

Современные подходы к неoadъювантной лекарственной терапии первично операбельного HER2-положительного рака молочной железы

М. С. Рубан, Л. В. Болотина, Ю. Б. Карагодина

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы в настоящее время занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире. Примерно у 15–20% больных РМЖ наблюдается гиперэкспрессия и/или амплификация рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2), что обуславливает агрессивное поведение опухоли и сопряжено с плохим прогнозом. Направленные на HER2 таргетные препараты значительно улучшили прогноз пациентов с HER2-положительным раком молочной железы. Начиная с самых ранних стадий (T2 и/или N+) пациентам необходимо проведение неoadъювантной лекарственной терапии, которая позволяет непосредственно оценить эффективность лечения, повышает шансы выполнения органосохраняющей операции, а также помогает адаптировать постнеoadъювантную терапию. Схемы химиотерапии на основе антрациклинов исторически были первым вариантом лечения HER2-положительного РМЖ, поскольку статус HER2 является предиктором эффективности антрациклинов. Однако разработка новых агентов и, как результат, появление новых комбинаций с несколькими анти-HER2-агентами предоставили возможность изучения безантрациклиновых схем, направленных на уменьшение нежелательных явлений и улучшение качества жизни пациентов. Результаты исследования BCIRG-006 по изучению адъювантного применения таких режимов и, позднее, неoadъювантного назначения в протоколе TRAIN-2 ознаменовали поворотный момент в использовании безантрациклиновых схем. Одним из важных открытых вопросов является целесообразность добавления карбоплатина, так как прямые сравнения неантрациклиновых комбинаций с карбоплатином или без него отсутствуют. В настоящее время имеются убедительные доказательства влияния достижения полного патоморфологического ответа (pCR) после неoadъювантного этапа лечения на долгосрочные онкологические результаты. Крайне перспективными являются разработка и валидизация возможных биомаркеров, прогнозирующих достижение pCR.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, HER2-положительный, трастузумаб, пертузумаб, полный патоморфологический ответ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current approaches to neoadjuvant drug therapy for primary operable HER2-positive breast cancer

M. S. Ruban, L. V. Bolotina, Y. B. Karagodina

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Breast cancer currently occupies the first place in the structure of cancer morbidity in the female population worldwide. Approximately 15–20% of breast cancer patients have overexpression and/or amplification of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2), which causes aggressive biological behavior of the tumor and is associated with poor prognosis. Anti-HER2 therapies have significantly improved the prognosis of patients with HER2-positive breast cancer. Starting from the earliest stages (T2 and/or N+), patients should be treated with neoadjuvant drug therapy, which allows direct assessment of treatment efficacy, increases the chances of organ-preserving surgery, and helps to tailor postneoadjuvant therapy. Anthracycline-based chemotherapy regimens have historically been the first treatment option for HER2-positive breast cancer, as HER2 status is a predictor of anthracycline efficacy. However, the development of new agents and the resulting emergence of novel combinations with multiple anti-HER2 agents have provided an opportunity to explore anthracycline-free regimens aimed at reducing adverse events and improving patient quality of life. The results of the BCIRG-006 trial investigating the adjuvant use of such regimens and, later, neoadjuvant assignment in the TRAIN-2 protocol marked a turning point in the use of non-anthracycline regimens. One important open question is the appropriateness of adding carboplatin, as direct comparisons of non-anthracycline combinations with or without carboplatin are lacking. There is now strong evidence of the impact of achieving a complete pathomorphological response (pCR) after the neoadjuvant phase of treatment on long-term oncologic outcomes. The development and validation of possible biomarkers that predict achievement of pCR is extremely promising.

KEY WORDS: breast cancer, HER2-positive, trastuzumab, pertuzumab, pathologic complete response.

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

Введение

Согласно данным статистики рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин во всем мире [1]. Подходы к лечению данного заболевания претерпели значительные изменения за последние 50 лет [2]. Выявление ядерного рецептора эстрогена (РЭ) и разграничение РЭ-

положительных и РЭ-негативных карцином молочной железы в 1970-х годах американским ученым Элвудом Дженсенсом стало важной вехой и началом формирования биологического подхода к созданию терапевтических стратегий терапии опухолей в онкологии, на основе которого возникла и по сей день активно применяемая гормональная терапия [3].

Это развитие продолжилось в 1980-х и 1990-х годах, когда был описан другой важный клеточный фактор – человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), что привело к разработке таргетной терапии на основе антител, инициаторами которой стали немецкий биохимик Аксель Ульрих и американский онколог Деннис Слэмон [4]. Установлено, что HER2 принадлежит к семейству трансмембранных тирозинкиназ, кодирующий протоонкоген которого расположен на длинном плече 17 хромосомы [5]. Связывание лиганда возможно только после образования рецептором гетеродимеров с другими HER-рецепторами, и этот процесс регулируется аутофосфорилированием тирозинкиназы HER2 [6]. Сверхэкспрессия данного рецептора, обусловленная увеличением скорости образования гетеродимеров и снижением эндоцитоза, приводит к активации нижележащего пути Ras-MAPK, что способствует усилению процессов клеточного роста и ингибированию проапоптотических факторов в опухолевой клетке, делая ее более биологически агрессивной [3]. Амплификация гена HER2, впервые описанная в клетках РМЖ в 1985 году, ведет к увеличению плотности рецептора на клеточной мембране и, как следствие, усилению сигнального каскада [7]. До начала эры таргетной терапии HER2-позитивный подтип рака молочной железы считался крайне агрессивным и плохо поддавался стандартной химиотерапии. С появлением трастузумаба, первого гуманизированного анти-HER2 моноклонального антитела, произошла настоящая революция в лечении этого заболевания [8]. По мере совершенствования понимания биологии опухоли и роли HER2-зависимого сигнального пути в активности клетки были разработаны различные классы лекарственных препаратов, направленные на данный рецептор, включая другие моноклональные антитела, конъюгаты антитело-лекарственное средство и ингибиторы тирозинкиназ [9,10].

В настоящее время согласно актуальным отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям у пациенток с HER2-позитивным РМЖ, начиная уже с самых ранних стадий (T2 и/или N+), предпочтительно проведение неoadъювантной лекарственной терапии (НАТ) [11]. Подобный подход имеет целый ряд преимуществ: назначение НАТ позволяет в режиме реального времени оценить эффективность лечения, способствует редукции объема хирургического вмешательства и повышает шансы проведения органосохраняющей операции, а также помогает адаптировать постнеoadъювантную терапию [12].

В данной статье мы представляем краткий обзор современных стратегий в отношении неoadъювантной лекарственной терапии первично операбельного HER2-позитивного рака молочной железы.

Таргетная терапия

Трастузумаб представляет собой моноклональное антитело к трансмембранному рецептору HER2, которое связывается с внеклеточным доменом этого рецептора и предотвращает лиганд-независимую HER2-опосредованную активацию сигнального пути [13]. Впервые в 1999 году Baselga и соавт. были представлены результаты иссле-

дования II фазы, демонстрирующие эффективность применения данного препарата в лечении пациенток с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы [14]. В последующем это было подтверждено Slamon и соавт. в ходе крупного рандомизированного исследования III фазы [15]. После первого успешного применения трастузумаба у больных с распространенным HER2-позитивным РМЖ быстро начались клинические испытания препарата в неoadъювантных, а далее адъювантных условиях. В одном из первых рандомизированных исследований эффективности трастузумаба в комбинации с неoadъювантной химиотерапией (НАХТ) на основе антрациклинов и таксанов Buzdar и соавт. сообщили о частоте полного патоморфологического регресса (pCR) в 66% против 25% в группе только химиотерапии (ХТ) [16]. В рандомизированном исследовании III фазы NOAH с участием 235 пациенток с HER2-позитивным местно-распространенным или воспалительным раком молочной железы было продемонстрировано, что добавление трастузумаба к НАХТ с последующей операцией и продолжением введения таргетного агента до года значительно увеличило pCR и показатель бессобытийной выживаемости по сравнению с одной ХТ [17]. Многоцентровое рандомизированное исследование ACOSOG-Z1041 показало сходную частоту pCR у пациенток, получавших предоперационную терапию трастузумабом в сочетании с химиотерапией на основе таксанов и антрациклинов, по сравнению с последовательным подходом, включавшим ХТ на основе антрациклинов, с последующим назначением трастузумаба и паклитаксела [18]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях GeparQuattro и NSABP B-41 [19,20].

Пертузумаб представляет собой моноклональное антитело, связывающее внеклеточный домен II белка HER2, что приводит к предотвращению лиганд-зависимой димеризации HER2-HER3 [21]. В 2004 году Nahta и соавт. сообщили о синергичном взаимодействии трастузумаба и пертузумаба в клеточных линиях HER2-позитивного рака молочной железы. Данная комбинация приводила к индукции запрограммированной гибели клеток [22]. В результате возникла новая парадигма, в которой использование двух разных антител, нацеленных на один и тот же белок – HER2, стало инновационным подходом в лечении больных РМЖ. Первые клинические испытания трастузумаба и пертузумаба (НР) продемонстрировали безопасность и эффективность этой новой комбинации у пациенток с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания, несмотря на предшествующую терапию трастузумабом [23]. Полученные результаты привели к инициации протокола CLEOPATRA, рандомизированного исследования III фазы, в котором комбинация доцетаксел+трастузумаб+пертузумаб (ТНР) была признана в качестве предпочтительной терапии первой линии при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы [24]. Два рандомизированных исследования II фазы, NeoSphere и TRYPHAENA, представили убедительные доказательства существенного улучшения частоты pCR при добавлении пертузумаба к химиотерапии и трастузумабу в неoadъювантном режиме. В протоколе NeoSphere 417 пациенток

Таблица 1
Основные исследования, посвященные неоадьювантной лекарственной терапии HER2-позитивного РМЖ

Исследование	Фаза	Схема НАТ	Показатели выживаемости	Число пациентов	pCR, %
NeoSphere	II	TH	5-летняя БРВ, 81 %	107	29
		THP	5-летняя БРВ, 84 %	107	46
		TP	5-летняя БРВ, 75 %	96	24
		HP	5-летняя БРВ, 80 %	107	17
TRYPHAENA	II	FECHP → THP	3-летняя ОВ, 94 %	73	62
		FEC → THP	3-летняя ОВ, 94 %	75	57
		TCHP	3-летняя ОВ, 93 %	77	66
TRAIN-2	III	FEC × 3 → wTCHP × 6	3-летняя ОВ, 98 %	211	67
		wTCHP × 9	3-летняя ОВ, 98 %	206	68
BERENICE	II	ddAC → wTHP	5-летняя ОВ, 96 %	199	62
		FEC → THP	5-летняя ОВ, 94 %	201	61
GeparSepto	III	wT + HP → EC + HP	4-летняя ОВ, 87,2 %	199	54
		NabTHP → EC + HP	4-летняя ОВ, 89,7 %	197	62
ADAPT HER2+/HR-	II	HP	5-летняя ОВ, 94 %	92	34
		THP	5-летняя ОВ, 98 %	42	90
DAPHNe	I	THP	1-летняя БРВ, 100 %	97	57
KRISTINE	III	TCHP	3-летняя БРВ, 85 %	219	56
		T-DM1 + P	3-летняя БРВ, 94 %	223	44

Сокращения: TH – доцетаксел, трастузумаб; THP – доцетаксел/паклитаксел, трастузумаб, пертузумаб; TP – доцетаксел, пертузумаб; HP – трастузумаб, пертузумаб; FECHP – 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид, трастузумаб, пертузумаб; FEC – 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид; TCHP – доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб; wT – еженедельное введение паклитаксела; ddAC – дозоуплотненный режим доксорубицина, циклофосфамида; EC – эпирубицин, циклофосфамид; NabTHP – наб-паклитаксел, трастузумаб, пертузумаб; T-DM1 – трастузумаб эмтанзин; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; pCR – частота полного патоморфологического регресса опухоли.

с HER2-положительным раком молочной железы были рандомизированы на четыре группы лечения: доцетаксел и трастузумаб, THP, HP, доцетаксел и пертузумаб. Группа THP продемонстрировала самую высокую частоту pCR – 46 % после 12 недель лечения. Все пациентки после операции получали химиотерапию на основе антрациклинов [25]. В исследовании TRYPHAENA 225 пациенток с ранним HER2-положительным раком молочной железы были случайным образом распределены по следующим группам неоадьювантной терапии: 1 группа – 3 курса режима фторурацил+эпирубицин+циклофосфамид (FEC) + HP с последующим THP в объеме 3 курсов, 2 группа – 3 курса FEC с последующими 3 курсами THP, 3 группа – 4-компонентная комбинация доцетаксел+карбоплатин+HP (TCHP) – 6 курсов. Исследование показало, что комбинация HP и ХТ хорошо переносилась пациентами с низкой частотой развития симптоматической систолической дисфункции левого желудочка. Эффективность всех схем была обнадеживающей (pCR 57%-66%), особенно у пациентов, прошедших шесть циклов безантрациклиновой схемы TCHP, где показатель pCR достиг 66 % [26].

Благодаря результатам данных исследований двойная HER2-блокада трастузумабом и пертузумабом в сочетании со стандартной химиотерапией стала стандартом неоадьювантного лечения HER2-положительного рака молочной железы [27].

Химиотерапия

Как антрациклиновые, так и неантрациклиновые схемы химиотерапии хорошо зарекомендовали себя в качестве неоадьювантного лечения HER2-положительного рака молочной железы [28]. Исследования TRYPHAENA и BERENICE продемонстрировали кардиологическую безопасность как

дозоуплотненных, так и стандартных антрациклин-содержащих режимов в комбинации с трастузумабом и пертузумабом [26, 29]. В протоколе TRAIN-2 сообщалось о высоких показателях pCR после неоадьювантной химиотерапии с антрациклинами или без них в сочетании с двойной HER2 блокадой. Никаких значимых различий в показателях полного патоморфологического ответа, бессобытийной и общей выживаемости не наблюдалось [30]. Тем не менее, в последние годы применение антрациклинов при раннем HER2-позитивном раке молочной железы несколько ограничено из-за опасений в отношении потенциальной долгосрочной кардиотоксичности. Несмотря на очевидную эффективность комбинации трастузумаба и пертузумаба при ранних стадиях HER2-позитивного рака молочной железы, остаются вопросы относительно оптимальной схемы химиотерапии (табл. 1) [27]. Вопросы выбора таксанов, а также необходимости добавления карбоплатина требуют тщательного рассмотрения при разработке оптимальной терапевтической стратегии.

Таксаны

Исследование E 1199 продемонстрировало равную эффективность 12 еженедельных введений паклитаксела и 4 курсов доцетаксела каждые 3 недели у пациенток с ранней стадией рака молочной железы в качестве адьювантной химиотерапии. Это исследование не было специфичным в отношении HER2 биологического типа РМЖ, но оно подтверждает эффективность обоих таксанов в адьювантных условиях [31, 32]. Хотя доцетаксел был препаратом, использованным в исследованиях NeoSphere и TRYPHAENA, несколько клинических испытаний изучили безопасность и эффективность еженедельного введения паклитаксела на этапе предоперационного лечения HER2-положительного раннего рака молочной железы. Как было показано на примере доцетаксела, добавление трастузумаба или трастузумаба в комбинации с пертузумабом к еженедельным инфузиям паклитаксела значительно увеличивало частоту достижения pCR [27]. Lopresti и соавт.

оценили роль еженедельной терапии паклитакселом, карбоплатином и трастузумабом в комбинации с пертузумабом. Через 12 недель пациенты с клиническим ответом на терапию продолжали получать данную схему еще 6 недель, в то время как не ответившим назначали доксорубицин с циклофосфамидом (АС). В этом протоколе частота pCR составила 77%. Только два пациента перешли на режим АС из-за отсутствия клинического ответа, из них один после добавления антрациклинов достиг pCR [33]. В исследовании DAPHNe изучали эффективность неоадьювантной терапии паклитакселом в еженедельном режиме в комбинации с трастузумабом и пертузумабом, вводимыми 1 раз в 3 недели в течение 12 недель у больных с первично операбельным HER2-позитивным РМЖ. Более половины пациенток (56,7%) достигли pCR, и за короткий период наблюдения не было отмечено ни одного рецидива болезни [34].

Таким образом, можно утверждать, что доцетаксел и паклитаксел являются равно эффективными цитостатиками для больных с HER2-позитивным ранним раком молочной железы в качестве НАХТ. Выбор препарата, по-видимому, не столь принципиален в условиях комбинации с НР и должен основываться на предпочтениях врача и пациента, а также спектре возможных токсических реакций [31]. По данным исследования GeparSepto, наб-паклитаксел столь же эффективен, как и еженедельный режим паклитаксела, и его обычно назначают больным, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности на паклитаксел или имеются противопоказания к применению глюкокортикостероидов [35].

Роль карбоплатина

В 2004 году была опубликована работа Pegram и соавт., продемонстрировавшая синергичное взаимодействие карбоплатина и трастузумаба на доклинических моделях HER2-позитивного РМЖ [36]. Эти данные, а также исследования II фазы, показавшие, что комбинация доцетаксела, карбоплатина и трастузумаба (ТСН) безопасна при метастатическом РМЖ, послужили основанием для проведения исследования BCIRG-006 с целью определения эффективности и безопасности указанного режима в качестве адьювантной терапии [37]. В этом протоколе с участием 3222 пациенток HER2-положительным первично операбельным раком молочной железы, сравнивалась эффективность режимов доксорубицин+циклофосфамид с последующим доцетакселом ± трастузумаб и безантрациклиновая схема ТСН. Трастузумаб назначался в течение 1 года. Статистически значимого преимущества в отношении безрецидивной и общей выживаемости между группами отмечено не было. Однако частота развития кардиотоксичности была ниже у пациентов, получавших ТСН. Так было зафиксировано 4 случая развития застойной сердечной недостаточности 3–4 степени против 21 случая в группе с антрациклинами ($P = 0,0005$). Исследование BCIRG-006 оказало большое влияние на клиническую практику, что привело к широкому применению схемы доцетаксел+карбоплатин+трастузумаб в адьювантном режиме [38]. Однако новое исследование BCIRG-007, в котором

пациентки с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы были рандомизированы на терапию ТН или ТСН, не показало увеличения частоты ответов или выживаемости без прогрессирования в результате добавления карбоплатина [39].

В настоящее время современные исследования не подтвердили преимущество включения карбоплатина в схемы неоадьювантной или адьювантной терапии с трастузумабом и пертузумабом в комбинации с таксанами [27]. Также следует отметить, что основное регистрационное исследование FDA для пертузумаба в неоадьювантной терапии, NeoSphere, не изучало ни один режим с включением карбоплатина. Экспериментальная группа в NeoSphere получала ТНР [25]. Лишь в исследовании TRYPHAENA группе пациентов назначалась комбинация ТСНР, что привело к более высокой частоте pCR по сравнению с историческими данными. Однако TRYPHAENA было небольшим исследованием II фазы, основной целью которого являлась оценка кардиологической безопасности двойной таргетной блокады НР в сочетании с различными схемами химиотерапии. В исследовании не было возможности оценить роль карбоплатина в дополнение к терапии ТНР в неоадьювантных условиях [26]. Согласно крупному мета-анализу, проведенному Villacampa и соавт., схема ТСНР ассоциировалась с численно более высокой частотой pCR (OR = 1,45; 95% ДИ 0,73–2,88) независимо от экспрессии гормональных рецепторов. Тенденция к улучшению бессобытийной выживаемости также наблюдалась при использовании ТСНР (OR = 0,72; 95% ДИ 0,22–2,35), но ценой более высокого риска развития тромбоцитопении степени ≥ 3 (12,9% при ТСНР против 0% при ТНР) [40].

Таким образом, с учетом имеющихся данных в настоящее время роль карбоплатина при HER2-позитивном раннем РМЖ остается спорной.

Биомаркеры для прогнозирования достижения pCR

Полный патоморфологический регресс определяется как отсутствие остаточного инвазивного рака в полностью резецированном образце опухоли молочной железы и всех исследованных регионарных лимфатических узлах после завершения неоадьювантной лекарственной терапии (ypT0/Tis ypN0) [28]. Как показал объединенный анализ CTNeoBC достижение pCR коррелирует с благоприятными исходами лечения, особенно при HER2-положительном, негативном по гормональным рецепторам раке молочной железы. Этот мета-анализ, проведенный FDA, включал 11955 пациенток из 12 исследований неоадьювантной терапии с минимальным сроком последующего наблюдения в течение 3 лет. Основной целью была оценка показателя достижения полного патоморфологического регресса как суррогатной конечной точки в отношении улучшения долгосрочных исходов при РМЖ. Во всех подгруппах pCR ассоциировался с улучшением бессобытийной (OR 0,48; 95% ДИ 0,43–0,54) и общей выживаемости (OR 0,36; 95% ДИ 0,31–0,42). Три исследования включали пациенток с HER2-положительным раком молочной железы: NOAH,

TECHNO и GeparQuattro [12]. Впоследствии еще несколько мета-анализов подтвердили ценность pCR как информативного суррогатного маркера увеличения выживаемости при HER2-позитивном раке молочной железы [41,42].

Одной из крайне важных задач для дальнейшей индивидуализации неоадьювантной терапии при HER2-положительном раке молочной железы является разработка надежного биомаркера для прогнозирования возможности достижения полного патоморфологического регресса. Это позволит корректировать НАТ, выявляя больных с повышенной вероятностью достижения pCR на основании благоприятных прогностических биомаркеров, а также определять пациентов с исключительным ответом на неоадьювантную терапию, которые могут быть кандидатами на отказ от операции. На сегодняшний день ни один биомаркер не валидирован, и согласно современным рекомендациям, их не следует использовать для мониторинга за пациентами, получающими неоадьювантное лечение [43]. Продолжаются дальнейшие исследования по разработке и идентификации потенциальных биомаркеров.

В некоторых работах было продемонстрировано, что HER2-обогащенный подтип, при котором отсутствует экспрессия гормональных рецепторов, связан с высокой частотой достижения pCR после неоадьювантной терапии [44]. Ретроспективный анализ исследований NOAH, NeoALTTO, CALGB 40601 и CHER-LOB показал, что данный подтип РМЖ имеет более высокую вероятность pCR при НАХТ в сочетании с анти-HER2 антителами по сравнению с другими [45–48]. Объединенный анализ исследований PAMELA и TBCRC 006/023 также позволил выявить, что сочетание HER2-обогащенного подтипа и уровня мРНК ERBB2 обладает большей чувствительностью, чем каждая переменная в отдельности, в прогнозировании pCR при проведении химиотерапии [49]. Однако исследование уровня мРНК ERBB2 не вошло в клиническую практику за счет сложности и дороговизны исследования.

В нескольких испытаниях изучались опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs) как еще один потенциальный биомаркер для прогнозирования достижения pCR после неоадьювантной терапии при HER2-положительном раке молочной железы. В одном из мета-анализов сообщалось, что независимо от применяемых анти-HER2 агентов и цитостатиков, более высокие исходные показатели TILs ассоциировались с повышенной вероятностью достижения полного патоморфологического ответа [50]. В протоколе PAMELA изучалась связь между TILs и pCR у пациенток, получавших лечение трастузумабом и лапатинибом. В этом протоколе было установлено, что наличие TILs в процессе лечения HER2-положительного рака молочной железы, измеренное на 15-й день лечения, достоверно ассоциируется с pCR [51]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы утвердить TILs в качестве точного биомаркера, прежде чем его можно будет рассматривать для использования в клинической практике.

Объединенный анализ пяти проспективных исследований показал, что наличие мутации в гене PIK3CA у больных люминальным HER2-положительным РМЖ значительно снижает частоту pCR [52]. Однако противоположные

результаты были получены в исследовании NeoSphere. Так, анализ биомаркеров продемонстрировал менее выраженное снижение частоты полного патоморфологического ответа у пациенток с мутациями PIK3CA [53].

Биомаркеры крови, такие как циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) и циркулирующая опухолевая ДНК (цОДНК), также изучались как потенциальные предикторы pCR. В одном мета-анализе сообщалось, что обнаружение ЦОК до начала неоадьювантной терапии при раке молочной железы ассоциируется с несколько более низкой частотой pCR, однако для подтверждения этого факта необходимы дополнительные данные [54]. В поданализе исследования NeoALTTO обнаружение цОДНК до начала неоадьювантной анти-HER2 терапии коррелировало со снижением частоты достижения полного патоморфологического ответа [55]. Обнаружение циркулирующей опухолевой ДНК после завершения неоадьювантной терапии также было связано с остаточной болезнью [56].

Выводы

1. Двойная HER2 блокада в сочетании с химиотерапией в настоящее время является «золотым стандартом» неоадьювантной лекарственной терапии у пациенток с первично операбельным HER2-позитивным раком молочной железы, начиная со IIa стадии.
2. Использование безантрациклиновых режимов НАХТ в сочетании с двойной таргетной блокадой предпочтительно с учётом равных непосредственных и отдаленных онкологических результатов, но более низкой кардиотоксичности.
3. Сочетание доцетаксела и карбоплатина с двойной HER2 блокадой (ТСНР) согласно актуальным клиническим рекомендациям по лечению РМЖ является предпочтительным режимом НАХТ, однако накапливается все больше данных о том, что использование еженедельного введения паклитаксела в комбинации с НР является приемлемой альтернативой с точки зрения безопасности и эффективности.
4. Разработка и валидация надежного биомаркера для прогнозирования достижения pCR необходима для реализации возможных стратегий деэскалации, а также персонализации лечения.

Список литературы / References

1. Sung H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, № 3. P. 209–249.
2. Xu D. et al. A historical controlled study of domestic trastuzumab and pertuzumab in combination with docetaxel for the neoadjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer // *Front Oncol.* 2024. Vol. 14. P. 1281643.
3. Tauber N. et al. HER2-Positive Early Breast Cancer: Time for Ultimate De-Escalation? // *Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2024. Vol. 16, № 6. P. 1121.
4. Williams C.L.H. Michael Shepard, Dennis J. Slamon, and Axel Ullrich honored with the 2019 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award // *J Clin Invest. American Society for Clinical Investigation.* 2019. Vol. 129, № 10. P. 3963–3965.
5. Yarden Y. Biology of HER2 and Its Importance in Breast Cancer // *Oncology.* 2001. Vol. 61, № Suppl. 2. P. 1–13.
6. Yarden Y., Slwkowski M.X. Untangling the ErbB signalling network // *Nat Rev Mol Cell Biol.* Nature Publishing Group, 2001. Vol. 2, № 2. P. 127–137.
7. King C.R., Kraus M.H., Aaronson S.A. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma // *Science.* 1985. Vol. 229, № 4717. P. 974–976.
8. Hurvitz S.A. et al. Current approaches and future directions in the treatment of HER2-positive breast cancer // *Cancer Treat Rev.* 2013. Vol. 39, № 3. P. 219–229.
9. Tolaney S.M. et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial // *Lancet Oncol.* 2023. Vol. 24, № 3. P. 273–285.

10. Swain S.M., Shastry M., Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions // *Nat Rev Drug Discov.* 2023. Vol. 22, № 2. P. 101–126.
11. Globus O. et al. The neoadjuvant systemic treatment of early breast cancer: a narrative review: 0 // *Annals of Breast Surgery.* AME Publishing Company, 2023. Vol. 7, № 0.
12. Cortazar P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *The Lancet. Elsevier.* 2014. Vol. 384, № 9938. P. 164–172.
13. Marczyk V. R. et al. Overall Survival for HER2-Positive Breast Cancer Patients in the HER2-Targeted Era: Evidence From a Population-Based Study // *Clinical Breast Cancer.* Elsevier, 2022. Vol. 22, № 5. P. 418–423.
14. Baselga J. et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer // *Semin Oncol.* 1999. Vol. 26, № 4 Suppl 12. P. 78–83.
15. Slamon D.J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N Engl J Med.* 2001. Vol. 344, № 11. P. 783–792.
16. Buzdar A.U. et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer // *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23, № 16. P. 3676–3685.
17. Gianni L. 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. Vol. 15, № 6. P. 640–647.
18. Buzdar A.U. et al. Disease-Free and Overall Survival Among Patients With Operable HER2-Positive Breast Cancer Treated With Sequential vs Concurrent Chemotherapy: The ACOSOG Z1041 (Alliance) Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2019. Vol. 5, № 1. P. 45–50.
19. Untch M. et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study // *J Clin Oncol.* 2010. Vol. 28, № 12. P. 2024–2031.
20. Rastogi P. et al. Long-term outcomes of dual vs single HER2-directed neoadjuvant therapy in NSABP B-41 // *Breast Cancer Res Treat.* 2023. Vol. 199, № 2. P. 243–252.
21. Nami B., Maadi H., Wang Z. Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer // *Cancers (Basel).* 2018. Vol. 10, № 10. P. 342.
22. Nahla R., Hung M.-C., Esteva F.J. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64, № 7. P. 2343–2346.
23. Gianni L. et al. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer // *J Clin Oncol.* 2010. Vol. 28, № 7. P. 1131–1137.
24. Swain S.M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21, № 4. P. 519–530.
25. Gianni L. 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. Vol. 13, № 1. P. 25–32.
26. Schneeweiss A. 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 (TRYPHAEANA) // *Ann Oncol.* 2013. Vol. 24, № 9. P. 2278–2284.
27. Esteva F.J., Katz E. Tailoring Neoadjuvant Therapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: Recent Advances and Strategies // *JCO Oncol Pract.* Wolters Kluwer, 2024. P. OP.23.00563.
28. Dowling G.P. et al. Review of the status of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer // *Front Oncol.* 2023. Vol. 13. P. 1066007.
29. Swain S.M. et al. 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. Vol. 29, № 3. P. 646–653.
30. van der Voort A. et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial // *JAMA Oncol.* 2021. Vol. 7, № 7. P. 978–984.
31. Sparano J.A. et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer // *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33, № 21. P. 2353–2360.
32. Sparano J.A. et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358, № 16. P. 1663–1671.
33. Lopresti M.L. et al. Neoadjuvant weekly paclitaxel and carboplatin with trastuzumab and pertuzumab in HER2-positive breast cancer: a Brown University Oncology Research Group (BRUOG) study // *Breast Cancer Res Treat.* 2021. Vol. 189, № 1. P. 93–101.
34. Waks A.G. et al. A prospective trial of treatment de-escalation following neoadjuvant paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab in HER2-positive breast cancer // *NPJ Breast Cancer.* 2022. Vol. 8. P. 63.
35. Gianni L. et al. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4, № 3. P. 302–308.
36. Pegram M.D. et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2004. Vol. 96, № 10. P. 739–749.
37. Pegram M.D. et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2004. Vol. 96, № 10. P. 759–769.
38. Slamon D. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // *N Engl J Med.* 2011. Vol. 365, № 14. P. 1273–1283.
39. Valero V. et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens // *J Clin Oncol.* 2011. Vol. 29, № 2. P. 149–156.
40. Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis // *European Journal of Cancer.* Pergamon, 2023. Vol. 190. P. 112885.
41. Broglio K.R. 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. Vol. 2, № 6. P. 751–760.
42. Davey M.G. et al. Pathological complete response as a surrogate to improved survival in human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: systematic review and meta-analysis // *BJS Open.* 2022. Vol. 6, № 3. P. zrac028.
43. Korde L.A. et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline // *J Clin Oncol.* 2021. Vol. 39, № 13. P. 1485–1505.
44. Schettini F. et al. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis // *Cancer Treat Rev.* 2020. Vol. 84. P. 101965.
45. Prat A. et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study // *Clin Cancer Res.* 2014. Vol. 20, № 2. P. 511–521.
46. Fumagalli D. et al. RNA Sequencing to Predict Response to Neoadjuvant Anti-HER2 Therapy: A Secondary Analysis of the NeoALTO Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2017. Vol. 3, № 2. P. 227–234.
47. Carey L.A. et al. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib // *J Clin Oncol.* 2016. Vol. 34, № 6. P. 542–549.
48. Dieci M.V. et al. Integrated evaluation of PAM50 subtypes and immune modulation of pCR in HER2-positive breast cancer patients treated with chemotherapy and HER2-targeted agents in the CherLOB trial // *Ann Oncol.* 2016. Vol. 27, № 10. P. 1867–1873.
49. Prat A. et al. HER2-Enriched Subtype and ERBB2 Expression in HER2-Positive Breast Cancer Treated with Dual HER2 Blockade // *J Natl Cancer Inst.* 2020. Vol. 112, № 1. P. 46–54.
50. Solinas C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Cancer Treat Rev.* 2017. Vol. 57. P. 8–15.
51. Nuciforo P. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in HER2-positive (HER2+) early breast cancer treated with neoadjuvant lapatinib and trastuzumab without chemotherapy in the PAMELA Trial // *Annals of Oncology.* Elsevier, 2017. Vol. 28. P. v46.
52. Loibl S. et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab // *Ann Oncol.* 2016. Vol. 27, № 8. P. 1519–1525.
53. Bianchini G. et al. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer // *Breast Cancer Res.* 2017. Vol. 19, № 1. P. 16.
54. Bidard F.-C. et al. Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients Treated by Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis // *J Natl Cancer Inst.* 2018. Vol. 110, № 6. P. 560–567.
55. Rothé F. et al. Circulating Tumor DNA in HER2-Amplified Breast Cancer: A Translational Research Substudy of the NeoALTO Phase III Trial // *Clin Cancer Res.* 2019. Vol. 25, № 12. P. 3581–3588.
56. McDonald B.R. et al. Personalized circulating tumor DNA analysis to detect residual disease after neoadjuvant therapy in breast cancer // *Sci Transl Med.* 2019. Vol. 11, № 504. P. eaax7392.

Статья поступила / Received 21.06.24
Получена после рецензирования / Revised 21.10.24
Принята в печать / Accepted 04.11.24

Сведения об авторах

Рубан Максим Сергеевич, врач-аспирант отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru.
SPIN-код: 2319-2693. Author ID: 1170985. ORCID: 0000-0002-1016-2009.

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: lbolotina@yandex.ru.
SPIN-код: 2787-5414. AuthorID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Карагодина Юлия Борисовна, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: yuliaborisovnakaragodina@gmail.com.
SPIN-код: 2409-7696. AuthorID: 1170902. ORCID: 0000-0003-3196-1368

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Рубан Максим Сергеевич E-mail: ruban.m.s@yandex.ru

Для цитирования: Рубан М. С., Болотина Л. В., Карагодина Ю. Б. Современные подходы к неoadъювантной лекарственной терапии первично операбельного HER2-положительного рака молочной железы. Медицинский алфавит. 2024; (32): 40–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-40-45>

About authors

Ruban Maxim S., physician-postgraduate student at Dept of Chemotherapy, Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru.
SPIN- code: 2319-2693. Author ID: 1170985. ORCID: 0000-0002-1016-2009.

Bolotina Larisa V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy, Systemic Treatment of Solid Tumors Department. E-mail: lbolotina@yandex.ru.
SPIN- code: 2787-5414. AuthorID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Karagodina Yulia B., researcher of Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: yuliaborisovnakaragodina@gmail.com SPIN-code: 2409-7696.
AuthorID: 1170902. ORCID: 0000-0003-3196-1368

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Ruban Maxim S. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru

For citation: Ruban M. S., Bolotina L. V., Karagodina Y. B. Current approaches to neoadjuvant drug therapy for primary operable HER2-positive breast cancer. Medical alphabet. 2024; (32): 40–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-40-45>

