

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИЗМЕНИВШИЕ ПОДХОД К НЕОАДЪЮВАНТНОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАННЕГО HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

FUNDAMENTAL RESEARCH THAT CHANGED THE APPROACH TO NEOADJUVANT TREATMENT OF EARLY HER2-POSITIVE BREAST CANCER

**I. Krivokhizhin
A. Parsadanyan
A. Stepanyan**

Summary. Neoadjuvant drug therapy has become an integral part of the comprehensive treatment of breast cancer, especially with the HER2-positive biological subtype. Over the past few years, the drug tactics of early HER2+ breast cancer has gone through many stages, starting from the appointment of chemotherapy in patients with HER2+ status in the era of the absence of targeted agents, to the sequential administration of preoperative and postoperative anti-HER2 drugs in combination with chemotherapy drugs. The appearance of targeted drugs has completely changed the attitude towards such a dangerous and formidable biological subtype as HER2+. Tumors with this molecular genetic subtype, when anti-HER2 agents appeared, began to actively respond to drug therapy and achieve complete pathomorphological responses (pCR). Patients with pCR have a better prognosis compared to patients with residual disease after neoadjuvant treatment. This article presents central studies that have historically changed the approach to the treatment of early HER2+ breast cancer, thanks to which, today, they are tools for the professional activity of an oncologist.

Keywords: HER2-positive breast cancer, anti-HER2 blockade, pCR, neoadjuvant drug therapy, RCB, FISH hybridization.

Исторически сложилось, что HER2-позитивный рак молочной железы являлся наиболее агрессивным биологическим подтипом опухолей. Если чистый люминальный HER2-негативный подтип опухоли имел 5-летнюю выживаемость — 94,95 %, люминальный HER2-позитивный — 92,0 %, а нелюминальный HER2-позитивный составлял 81,1 %, вне зависимости от стадии заболевания, то появление таргетных агентов, в частности анти-HER2 изменило подход лечения рака молочной железы (РМЖ) с таким грозным биологическим подтипом [7]. Этапность лекарственного и хирур-

Кривохижин Игорь Викторович

Аспирант, Сургутский государственный университет;
Врач-онколог, Сургутская окружная
клиническая больница
krivokhizhin1993@mail.ru

Парсаданян Арарат Микичович

Д.м.н. профессор,
Сургутский государственный университет;
Главный внештатный специалист онколог,
Сургутская окружная клиническая больница
parsadanyanam@surgutokb.ru

Степанян Арус Араратовна

Врач-онколог,
Сургутская окружная клиническая больница
arus_pars@mail.ru

Аннотация. Неoadъювантная лекарственная терапия стала неотъемлемой частью комплексного лечения рака молочной железы, в особенности с HER2- позитивным биологическим подтипом. В течение последних нескольких лет лекарственная тактика раннего HER2+ рака молочной железы прошла много ступеней, начиная от назначения химиотерапии у пациентов с HER2+ статусом в эпоху отсутствия таргетных агентов, до последовательного введения предоперационных и послеоперационных анти-HER2 препаратов в комбинации с химиопрепаратами. Появление таргетных препаратов в полностью изменило отношение к такому опасному и грозному биологическому подтипу, как HER2+. Опухоли с данным молекулярно-генетическим подтипом при появлении анти-HER2 агентов стали активно поддаваться лекарственной терапии и достигать полных патоморфологических ответов (pCR). Пациенты с pCR имеют лучший прогноз по сравнению с пациентами с остаточным заболеванием после неoadъювантного лечения. В данной статье представлены центральные исследования изменившие, исторически, подход к лечению раннего HER2+ рака молочной железы, благодаря которым, на сегодняшний день являются инструментами для профессиональной деятельности врача-онколога.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак молочной железы, анти-HER2 блокада, pCR, неoadъювантная лекарственная терапия, RCB, FISH-гибридизация.

гического лечения влияет на безрецидивную и общую выживаемость.

Неoadъювантный подход при HER2-позитивном раке молочной железы

Неoadъювантная/предоперационная химиотерапия (НАХТ) первично-оперативного РМЖ создает условия хирургу для выполнения органосохраняющей операции, а также позволяет, если это возможно, улучшить косметический результат. Кроме того, НАХТ позволяет дать оценку эффекту лекарственной терапии и в нужный

момент ее прекратить, в случае прогрессирования заболевания (с переходом на хирургический этап лечения). Одним из важных составляющих НАХТ является оценка патоморфологического ответа, по результатам которого назначается адъювантная лекарственная терапия [15]. При первично-неоперабельном РМЖ предоперационная лекарственная терапия благоприятствует переходу опухоли в операбельное состояние [13]. Проведение НАХТ дает возможность наблюдать за эффективностью той или иной схемой лечения. Пациенты с обширным остаточным инвазивным раком после неоадъювантного лечения имеют высокий риск рецидива метастатического заболевания, что, в свою очередь, делает этих пациентов идеальными кандидатами для клинических испытаний [8].

Один из первых таргетных агентов являлся трастузумаб, который был использован в добавлении к химиотерапии (ХТ) как на предоперационном, так и на послеоперационном этапе лечения РМЖ. Добавление трастузумаба было представлено на одном из первых клинических исследований NOAH в неоадъювантном режиме. Было проведено 11 циклов терапии трастузумаба + ХТ vs. ХТ, где частота полных патоморфологических ответов (pCR) с добавлением трастузумаба составила 38 % против 19 %, только ХТ. Трехлетняя бессобытийная выживаемость с добавлением трастузумаба составила 71 %, по сравнению с 56 % без него [1].

Из-за связи между pCR после неоадъювантной терапии и улучшенными результатами выживаемости было проведено несколько исследований для изучения новых схем лечения, которые могли увеличить долю пациентов с pCR. В ряду из первых исследований двойной анти-HER2 блокады было исследование NeoSphere, где частота pCR при применении доцетаксел/трастузумаб/пертузумаб (группа В) была значительно выше по сравнению с трастузумабом/доцетакселом (группа А) (45,8 % против 29 %, $P = 0,0141$). В двух других группах исследования пертузумаб/доцетаксел и пертузумаб/трастузумаб продемонстрировали более низкую частоту pCR [2]. Важно отметить, что в группах с двойной блокадой HER2 не наблюдалось дополнительной кардиотоксичности. После пятилетнего наблюдения исследовательский анализ показал лучшую выживаемость без прогрессирования заболевания и безрецидивную выживаемость в группе В, чем в группе А, однако анализ не имел достаточной мощности, чтобы показать статистическую значимость [3].

Стоит отметить, что результаты еще одного клинического исследования II фазы под названием TRYPHAEA, где применялась также двойная анти-HER2 блокада. В данном исследовании изучалась переносимость и активность двойной блокады в сочетании с неоадъювантной химиотерапией на основе антрациклина или карбоплатина. Исследование подтвердило высокую частоту pCR

(ypT0+ypN0) при двойной блокаде анти-HER2 в сочетании с любым режимом химиотерапии (45,3–51,9 %) и показало низкую частоту симптоматической систолической дисфункции левого желудочка при химиотерапии на основе антрациклинов. При пятилетнем наблюдении снижение фракции выброса левого желудочка $\geq 10\%$ от начального уровня и $< 50\%$ в наблюдаемых группах составляло 11,1; 16 и 11,8 % [10,9,14].

Необходимо выделить еще одно многоцентровое клиническое исследование 3 фазы под названием TRAIN-2, проводимое в 37 больницах Нидерландов. В данном исследовании изучалось улучшит ли добавление антрациклинов pCR по сравнению со схемой карбоплатин-таксан + двойная анти-HER2 терапия. Доля пациентов с pCR (ypT0/is+ypN0) составила 68 % в группе без антрациклина и 67 % в группе с антрациклином ($P=0,95$). О серьезных нежелательных явлениях сообщалось у 61 (28 %) из 220 пациентов в группе антрациклина и у 49 (22 %) из 218 в группе без антрациклина. Наиболее частыми побочными эффектами по любой причине были нейтропения 3 степени или выше (у 131 [60 %] из 220 пациентов в группе антрациклина против 118 [54 %] из 218 в группе без антрациклина). Симптоматическая систолическая дисфункция левого желудочка была редкостью в обеих группах (2 [1 %] из 220 против 0 из 218) [12].

Опираясь на обнадеживающие результаты в отношении устранения антрациклинов, комбинация доцетаксела, карбоплатина, трастузумаба и пертузумаба (TCHP), которая оценивалась в исследовании TRYPHAEA, стала общепринятой стандартной схемой НАХТ и привела к изменению клинической практики NCCN [4].

Клинический случай

Пациентка Б. 1982 г. (40 лет на момент постановки диагноза), считает себя больной с ноября 2020 г., когда при очередном медицинском осмотре по данным УЗИ молочных желез обнаружили образование в левой молочной железе размером 24x28мм в диаметре, визуализируются несколько измененных регионарных подмышечных л/узлов с нарушением УЗИ-архитектоники, максимальный диаметр 28x18 мм в диаметре. С результатами обследований проконсультирована онкологом. Выполнена биопсия. По результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ) картина умеренно-дифференцированной инфильтративной карциномы молочной железы неспецифического типа. Рецепторный статус опухоли: ER-5 балла, PgR — 5 баллов, (HER2\NEU-3+ (позитивный). Индекс пролиферативной активности Ki-67 около 16 %. По результатам онкоцитологии биопсии подмышечного лимфатического узла: Лимфоузел подмышечный слева — ткани лимфоузла крайне мало. Найдены комплексы карциномы.

Консилиумом онкологов пациентка была показана НАХТ согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по схеме: Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + карбоплатин АУС-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 6 циклов. Перед курсами НАХТ пациентке были установлен маркер под контролем УЗИ в опухоль. Все курсы НАХТ пациентка перенесла удовлетворительно без выраженных нежелательных явлений. После завершения 6 курса лекарственной терапии по результатам контрольных обследований у пациентки достигнут полный клинический ответ в молочной железе и лимфатических узлах.

Следующим этапом лечения у пациентки было оперативное лечение: Радикальная резекция левой молочной железы с регионарной лимфодиссекцией. По результатам патоморфологического заключения картина инвазивной карциномы с признаками выраженного лечебного патоморфоза (RCB-I) по данным системы RCB. Исследуемые л/у с признаками реактивных изменений.

Лучевая терапия являлась следующим этапом лечения. Пациентке была выполнен курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область резецированной молочной железы и зоны лимфооттока на стороне поражения. Параллельно пациентка начала получать таргетную терапию (ТТ) препаратом трастузумаб до 1 года и гормонотерапию препаратами тамоксифен + аналоги ГРГ (гозерелин). На сегодняшний день, после завершения ТТ пациентка продолжает получать комбинированную гормонотерапию и находится под наблюдением онколога без признаков прогрессирования на протяжении 30 месяцев.

Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует успешное проведение НАХТ и дает надежду на длительную безрецидивную и общую выживаемость. В Сургутской окружной клинической больнице (СОКБ) активно используются методы определения рецептора эпидер-

мального фактора роста, тип 2 (HER2) методом ИГХ, а также определение амплификации гена HER2/neu методом FISH-гибридизации. Как было сказано в клиническом случае, перед проведением курсов НАХТ пациенту необходимо выполнить core-биопсию с установкой рентген-контрастного маркера для визуализации зоны опухоли при последующем оперативном лечении [11].

Как упоминалось выше, частота pCR после неоадьювантного лечения двойной анти-HER2 блокады может достигать 70 %, а пациенты с pCR после неоадьювантной терапии имеют отличную долгосрочную выживаемость. Если бы мы могли точно спрогнозировать pCR после неоадьювантной терапии, мы могли бы отказаться от операции после НАХТ, что позволило бы исключить послеоперационные осложнения и улучшить качество жизни. Однако современные стандартные методы визуализации, такие как МРТ, маммография, УЗИ не могут точно предсказать состояние остаточного заболевания после предоперационной терапии [5].

Ощутимо остается нерешенный вопрос эскалации и деэскалации в терапии раннего РМЖ. Исследование WSG-ADAPT HER2+/HR- показало, что химиотерапия является ключевым компонентом в лечении заболевания HER2+/HR-. В этом исследовании оценивалась эффективность 12-недельного неоадьювантного лечения пертузумабом и трастузумабом ± паклитакселом в подгруппе ER-, и было продемонстрировано впечатляющее значение pCR 90,5 % при двойной блокаде HER2 плюс паклитаксел и показатель pCR 36,3 % без химиотерапии [6].

Выводы

Исходя из вышеизложенного, неоадьювантная лекарственная терапия HER2-позитивного РМЖ существенно изменилась за последние несколько лет. Неоадьювантное введение терапии следует рассматривать как стандарт лечения для большинства пациентов, которым требуется адьювантная системная химиотерапия препаратами, направленными против HER2. Трансляционные исследования обещают дальнейший отбор пациентов для терапии, направленной на HER2, и разработку новой стратегии лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377–84. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4. PMID: 20113825.
2. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodríguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25–32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22153890.
3. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodríguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 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 Jun;17(6):791–800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. Epub 2016 May 11. PMID: 27179402.
4. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 2.2022. Accessed February 1, 2022.
 5. Michael L. Marinovich and others, Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging in Detecting Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 105, Issue 5, 6 March 2013, Pages 321–333
 6. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, Grischke EM, Augustin D, Kuemmel S, Braun M, Potenberg J, Kohls A, Krauss K, Stefek A, Schumacher C, Forstbauer H, Reimer T, Fischer H, Liedtke C, Wuerstlein R, Schumacher J, Kates R, Kreipe H, Harbeck N. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol.* 2017 Nov 1;28(11):2768–2772. doi: 10.1093/annonc/mdx494. Erratum in: *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):355. PMID: 28945833.
 7. Parise CA, Caggiano V. The Influence of Socioeconomic Status on Racial/Ethnic Disparities among the ER/PR/HER2 Breast Cancer Subtypes. *J Cancer Epidemiol.* 2015; 2015:813456. doi: 10.1155/2015/813456. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26339244; PMCID: PMC4539118.
 8. Puzstai L, Foldi J, Dhawan A, DiGiovanna MP, Mamounas EP. Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):e390–e396. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30158-5. PMID: 31267973.
 9. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortés J. 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 Sep;24(9):2278–84. doi: 10.1093/annonc/mdt182. Epub 2013 May 22. PMID: 23704196.
 10. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol* 2020;9(3):32. doi: 10.21037/cco-20-123.
 11. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 May 1;17(5.5):552–555. doi: 10.6004/jnccn.2019.5006. PMID: 31117035.
 12. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, Oving IM, Honkoop AH, Tick LW, van de Wouw AJ, Mandigers CM, van Warmerdam LJ, Wesseling J, Vrancken Peeters MT, Linn SC, Sonke GS; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1630–1640. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30413379.
 13. Коваленко, Е.И. Неоадьювантная терапия рака молочной железы. Значение резидуальной болезни / Е.И. Коваленко, Е.В. Артамонова // Медицинский алфавит. — 2020. — № 20. — С. 30–33. — DOI 10.33667/2078-5631-2020-20-30-33. — EDN KTKGEI.
 14. Колядина, И.В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии / И.В. Колядина, И.В. Поддубная // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2020. — Т. 16, № 3. — С. 46–56. — DOI 10.17650/1994-4098-2020-16-3-46-55. — EDN IVYYPO.
 15. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы / С.А. Тюлядин, Л.Г. Жукова, И.А. Королева [и др.] // Злокачественные опухоли. — 2021. — Т. 11, № 352-1. — С. 119–157. — DOI 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09. — EDN NMXYNU.

© Кривохижин Игорь Викторович (krivokhizhin1993@mail.ru); Парсаданян Арапат Микичович (parsadanyanam@surgutokb.ru);

Степанян Арус Араатовна (arus_pars@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»