

Динамика выбора адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: третий последовательный анализ предпочтений врачей в Российской Федерации

Е. В. Артамонова^{1,2,3}, Е. В. Лубенникова¹

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

² Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

³ Кафедра онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Неоадъювантная химиотаргетная терапия (НАХТТ) HER2-положительного рака молочной железы с включением двух моноклональных антител (трастузумаба и пертузумаба) позволяет добиться максимальной частоты полных патоморфологических регрессий (pCR), что значительно улучшает прогноз и отдаленные результаты лечения. По нашим данным, даже в популяции пациенток, «обогащенной» местнораспространенными неоперабельными опухолями (T4 или N2–3), применение режима TCHP обеспечивает более 60% pCR. По данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) 3 фазы KATHERINE в случае обнаружения резидуальной опухоли любого размера (RCB I, II и III) проведение постнеоадъювантной терапии трастузумабом эмтанзином (T-DM1) достоверно улучшает выживаемость. Однако в РФ показанием для назначения адъювантной терапии (АТ) T-DM1 является только RCB II и III, в то время как при RCB I (минимальная остаточная опухоль) рекомендовано проведение АТ трастузумабом, входящим в схему НАХТТ. Для оценки реальной клинической практики в Российской Федерации и выявления динамики предпочтений врачей в назначении адъювантной таргетной терапии было проведено уже третье последовательное (2021 г., 2023 г. и 2025 г.) исследование-опрос «Терапия HER2-положительного рака молочной железы», включающее в том числе вопросы, посвященные постнеоадъювантному этапу. В опросе приняли участие 50 специалистов-онкологов из 6 регионов страны (Центр, Северо-Запад, Сибирь/Дальний Восток, Юг, Урал, Волга), которые либо самостоятельно, либо в составе Консилиума назначают лечение пациентам с диагнозом HER2-положительный РМЖ. В данной публикации отражены результаты оценки предпочтений специалистов при назначении адъювантной и постнеоадъювантной терапии. В 2025 году НАХТТ была назначена/запланирована только 75% пациенток с ранним (M0) HER2+ РМЖ, что несколько ниже по сравнению с предыдущими опросами. Частота достижения pCR после НАХТТ, по мнению опрошенных, составила 49%, еще в 23% случаев зарегистрировано RCB I, в 2% случаев оценка патоморфологического ответа не проводилась. Таким образом, процент пациентов с умеренной и выраженной остаточной опухолью (RCB II–III) после проведения НАХТТ в 2025 г. значительно уменьшился и составил всего 26% по сравнению с 35% в 2023 г. и 73% в 2021 г.. Подавляющее число пациенток с RCB II–III (88%) в 2025 г. получали постнеоадъювантную АТ-T-DM1 по сравнению с 68% в 2023 г. и 24% в 2021 г. Кроме того, иногда T-DM1 назначался в РКП в РФ также и при RCB I. При анализе выполнения плана постнеоадъювантной терапии T-DM1 отмечена высокая приверженность пациенток и хорошая переносимость препарата: полный курс из 14 циклов завершили 82,2%, от 7 до 13 циклов получили еще 17,4%. В целом при выборе программы лекарственного лечения раннего первично-операбельного и местнораспространенного неоперабельного HER2-положительного РМЖ в РФ приоритетом является эффективность и безопасность терапии. Значение проблемы доступности препаратов неуклонно снижается.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HER2-положительный рак молочной железы, пертузумаб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, T-DM1, адъювантная терапия, постнеоадъювантная терапия, предпочтения специалистов, российская клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The dynamics of adjuvant therapy selection for HER2-positive breast cancer in real clinical practice: the third consecutive analysis of physicians' preferences in the Russian Federation

E. V. Artamonova^{1,2,3}, E. V. Lubennikova¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Department of Oncology and Radiation Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ Department of Oncology and Thoracic Surgery, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Neoadjuvant chemotargeted therapy for HER2 positive breast cancer, incorporating two monoclonal antibodies (trastuzumab and pertuzumab), enables achieving the maximum rate of pathologic complete responses (pCR), which significantly improves the prognosis and long term treatment outcomes. According to our data, even in a patient population "enriched" with locally advanced inoperable tumours (T4 or N2–3), the use of the TCHP regimen ensures a pCR rate exceeding 60%. Based on the findings of the phase 3 randomized clinical trial KATHERINE, in cases where residual tumour of any size is detected (RCB I, II, and III), administration of post neoadjuvant therapy with trastuzumab emtansine (T-DM1) significantly improves survival. However, in the Russian Federation, the indication for adjuvant therapy with T-DM1 is limited to RCB II and III only. In contrast, for RCB I (minimal residual tumour), adjuvant therapy with trastuzumab – which is part of the NACHTT regimen – is recommended. To assess real-world clinical practice in the Russian Federation and identify trends in physicians' preferences for adjuvant targeted therapy, the third consecutive survey

study "Therapy for HER2-Positive Breast Cancer" (conducted in 2021, 2023, and 2025) was carried out. The survey included questions addressing the post-neoadjuvant phase. Fifty oncology specialists from six regions of the country (Central, Northwestern, Siberia/Far East, Southern, Ural, and Volga regions) participated in the survey. These specialists either independently or as part of a tumor board prescribe treatment for patients diagnosed with HER2-positive breast cancer. This publication presents the results of assessing specialists' preferences in prescribing adjuvant and post-neoadjuvant therapy. In 2025, neoadjuvant chemotargeted therapy (NACTT) was prescribed/planned for only 75% of patients with early-stage (M0) HER2+ BC, which is slightly lower compared to previous surveys. According to the respondents, the pCR rate after NACTT was 49%; RCB I was reported in another 23% of cases, while pathological response assessment was not performed in 2% of cases. Thus, the proportion of patients with moderate to severe residual tumour (RCB II–III) after NACTT significantly decreased in 2025, reaching only 26%, compared to 35% in 2023. The vast majority of patients with RCB II–III (88%) received post-neoadjuvant T-DM1 adjuvant therapy in 2025, compared to 68% in 2023 and 24% in 2021. Additionally, T-DM1 was occasionally prescribed in the Russian clinical practice for RCB I cases as well. Analyzing adherence to the post-neoadjuvant T-DM1 therapy plan, high patient compliance and good drug tolerability were noted: 82.2% completed the full course of 14 cycles, while another 17.4% received 7 to 13 cycles. Overall, when selecting a drug treatment regimen for early operable and locally advanced inoperable HER2-positive BC in the Russian Federation, the priority is given to therapy efficacy and safety. The significance of the issue of drug availability is steadily decreasing.

KEYWORDS: HER2-positive breast cancer, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine, T-DM1, adjuvant therapy, post-neoadjuvant therapy, specialists' preferences, Russian clinical practice.

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

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) занимает второе место в структуре общей (без поправки на пол) заболеваемости и четвертое место в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире [1]. Такие весомые количественные показатели ставят проблему PMЖ в ряд наиболее значимых для здравоохранения большинства стран не только с точки зрения необходимого объема затрачиваемых на лечение сил и средств, но и с точки зрения серьезных экономических потерь, измеряемых в процентах от ВВП и в годах утраченной продуктивной жизни [2]. В Российской Федерации PMЖ занимает 2-е место в структуре онкозаболеваемости (и первое среди женского населения). К сожалению, после небольшого снижения в период COVID-19 ежегодное число впервые выявленных случаев данной нозологии стало вновь неуклонно возрастать, и в 2024 году в Российской Федерации PMЖ впервые диагностирован у 84473 женщин [3].

Показатели 5-летней выживаемости при PMЖ являются одними из самых высоких среди всех злокачественных новообразований [1, 3]. Важную роль в достижении таких результатов играют не только успехи в ранней диагностике, которые привели к значительному увеличению доли пациентов с I и II стадиями PMЖ, но и разработка и внедрение в клиническую практику современных и эффективных методов лекарственного лечения. В отношении HER2-позитивного PMЖ речь идет о целом арсенале препаратов, направленных на блокаду рецептора: применение моноклональных антител трастузумаба и пертузумаба, а также малых молекул – ингибиторов тирозинкиназ и первого конъюгата моноклонального антитела с химиопрепаратом – трастузумаба эмтанзина радикально изменило прогноз пациентов с HER2+ PMЖ не только по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), но и в условиях реальной клинической практики (РКП). Так, французское многоцентровое наблюдательное исследование по оценке динамики продолжительности жизни у пациенток с впервые установленным в период с 2008 по 2017 год диагнозом метастатический PMЖ (мPMЖ) показало, что наибольшая прибавка в медиане общей выживаемости (ОВ) отмечена именно при HER2-позитивном подтипе [4]. Анализ регистра SONABRE (Нидерланды) подтвердил, что ключевую роль в увеличении медианы ОВ при HER2+ мPMЖ с 22,7 мес. в 2008–2012 гг. до 40,9 мес. в 2013–2017 гг. сыграло внедрение в клиническую практику пертузумаба и трастузумаба эмтанзина [5].

Аналогичные – поистине тектонические сдвиги произошли и в лечении раннего HER2+ PMЖ.

На первом этапе в 2006 году в качестве стандарта в клиническую практику вошла АТ трастузумабом в течение 1 года после радикальной операции. Основанием для такого решения стали результаты регистрационного [6] и целого ряда последующих РКИ [7–10]. В 2021 году 13864 больных из 7 РКИ были включены в мета-анализ с медианой наблюдения от окончания АТ трастузумабом более 10 лет [11]. По сравнению со стандартной на тот момент АХТ добавление трастузумаба на 9% увеличило 10-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) (95% ДИ: 7,4–10,7; $p < 0,0001$) со снижением риска рецидива или смерти на 35% (OR=0,66, 95% ДИ: 0,62–0,71; $p < 0,0001$). Аналогичные данные были получены в отношении ОВ: абсолютный выигрыш на 10 лет наблюдения достиг 6,5% ($p < 0,0001$), снижение риска смерти составило 33% (OR=0,67, 95% ДИ: 0,61–0,73; $p < 0,0001$).

Попытка увеличить продолжительность АТ трастузумабом до 2 лет не улучшила отдаленные результаты [7]. Многочисленные исследования по сокращению его применения в адьюванте [8,9,10,12,13], за исключением одного РКИ PERSEPHONE [14], также оказались неудачными. Последней попыткой изменить стандартную 1-годичную продолжительность терапии трастузумабом стал представленный на ESMO2021 мета-анализ, объединивший индивидуальные данные пациентов из 5 исследований (SHORT-HER, SOLD, HORG, PHARE и Persephone) [15]. Авторам удалось доказать, что эффективность сокращенной до 6 месяцев терапии трастузумабом не уступает стандартной 12-месячной продолжительности, но снижает частоту кардиальных осложнений, однако это не привело к изменению рекомендаций и стандартной клинической практики. Напротив, следующим шагом стала очередная интенсификация АТТ у пациентов, не получавших неоадьювант. Как показало РКИ APHINITY [15, 17], добавление второго антитела – пертузумаба, продемонстрировавшего впечатляющий выигрыш в ОВ при мPMЖ в исследовании CLEOPATRA [18], улучшило результаты лечения и у пациенток с ранними стадиями, однако выигрыш уже не был столь значительным. При медиане наблюдения 8,4 года добавление пертузумаба к стандартной АХТ с трастузумабом на 2,6% улучшило 8-летнюю БРВ (88,4% vs 85,8%, OR= 0,77; 95% ДИ: 0,66–0,91), различий в показателях

8-летней ОВ в общей популяции не выявлено (92.7% vs 92.0%, OR=0.83; 95% ДИ: 0.68–1.02, p=0.078). По данным подгруппового анализа наибольшая эффективность зафиксирована у пациентов с пораженными лимфатическими узлами (N+) – 4.9% (86.1% vs 81.2%), экспрессия рецепторов половых гормонов значимо не влияла на эффективность. В российских клинических рекомендациях назначение АХТТ комбинацией трастузумаба и пертузумаба зарезервировано только для подгруппы пациенток с N2, которые не получали НАХТТ и были прооперированы на 1-м этапе [19].

Необходимо отметить, что такая ситуация является довольно редкой, практически исключительной, так как подавляющее большинство пациенток с ранним или местнораспространенным HER2+ РМЖ (с $\geq$ T2 cN0) должны получать неоадъювантную химиотаргетную терапию [20–22], основным критерием эффективности которой является частота достижения pCR, который является фактором благоприятного прогноза и суррогатным маркером улучшения выживаемости [23], тогда как наличие резидуальной опухоли коррелирует с достоверным ухудшением отдаленных результатов [24, 25]. Максимальная частота pCR отмечена для режимов с двумя моноклональными антителами – трастузумабом и пертузумабом, при этом, по нашим данным, существенные преимущества имеет безантрациклиновый режим ТСНР (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб), обеспечивающий более 60% pCR во всех клинико-патоморфологических подгруппах (независимо от возраста, стадии, поражения лимфоузлов и статуса гормональных рецепторов) [26]. Такие высокие результаты были достигнуты в крайне неблагоприятной популяции – почти половина пациенток в нашем исследовании имели не просто местнораспространенный, а неоперабельный РМЖ (T4 или N2–3). К сожалению, попытка улучшить результаты последовательной НАХТТ: антрациклины, затем таксаны + ТТ (сначала 4 АС, затем – доцетаксел или паклитаксел + трастузумаб + пертузумаб) оказалась неудачной. Проведение первого этапа по схеме АС в дозоуплотненном режиме (1 раз в 2 недели) не увеличило частоту pCR [27]. Видимо, ключевую роль при этом подтипе имеет именно применение двойной анти-HER2 терапии.

Но что же делать пациенткам, у которых, несмотря на самую современную НАХТТ, после операции обнаруживается резидуальная опухоль? Ответ на этот вопрос был получен в РКИ 3 фазы KATHERINE [28], целью которого стал поиск наиболее надежного режима адъювантной терапии у пациенток с HER2+ РМЖ и остаточной опухолью после НАХТТ [24, 25]. В исследование было включено почти 1,5 тыс пациентов с резидуальной опухолью RCB I–II–III после НАХТТ, проведенной в РКИ. Проводилась рандомизация на проведение стандартной адъювантной терапии (14 циклов трастузумаба – количество выбрано с учетом минимального (4) числа циклов НАТ с анти-HER2 антителами, так как годовой курс таргетной терапии предусматривает назначение 18 циклов трастузумаба) или перевод на 14 циклов трастузумаба эмтанзина (T-DM1); адъювантная эндокринотерапия и адъювантная лучевая терапия проводились

по показаниям одновременно с анти-HER2 терапией. При медиане наблюдения 8,4 года перевод на трастузумаб эмтанзин достоверно улучшил показатели 7-летней выживаемости без инвазивного рака (ВБИЗ, iDFS), которые составили 80,8% в группе T-DM1 против 67,1% в группе трастузумаба – с впечатляющим абсолютным выигрышем +13,7% (OR=0,54; 95% ДИ 0,44–0,66). Это преимущество реализовалось и в достоверном улучшении ОВ: терапия трастузумабом эмтанзином достоверно снизила риск смерти на 34% (OR=0,66; 95% ДИ: 0,51–0,87; p=0,0027), 7-летняя ОВ составила 89,1% против 84,4% соответственно. На сегодняшний день постнеоадъювантная терапия T-DM1 является признанным стандартом лечения пациентов с остаточной инвазивной опухолью, а трастузумаб эмтанзин рекомендован в большинстве стран для пациенток с любой степенью резидуальной опухоли [29, 30]. В российских рекомендациях перевод на адъювантную терапию T-DM1 предусмотрен только для пациенток с умеренной и выраженной резидуальной опухолью, оцененной как RCB II–III, в то время как при tpCR (RCB 0) и RCB I рекомендовано продолжить АТТ трастузумабом до общей длительности 12 месяцев [31]. Кроме того, ряд российских клинических рекомендаций имеет альтернативный характер, что позволяет выбрать ту или иную стратегию терапии конкретному пациенту.

Целью нашей работы являлась оценка рутинной практики адъювантной терапии первично-операбельного и местнораспространенного первично неоперабельного HER2+ РМЖ после проведения НАХТ в Российской Федерации.

Методы

В данной публикации отражены и проанализированы результаты очередного (третьего) последовательного – с интервалом в 2 года онлайн опроса, проведенного с помощью системы CAWI (Computer Assisted Web Interviewing). Нами проанализирован раздел исследования «Терапия HER2-положительного рака молочной железы», посвященный адъювантному и постнеоадъювантному лечению.

В опросе приняли участие специалисты-онкологи – заведующие или исполняющие обязанности заведующих отделениями лекарственной терапии, которые либо самостоятельно, либо в составе Консилиума назначают лечение пациентам с диагнозом HER2-положительный РМЖ. В данной публикации отражены результаты оценки предпочтений специалистов при назначении адъювантной и постнеоадъювантной терапии в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации относительно имеющихся терапевтических опций при раннем HER2-положительном РМЖ. Дополнительно проведен сравнительный анализ с результатами аналогичного опроса, проведенного в 2021 и в 2023 годах [32,33].

Сразу же оговоримся, что под термином «ранний РМЖ» мы подразумеваем любую степень распространенности заболевания при отсутствии отдаленных метастазов (M0).

Результаты

В очередном опросе приняли участие 50 специалистов-онкологов – заведующих или исполняющих обязанности заведующих отделениями лекарственной

Целевая аудитория (всего 50 интервью)



30 % Лично принимают решение о назначении терапии пациенткам с HER-2 РМЖ
70 % Принимают решение в составе комиссии



Сроки проведения

■ Сентябрь – октябрь 2025



География

■ Вся Россия в соответствии с списком ЛПУ с сегментацией выборки по федеральным округам

Регион	Количество интервью
Центр	8
Северо-Запад	5
Сибирь / Дальний Восток	14
Юг	9
Урал	8
Волга	6
Итого	50



ТИП ОТДЕЛЕНИЯ

Круглосуточный стационар	64 %
Дневной стационар	36 %

Рисунок 1.

терапии из 6 регионов страны (Центр, Северо-Запад, Сибирь/Дальний Восток, Юг, Урал, Волга). 30% респондентов самостоятельно назначают лечение, 70% – принимают решение в составе комиссии. Среди респондентов 64% специалистов работают в круглосуточных стационарах, 36% – в дневных (рис. 1).

Общий объем когорты пациенток с диагнозом РМЖ в учреждениях, где работали опрошенные специалисты, в 2025 году составил 6426 случаев, из них ранние стадии (M0 по TNM) диагностировались с такой же частотой, как и при предыдущих опросах [22, 33] – 53% (n=3391), HER2+ подтип при раннем РМЖ выявлен у 1257 (37%), среднее число пациенток с ранним HER2+ РМЖ в одном отделении составило 26,2 случая. Отрадно, что доля пациенток с определенным HER2 статусом до назначения первичного лечения в 2025 году достигла 95% (рис. 2).

Когорта раннего (Т любое, N любое, M0 по TNM) HER2+ РМЖ

Неoadъювантную терапию + операцию + постнеoadъювантную анти-HER2 терапию (либо такая терапия запланирована) получали в 2025 году 74,9% (940/1257) пациенток с ранним HER2+ РМЖ. Не получали НАТ и получали/запланирована АТ 22,4% пациенток, еще в 2,8% случаев HER2+ раннего РМЖ выполнено только оперативное лечение.

Метод оценки эффективности НАТ

В 2025 году при оценке эффективности НАХТТ в большинстве учреждений (85%) использовалась система RCB с определением степени резидуальной опухоли. Только 6% опрошенных получали информацию про наличие или отсутствие полного патоморфологического ответа (есть pCR/нет pCR или в виде ypT0-Ia ypN0 / ypT ≥ 1b или



Рисунок 2.

Таблица 1

Использование системы RCB в ЛПУ, % врачей	Все врачи	Центр	Северо-Запад	Волга	Юг	Урал	Сибирь / Дальний Восток
Да	85	88	80	83	88	100	77
Определяем только pCR/нет pCR (ypT0-Ia ypN0 / ypT ≥ 1b или ypN (+))	6	0	0	0	13	0	15
Используется другая система оценки по Лавниковой	4	13	20	0	0	0	0
Не знаю	4	0	0	17	0	0	8

ypN (+)). В 4 % учреждений по-прежнему использовалась система оценки по Лавниковой и еще 4 % опрошенных затруднились ответить на этот вопрос, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования системы профессиональной подготовки.

Частота использования системы RCB колебалась в зависимости от региона и составила в Сибири и на Дальнем Востоке 77 %, на Северо-Западе 80 %, в регионе Волга 83 %, в ЦФО и на Юге 88 % и на Урале достигло 100 %. (табл. 1)

Эффективность НАХТТ

В связи с применением различных систем оценки эффективности НАХТТ и наличием в РФ клинических рекомендаций, предусматривающих назначение постнеоадьювантной адьювантной терапии T-DM1 в случае умеренной и выраженной резидуальной опухоли, мы разделили все результаты на 2 группы (рис. 3):

1. Полный или выраженный патоморфологический ответ, соответствующий RCB 0-I, был достигнут у 72 % пациенток, получавших неоадьювантную терапию и оценивался:
 - а) как RCB-0 / tpCR / по Лавниковой IV степень в 49 % случаев;
 - б) как RCB I / ypT0-Ia ypN0 / по Лавниковой III степень в 23 % случаев

2. Имеется инвазивная остаточная опухоль, соответствующая RCB II–III, в 26 % случаев (vs 35 % в 2023 году), включая:

- а) RCB II / ypT ≥ 1b или ypN0–1 / по Лавниковой II степень в 16 %;
- б) RCB III / ypT ≥ 1b или ypN2 / по Лавниковой I степень в 10 %.

Постнеоадьювантная терапия

88 % пациенток с умеренной и выраженной инвазивной остаточной опухолью в 2025 году (vs 68 % в 2023 году) получали постнеоадьювантную терапию T-DM1, что полностью соответствует национальным клиническим рекомендациям. Причиной «НЕназначения» трастузумаба эмтанзина в оставшихся 12 % случаев респонденты назвали (рис. 4):

- сложности в обеспечении (88 %),
- T-DM1 не назначался/ограниченно назначался пациентам с RCB II, так как эффективности схем с трастузумабом достаточно при такой степени ответа (13 %),
- предпочтение оставить препарат в запасе на случай «ухудшения ситуации» (13 %)
- по моему мнению, T-DM1 чаще схем с трастузумабом приводит к нежелательным явлениям в постнеоадьюванте, например, у пожилых пациенток (13 %).

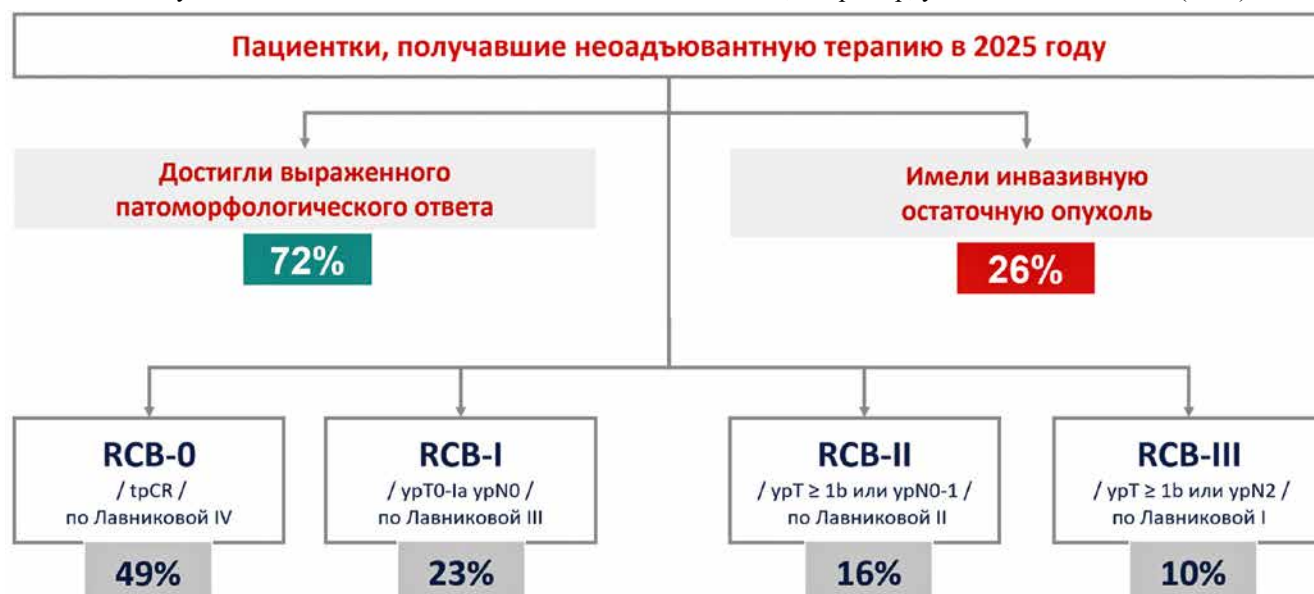


Рисунок 3.



Рисунок 4.

В качестве ключевых факторов назначения трастузумаба эмтанзина для адьювантной терапии раннего HER2+ РМЖ онкологи перечислили (табл. 2):

- наличие остаточной инвазивной опухоли (87%),
- вовлеченность лимфоузлов (54%),
- сомнение в радикальности предшествующего лечения (33%),
- доступность таргетных препаратов (30%),
- низкую эффективность неоадьювантной терапии (24%).

В небольшом проценте респонденты упомянули такие факторы, как изменение тактики хирургического вмешательства (13%), органосохраняющая операция (4%), отрицательный (4%) и положительный (2%) гормональный статус опухоли, а также отсутствие неоадьювантной терапии (2%). Последние три варианта ответов вызывают вопросы, так как выигрыш от адьювантной терапии

T-DM1 реализуется независимо от статуса гормональных рецепторов, а сама адьювантная терапия трастузумабом эмтанзином назначается только пациентам с остаточной опухолью ПОСЛЕ проведенной НАХТТ.

Интересно, что в 18% случаев полного или выраженного патоморфологического ответа специалисты-онкологи также назначали постнеоадьювантную адьювантную терапию трастузумабом эмтанзином; в 80% это были пациентки с RCB I, в 10% случаев респонденты считали, что эффективность адьювантной терапии трастузумабом недостаточна, «другое» без уточнения выбрали еще 10% опрошенных. Более того, в идеальных условиях – при отсутствии административно-финансовых ограничений – 30% респондентов готовы назначать T-DM1 постнеоадьювантно при RCB I (табл. 3). Наибольшее число таких специалистов работает в ЦФО (50% врачей региона готовы назначить T-DM1 при RCB I), 40% в регионе Волга, по 38% – на Юге и на Урале, 20% на Северо-западе и только 8% в Сибири и на Дальнем Востоке.

Таблица 2

Решающие факторы при назначении T-DM1 при раннем HER2+ РМЖ, % врачей	Все врачи	Центр	Северо-Запад	Волга	Юг	Урал	Сибирь / Дальний Восток
Наличие остаточной инвазивной опухоли	87	88	40	100	100	88	92
Вовлеченность лимфоузлов	54	50	80	80	50	50	42
Сомнение в радикальности предшествующего лечения	33	25	20	40	13	63	33
Доступность таргетных препаратов	30	38	60	20	50	13	17
Низкая эффективность неоадьювантной терапии	24	0	0	20	50	13	42
Изменение тактики хирургического вмешательства	13	0	20	0	0	25	25
Органосохраняющая операция	4	0	20	20	0	0	0
Отрицательный гормональный статус опухоли	4	0	20	0	13	0	0
Неоадьювантная терапия не проводилась	2	13	0	0	0	0	0
Положительный гормональный статус опухоли	2	13	0	0	0	0	0

Таблица 3

Показатели для назначения T-DM1 в рамках PostNEO при отсутствии административно-финансовых ограничений, % врачей	Все врачи	Центр	Северо-Запад	Волга	Юг	Урал	Сибирь / Дальний Восток
RCB-I ypT0-Ia ypN0 / по Лавниковой III	30	50	20	40	38	38	8
RCB-II ypT ≥ 1b или ypN0-1 / по Лавниковой II	93	88	100	100	100	88	92
RCB-III ypT ≥ 1b или ypN2 / по Лавниковой I	91	75	100	100	100	100	83

С другой стороны, даже в идеальных условиях, при отсутствии всех ограничений, не все химиотерапевты готовы назначать адъювантную терапию T-DM1 при умеренной и выраженной остаточной опухоли (RCB II и III). Так, только 93 % назначили бы T-DM1 при RCB II (снижение общего показателя достигнуто за счет регионов Центр и Урал – по 88 % и Сибирь/Дальний Восток – 92 %) и 91 % – при RCB III (снижение общего показателя достигнуто за счет региона Центр – 75 % и Сибирь/Дальний Восток – 83 %). Причины такой позиции не уточнялись.

При анализе выполнения плана постнеоадъювантной терапии T-DM1 отмечена высокая приверженность пациенток и хорошая переносимость препарата: полный курс из 14 циклов завершили 82,2 %, от 7 до 13 циклов получили еще 17,4 %, менее 7 циклов проведено только в 1 случае (0,4 %). Причины незавершения полного курса постнеоадъювантной терапии T-DM1 в 17,8 % случаев распределились следующим образом (рис. 5):

- нехватка препарата в ЛПУ/регионе 6,0 %
- рецидив заболевания 2,7 %
- нежелательные явления 2,1 %
- перешли для продолжения терапии в другое ЛПУ 2,1 %.

Обсуждение полученных результатов

Общее число пациенток, представленных в опросе 2025 года, по сравнению с 2023 было больше и достигло 6426 случаев, при этом ранний (M0 по TNM) HER2+ подтип выявлен у 1257 и составил 37 % всего раннего РМЖ.

Таким образом, несмотря на увеличение общего пула пациенток, процентное соотношение стадии и подтипа существенно не отличалось от предыдущего опроса.

Несколько удивил тот факт, что НАХТТ при HER2+ раннем РМЖ в 2025 году проводилась/была запланирована только в 75 % случаев, тогда как в 2023 абсолютное большинство больных HER2-положительным РМЖ получали НАТ с последующей постнеоадъювантной терапией, а доля пациентов, получавших адъювантную терапию без предшествующей НАТ составила 16 % при первично-операбельных формах и 4 % при местнораспространенном неоперабельном РМЖ. Таким образом, в 2025 году доля пациенток с ранним HER2+ РМЖ, оперированных на первом этапе, несколько увеличилась и достигла 25 %.

С другой стороны, эффективность проводимой НАХТТ значительно возросла: всего 26 % пациенток, получающих НАХТ в 2025 году, не достигли RCB 0-I по сравнению с 35 % в 2023 году. Отмечено также существенное увеличение доли ЛПУ, в которых используется современная система патоморфологической оценки – RCB: в 2025 году она достигла 85 % по сравнению с 68 % двумя годами ранее. Необходимо также отметить существование определенных региональных различий в этом вопросе, что позволяет наметить направления для дальнейшей работы.

Важнейшие данные были получены в разделе вопросов, касающихся назначения АТ T-DM1 при умеренной и выраженной остаточной опухоли: в 2025 году процент охвата таких пациенток современным эффективным



Рисунок 5.

лечением, полностью соответствующим клиническим рекомендациям и значимо увеличивающим их шансы на выздоровление, увеличился и достиг 88 % против 68 % в 2023 и 24 % в 2021 году.

Основной причиной «неназначения» трастузумаба эмтанзина в постнеоадьювантных режимах, как и при предыдущих опросах, были названы различные сложности в обеспечении. Важно, что значительно меньшее число респондентов (13 %) предпочитали «оставить применение препарата на случай ухудшения ситуации», в то время как в 2023 году такой позиции придерживались около четверти опрошенных. Еще две причины «неназначения» нуждаются в дополнительном обсуждении. Первая – это ответ, что «T-DM1 не назначался/ограниченно назначался пациентам с RCB II, так как эффективности схем с трастузумабом достаточно при такой степени ответа», который выбрали 13 % опрошенных. Однако финальный анализ исследования KATHERINE [34] подтвердил эффективность T-DM1 во всех подгруппах пациенток и с любым размером резидуальной опухоли. Еще одной причиной «неназначения» были опасения плохой переносимости (вариант ответа «по моему мнению, T-DM1 чаще схем с трастузумабом приводит к нежелательным явлениям в постнеоадьюванте, например, у пожилых пациенток» – 13 %), однако раздел опроса, посвященный «выполнению плана терапии T-DM1», опровергает это мнение. Среди пациентов, кому была назначена адьювантная терапия трастузумабом эмтанзином, 97 % полностью завершили 14 запланированных циклов, что может объясняться не только высокой приверженностью к терапии T-DM1, но и хорошей переносимостью лечения.

Выводы

Завершая обсуждение, мы готовы отметить некоторый субъективизм полученных результатов, связанный с самой моделью проведения опроса. С другой стороны, несмотря на определенные ограничения, результаты опроса дают полноценный срез мнений врачей-химиотерапевтов, осуществляющих назначение лекарственного лечения пациенткам с диагнозом рак молочной железы, в отношении выбора постнеоадьювантной терапии при HER2-позитивном подтипе заболевания. В целом результаты опроса свидетельствуют о переносе акцентов при выборе терапии на проблему эффективности, а не обеспеченности препаратами, что является отражением значительного расширения доступности современного стандарта лечения – трастузумаба эмтанзина – для пациенток с резидуальной опухолью.

Список литературы / References

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. URL: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&types=1 (дата обращения: 01.04.2026).
2. International Agency for Research on Cancer. Economic Burden of Cancer: Productivity Loss. URL: https://gco.iarc.who.int/economics/productivity_loss/en/dataviz/maps?cancers=20&key=yupllrate (дата обращения: 01.04.2026).
3. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, И. Ю. Золотарёва. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава РФ, 2025. 178 с. Malignant neoplasms in Russia in 2024 (incidence) / Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova, I. Yu. Zolotarev. – M.: FGBU «P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2025. 178 p. m

4. Grinda T, 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; 6 (3): 100114. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100114
5. Ibragimova KhIE, Geurts SME, Croes S, et al. Survival before and after the introduction of pertuzumab and T DM1 in HER2 positive advanced breast cancer: a study of the SONABRE Registry. Breast Cancer Res Treat. 2021; 1–11. DOI: 10.1007/s10549-021-06347-5
6. PiccartGebhart MJ, Procter M, LeylandJones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2positive breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353 (16): 1659–1672. DOI: 10.1056/NEJMoa052306
7. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2positive breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353 (16): 1673–1684. DOI: 10.1056/NEJMoa052122
8. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized ShortHER study. Ann Oncol. 2018; 29 (12): 2328–2333. DOI: 10.1093/annonc/mdy414
9. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2018; 4 (9): 1199–1206. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.138
10. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al; Breast Cancer Investigators of Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Ann Oncol. 2015; 26 (7): 1333–1340. DOI: 10.1093/annonc/mdv213
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Trastuzumab for earlystage, HER2positive breast cancer: a metaanalysis of 13864 women in seven randomized trials. Lancet Oncol. 2012; 22 (8): 1139–1150. DOI: 10.1016/S1470-2045 (21) 00288-6
12. Pivov X, Romieu G, Debled M, et al; PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, openlabel, phase 3 randomised trial. Lancet. 2019; 393 (10191): 2591–2598. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 30653-1
13. Niraula S, Gwyawal B. Optimal duration of adjuvant trastuzumab in treatment of early breast cancer: a metaanalysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat. 2019; 173 (1): 103–109. DOI: 10.1007/s10549-018-4967-8
14. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al; PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4year diseasefree survival results of a randomized phase 3 noninferiority trial. Lancet. 2019; 393 (10191): 2599–2612. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 30650-6
15. Earl HM, Hiller L, Dunn JA, et al. Individual patient data metaanalysis of 5 noninferiority RCTs of reduced duration single agent adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer. Ann Oncol. 2021; 32 (Suppl S): S1283–S1346. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2083
16. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al; APHINITY steering committee and investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' followup. J Clin Oncol. 2021; 39 (4): JCO2001204. DOI: 10.1200/JCO.20.01204
17. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER2positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' followup. Ann Oncol. 2022; 33 (9): 986–987. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.06.009
18. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372 (8): 724–734. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513
19. Клинические рекомендации «Рак молочной железы», 2021. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4 (дата обращения: 01.04.2026) Clinical guidelines "Breast Cancer", 2021. Clinical guidelines index of the Ministry of Health. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4 (accessed: 01.04.2026) [In Russ.].
20. Grant M, Harbeck N, Thomssen C, St. Gallen/Vienna 2017: a brief summary of the consensus discussion about escalation and deescalation of primary breast cancer treatment. Breast Care. 2017; 12 (2): 101–106. DOI: 10.1159/000475698
21. Zhang J, Yu Y, Lin Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2021 Apr 3; 13: 17588359211006948. DOI: 10.1177/17588359211006948
22. Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of oncology. 2021; 32 (12): 1475–1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>
23. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014; 384 (9938): 164–172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736 \(13\) 62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (13) 62422-8)
24. Spring L. M., Fell G., Arte A., et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer Res. 2020; 26 (12): 2838–2848. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3492>
25. Jackisch C., Cortazar P., Geyer Jr C. E., Gianni L., Gligorov J., Machackova Z, et al. Risk-based decision-making in the treatment of HER2-positive early breast cancer: Recommendations based on the current state of knowledge. Cancer Treat Rev. 2021; 99: 102229. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102229>
26. А. Р. Миннибаева, Е. В. Артамонова, Я. А. Жуликов, М. В. Хорошилов, Е. И. Коваленко. Режим ТЧНР в неоадьювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы. Медицинский алфавит 2023 (36) – серия Диагностика и онкотерапия 2023. № 4–С. 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-24-29>
27. А. Р. Миннибаева, Е. В. Артамонова, Я. А. Жуликов, М. В. Хорошилов, Е. И. Коваленко. ТЧНР режим в неоадьювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы: первые результаты проспективного одноцентрового исследования. Медицинский алфавит 2023 № 10. Диагностика и онкотерапия (1), 11–17. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-11-17

- Kovalenko E.I., Zhulikov Ya.A., Artamonova E.V., Khoroshilov M.V., Petrovsky A.V., Denchik D.A., Druzhinina D.I., Vorotnikov I.K. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of primary resectable and locally advanced inoperable triple-negative breast cancer: first results of a prospective single-center study. *Medical Alphabet* 2023. No. 10. Diagnostics and Oncotherapy (1), 11–17. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-11-17
28. Von Minckwitz, G., Huang, C. S., Mano, M. S., et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019; 380 (7): 617–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
29. Cheng, H. H., Giri, V. N., Goggins, M., Yurgelun, M. B., Karlan, B. Y., Norquist, B. S., ... & Dwyer, M. (2026). NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate, Version 2.2026: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 24 (2), 2–10.
30. Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., Cortes, J., de Azambuja, E., DeMichele, A., ... & ESMO Guidelines Committee. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 32 (12), 1475–1495.
31. Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жигулев А. Н., Жукова Л. Г., Карабина Е. В., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Стенина М. Б., Фролова М. А. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025; 15 (3 s2): 35–83.
- Tyulyandin S. A., Artamonova E. V., Zhigulev A. N., Zhukova L. G., Karabina E. V., Koroleva I. A., Parokonnaya A. A., Semiglazova T. Yu., Stenina M. B., Frolova M. A. Breast cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Malignant neoplasms 2025; 15 (3 s2): 35–83. (In Russ.).
32. Артамонова Е. В., Лубенникова Е. В. Оптимальный выбор неоадьювантной терапии Her2-положительного рака молочной железы. Анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. – *Медицинский алфавит* 2023 (27) – серия Диагностика и онкотерапия 2023, № 3 С. 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7-12>
- Artamonova E. V., Lubennikova E. V. Optimal choice of neoadjuvant therapy for Her2-positive breast cancer. Analysis of physicians' preferences in the Russian Federation. – *Medical alphabet* 2023 (27) – series Diagnostics and oncotherapy 2023, No. 3, pp. 7–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7-12>
33. Лубенникова Е. В., Артамонова Е. В. Выбор адьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. – *Медицинский алфавит* 2024 (N7) – серия Диагностика и онкотерапия 2024, № 1 – С. 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-7-12>
- Lubennikova E. V., Artamonova E. V. The choice of adjuvant therapy for HER2-positive breast cancer in real-life clinical practice: an analysis of physicians' preferences in the Russian Federation. – *Medical Alphabet* 2024 (N7) – Diagnostics and Oncotherapy 2024 series, No. 1 – pp. 7–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-7-12>
34. Loibl S, Mano M, Untch M, et al. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. Presented at: 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5–9, 2023; San Antonio, TX. Abstract GS03–12. <https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/oncology/sabcs-2023/SABCS-2023-presentation-loibl-phase-iii-study-of-adjuvant-ado.pdf>

Статья поступила / Received 15.04.2026

Получена после рецензирования / Revised 15.04.2026

Принята в печать / Accepted 16.04.2026

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, профессор кафедры², зав. кафедрой³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения № 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

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

² Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

³ Кафедра онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для переписки: Артамонова Елена Владимировна. E-mail: artamonovae@mail.ru

Для цитирования: Артамонова Е. В., Лубенникова Е. В. Динамика выбора адьювантной терапии HER 2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: третий последовательный анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2026; (8): 54–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-54-62>

About authors

Artamonova Elena V., Dr Med Sci (habil.), head of Dept of Medicinal Treatment Methods No. 1¹, professor at Dept², head of Dept³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Lubennikova Elena V., PhD Med Sci, senior researcher at Dept of Medicinal Treatment Methods No. 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Department of Oncology and Radiation Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ Department of Oncology and Thoracic Surgery, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

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

For citation: Artamonova E. V., Lubennikova E. V. The Dynamics of Adjuvant Therapy Selection for HER2-Positive Breast Cancer in Real Clinical Practice: the Third Consecutive Analysis of Physicians' Preferences in the Russian Federation. *Medical alphabet*. 2026; (8): 54–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-54-62>

