелюминальные опухоли были выявлены в 38% случаев ($n = 89$) (рис. 1).

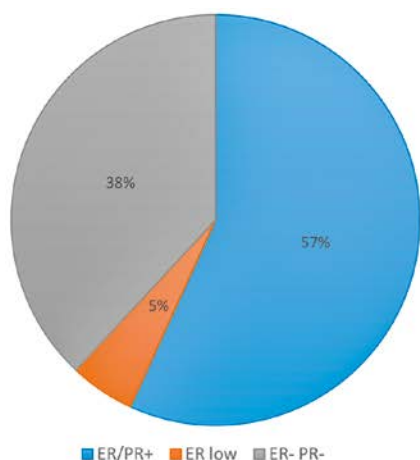


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от рецепторного статуса.

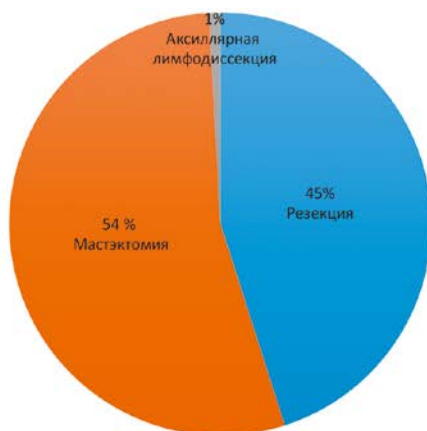


Рисунок 2. Характер операции после завершения неoadьювантной терапии.

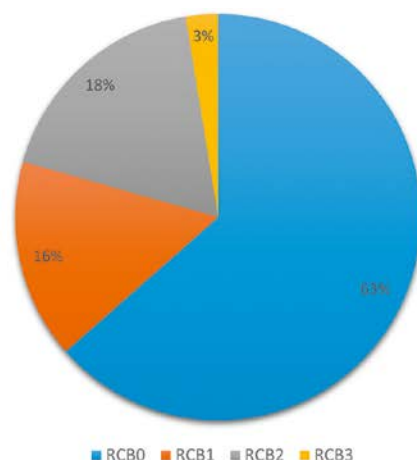


Рисунок 3. Патоморфологический ответ после неoadьювантной терапии.

Эффективность лечения

Все пациенты, кроме одного, достигли операбельности, прогрессирование заболевания было зафиксировано в 1 (0,43 %) случае. Хирургическое лечение было проведено 233 пациентам, при этом органосохраняющее вмешательство + биопсия сторожевых лимфоузлов (БСЛУ) или лимфаденэктомия (ЛАЭ) выполнено 105 (45 %) больным, мастэктомия (+ БСЛУ или ЛАЭ) – 126 (54 %), 2 пациентки подлежали только аксиллярной лимфодиссекции, так как первичная опухоль при проведении всего комплекса диагностических мероприятий не была выявлена (рис. 2).

Во всей популяции полный патоморфологический ответ (RCB0) был достигнут в 148 (63 %) случаях, RCB I – в 37 (16 %), RCB II – в 42 (18 %), RCB III – в 6 (3 %) (рис. 3).

Среди 89 (58 %) пациентов с отрицательным статусом гормональных рецепторов (ГР–) частота pCR составила 76 % ($n = 68$), исходно 44 из них имели местнораспространенный характер болезни и 45 – первично-резектабельный. В подгруппе из 145 пациентов с люминальными опухолями (ER+ и [или] PR+) полный патоморфологический ответ регистрировался у 80 (55 %), исходно 64 из 145 имели местнораспространенные нерезектабельные стадии РМЖ и 81 из 145 – первично-резектабельный РМЖ. Таким образом, при проведении НАХТ по схеме ТСНР статус гормональных рецепторов оказался наиболее важным фактором, влияющим на частоту достижения полного патоморфологического ответа: в подгруппе нелюминального (ER– PR–) HER2+РМЖ pCR регистрировался достоверно чаще по сравнению с люминальными HER2+опухоллями (76 и 55 % соответственно, отношение шансов [ОШ] = 1,72; ДИ: 1,17–2,54; $p = 0,01$) (рис. 4). Необходимо отметить, что отдельный анализ эффективности лечения в подгруппе с низким уровнем экспрессии гормональных рецепторов из-за небольшого числа пациентов ($n = 12$) не проводился.

Статус HER2 также оказался важным фактором, влияющим на вероятность достижения полного патоморфологического ответа. Отмечена тенденция к более высокой частоте полных патоморфологических

PCR В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

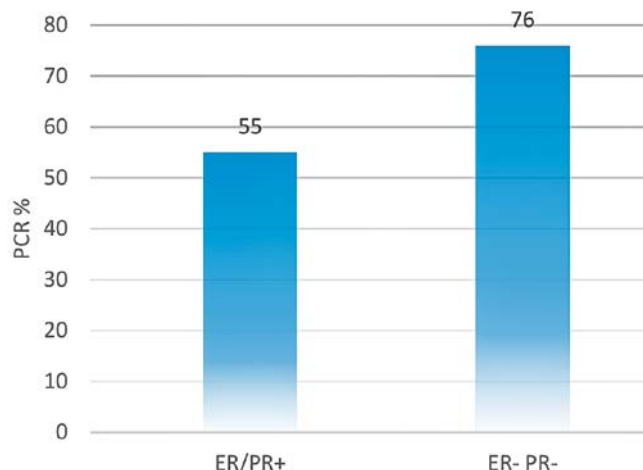


Рисунок 4. Частота pCR в зависимости от статуса гормональных рецепторов.

регрессий в подгруппе HER2 ИГХ 3+ в сравнении с 2+ и положительным FISH-исследованием (62 против 57,6%; ОШ = 1,08; ДИ: 0,92–1,27; $p = 0,35$). Кроме того, в ходе работы было обнаружено, что значимым предиктором полного патоморфологического ответа является высокий индекс пролиферации Ki-67. Так, при Ki-67 выше 50 % частота pCR достигла 71 %, тогда как при Ki-67 ≤ 50 % – только 58 % (ОШ = 1,4; ДИ: 1,01–1,98; $p = 0,05$) (рис. 5).

Кроме того, в подгрупповом анализе для нелюминальных HER2+опухолей вероятность достижения pCR достоверно уменьшалась при увеличении распространенности процесса: так, при первично-резектабельном ER– PR– HER2+РМЖ pCR был зарегистрирован в 85,3 против 66,6 % при местнораспространенных нерезектабельных стадиях (ОШ = 0,66; ДИ: 0,46–0,94; $p = 0,05$), при отсутствии исходного поражения лимфатических узлов (cN_0) частота pCR составила 87 против 68,9 % при cN_{1-3} (ОШ = 0,73; ДИ: 0,55–0,96; $p = 0,05$) (рис. 6).

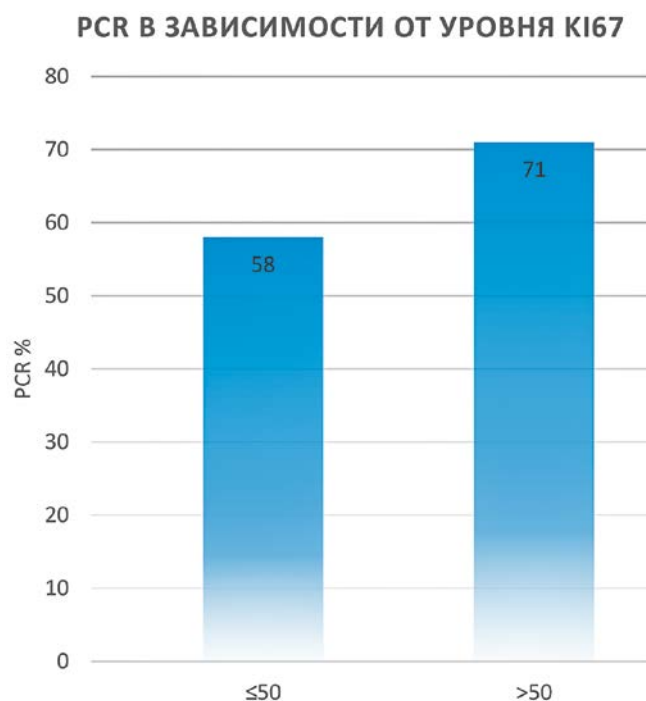


Рисунок 5. Частота pCR в зависимости от уровня Ki-67.

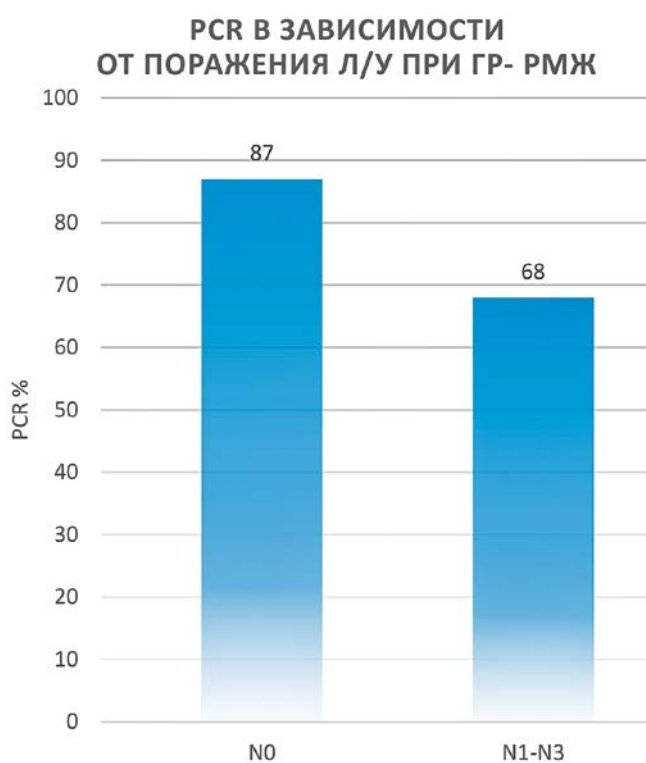


Рисунок 6. Патоморфологический ответ в зависимости от исходного статуса N при нелюминальном HER2+-РМЖ.

В подгруппе люминальных опухолей не было выявлено достоверных различий в частоте достижения pCR в зависимости от исходной резектабельности/нерезектабельности процесса (54,3 и 57,8%; ОШ = 1,08; ДИ: 0,75–1,57; $p = 0,74$).

Наиболее частыми нежелательными явлениями I–II степени были: диарея (57%), слабость (32%), повышение

АЛТ/АСТ (11%), кожная сыпь (31%), стоматит (23%), анемия (26%), тромбоцитопения (10%). Среди нежелательных явлений III–IV степени: фебрильная нейтропения (4%), диарея (7%), анемия (5%).

Обсуждение

В нашем исследовании частота достижения pCR ($urT_{0/ис}urN_0$) составила 63% в общей группе больных. Факторами, предрасполагающими к достижению полных патоморфологических регрессий, стали отсутствие экспрессии гормональных рецепторов (ОШ = 1,72; ДИ: 1,17–2,54; $p = 0,01$) и высокий (более 50%) уровень Ki-67 (ОШ = 1,4; ДИ: 1,01–1,98; $p = 0,05$). При сравнении данных, полученных в нашем исследовании, с данными крупного исследования II фазы TRYPHAENA [1, 2] обращает на себя внимание несколько более высокая (63%) частота pCR, достигнутая на нашей популяции больных. Так, в исследовании TRYPHAENA в аналогичном рукаве (шесть циклов неоадъювантной терапии по схеме TCHP) полный патоморфологический ответ (pCR, определенный как $urT_{0/ис}urN_0$), составил только 51,9%. При этом в группе пациентов с отрицательным статусом гормональных рецепторов этот показатель достиг 81,1%, тогда как в нашем исследовании это число было несколько ниже и составило 76,0%. Это различие может быть связано с большей долей больных с местнораспространенным нерезектабельным характером болезни в нашей популяции (49,0%) – нами показано, что в подгруппе с отрицательными гормональными рецепторами частота pCR при первично-резектабельном РМЖ достигла 85,3 против 66,6% при местнораспространенных нерезектабельных стадиях (ОШ = 0,66; ДИ: 0,46–0,94; $p = 0,05$). Проводя не прямое сравнение с данными исследования III фазы TRAIN-2 [3], мы выявили, что частота достижения полных патоморфологических регрессий в молочной железе и лимфатических узлах ($urT_{0/ис}urN_0$) при использовании безантрациклинового режима лечения в исследовании TRAIN-2 [3] составляет 68%, что несколько превышает достигнутый в нашей когорте уровень 63%. Такая же зависимость прослеживается в отношении достижения pCR при нелюминальных опухолях: 84 против 76%. Это может быть связано со значительно большим числом курсов химио- и анти-HER2 – терапии, проведенных в TRAIN-2, где в безантрациклиновом рукаве пациенты получали девять курсов лечения по схеме «паклитаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб» (по сравнению со стандартными шестью циклами, использованными в нашем исследовании). Также стоит упомянуть об исследовании III фазы KRISTINE [7], в котором 221 пациент получил шесть курсов неоадъювантной терапии в режиме TCHP, из них 123 (55,7%) пациента достигли pCR в молочной железе и лимфатических узлах ($urT_{0/ис}urN_0$). Полный ответ был зафиксирован у 71% пациентов с гормон-негативными опухолями и только у 46% пациентов с гормон-позитивными опухолями, что подтверждает наблюдаемый в нашем исследовании более высокий процент pCR при нелюминальном подтипе.

При сопоставлении профиля токсичности в исследовании KRISTINE наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения в 25%, диарея – 15%, фебрильная нейтропения – 15%, которые в нашем исследовании

довании регистрировались значительно реже – фебрильная нейтропения – 4 %, диарея – 7 %. Профиль токсичности режима ТСНР в исследовании TRYPHAENA демонстрирует 46 % нейтропении III–IV степени, 17 % фебрильной нейтропении, 17 % анемии III–IV степени, 12 % тромбоцитопении III–IV степени, 12 % диареи III–IV степени. Низкая частота фебрильных нейтропений и диареи в нашем исследовании связана с рутинным использованием в качестве первичной профилактики колониестимулирующих препаратов.

Таким образом, мы оценили эффективность неоадьювантной химиотаргетной терапии по схеме ТСНР в лечении больных HER2-позитивным РМЖ II–III стадии в зависимости от различных клинико-морфологических факторов. Режим бТСНР широко используется во всем мире в реальной клинической практике, и полученные нами данные наглядно продемонстрировали эффективность и переносимость данной комбинации в российской популяции больных. Отдельно стоит обратить внимание на необходимость профилактического применения Г-КСФ начиная с первого курса терапии, что позволяет значительно снизить риск развития жизнеугрожающих гематологических осложнений, с одной стороны, и снизить частоту развития мукозитов, включая диарею III–IV степени – с другой.

Схема ТСНР демонстрирует высокий показатель эффективности, выраженный через процент полных патоморфологических регрессий, который коррелирует с индексом пролиферации и отсутствием экспрессии гормональных рецепторов, и соотносится с данными, представленными в крупных международных исследованиях. Дальнейшее наблюдение за пациентами позволит оценить отдаленные результаты неоадьювантной терапии HER2-позитивного РМЖ при применении режима ТСНР в нашей популяции.

Список литературы / References

1. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, 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 randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013; 24: 2278–84.
2. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, 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.

Сведения об авторах

Миннибаева Аделя Руслановна, аспирант отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: adel2106@mail.ru. ORCID: 0009-0008-3876-4117

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением химиотерапии № 1¹, проф. кафедры онкологии и радиотерапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Жуликов Ярослав Андреевич, врач отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439x

Хорошилов Максим Викторович, врач отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: maximkhoroshilov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии 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: Артамонова Елена Владимировна. E-mail: artamonovae@mail.ru

Для цитирования: Миннибаева А.Р., Артамонова Е.В., Жуликов Я.А., Хорошилов М.В., Коваленко Е.И. Режим ТСНР в неоадьювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2023; (36): 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-24-29>

3. Van Ramshorst M.S., van der Voort A., van Werkhoven E.D. 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. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (12): 1630–40. DOI: 10.1016/S1473-2045(18)30570-9.
4. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Luch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 640–7.
5. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, 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; 13: 25–32.
6. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, 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 multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 791–800.
7. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, 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; 19: 115–126.
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1194–220.
9. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021; 39: 685–93.
10. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4414–22.
11. Cortazar P, Geyer CE Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 1441–6.
12. Sheri A. Residual proliferative cancer burden to predict longterm outcome following neoadjuvant chemotherapy. A. Sheri, I.E. Smith, S.R. Johnston. *Ann Oncol*. 2015. 26. P. 75–80.
13. Клинические рекомендации АОР «Рак молочной железы» под руководством Каприна А.Д. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 197: 1–37. DOI: 10.1007/s10549-022-06759-1. Clinical recommendations of the AOR 'Breast Cancer' under the leadership of Kaprina A. D. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 197: 1–37. DOI: 10.1007/s10549-022-06759-1.
14. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu P.H., Diéras V., Dalenc F., et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20446 metastatic breast cancer patients in the 2008–2017 ESMO cohort. *ESMO Open*. 2021 Jun; 6 (3): 100114. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100114.
15. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, 2022. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). М.: Moscow Research Institute of Oncology n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, 2022.
16. Bevers T.B., Niell B.L., Baker J.L., Bennett D.L., Bonaccio E., Camp M.S., et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 1.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2023; 21 (9), 900–909.
17. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rubio I.T., et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30 (8), 1194–1220.
18. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г., Кислов Н.В., Королева И.А., Пароконная А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO No 3s2, 2022 (том 12). 155–197. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197. Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhukova L.G., Kislov N.V., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO No. 3s2, 2022 (Vol. 12). 155–197. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197.

Статья поступила / Received 08.12.23
Получена после рецензирования / Revised 12.12.23
Принята в печать / Accepted 12.12.23

About authors

Minnibaeva Adel R., graduate student of Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: adel2106@mail.ru. ORCID: 0009-0008-3876-4117

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 1¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Zhulikov Yaroslav A., physician of Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439x

Khoroshilov Maxim V., physician of Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: maximkhoroshilov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

¹National Medical Research Centre of Oncology 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. Vladimirsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Artamonova Elena V. E-mail: artamonovae@mail.ru

For citation: Minnibaeva A.R., Artamonova E.V., Zhulikov Ya.A., Khoroshilov M.V., Kovalenko E.I. Neoadjuvant docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab (TCHP) in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer. *Medical alphabet*. 2023; (36): 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-24-29>