DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-4

Цитирование: Фролова М.А., Глазкова Е.В., Петровский А.В., Крохина О.В., Стенина М.Б., Тюляндин С.А. Роль неоадъювантного подхода в лечении первично операбельного HER2-позитивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (2) : 4

РОЛЬ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОГО HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Фролова, Е.В. Глазкова, А.В. Петровский, О.В. Крохина, М.Б. Стенина, С.А. Тюляндин

ФГУБ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Неоадъювантная системная терапия является важной составляющей комплексного лечения первично операбельного HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ). В связи с этим чрезвычайно важным представляется поиск факторов, предсказывающих эффективность лечения, а также оптимальной системы оценки ответа опухоли. В исследовании проведен анализ факторов, предсказывающих достижение полной патоморфологической регрессии (пПР) при люминальном и нелюминальном HER2-позитивных подтипах. Морфологическая оценка ответа опухоли на лечение проводилась по системе RCB, также изучены дополнительные характеристики резидуальной опухоли. Показано, что комплексная оценка, включающая систему RCB и уровень Ki67, позволяет разделить больных на прогностические группы и индивидуализировать тактику адъювантной терапии.

Ключевые слова: неоадъювантный подход, HER2-позитивный рак молочной железы.

РМЖ с гиперэкспрессией HER2/neu составляет порядка 20–30% среди всех подтипов и характеризуется высокой пролиферативной активностью и агрессивным течением. С молекулярной точки зрения различают как минимум 2 основных подтипа с гиперэкспрессией HER2 (HER2-обогащенный и люминальный В), которые могут отличаться по прогнозу и чувствительности к терапии. С клинической точки зрения к HER2-обогащенному подтипу можно отнести большинство HER2-позитивных опухолей, отрицательных по РЭ и РП. К люминальному В подтипу формально относят HER2-позитивные опухоли, положительные по рецепторам эстрогена (РЭ) и/или рецепторам прогестерона (РП), хотя при молекулярном анализе гормонозависимые HER2-позитивные опухоли практически равномерно подразделяются на 4 подтипа: HER2-обогащенный (33%), люминальный А (30%), люминальный В (15%) и normal like (21%) подтипы. Гормонозависимые опухоли составляют примерно половину всех HER2-позитивных опухолей (56%) [1].

Частота достижения пПР при HER2-позитивных опухолях высока и существенным образом коррелирует с отдаленными результатами лечения, особенно при рецептор-отрицательных опухолях. Так, в анализе CTNeoBC было показано, что при достижении пПР HR в отношении БРВ при рецептор-отрицательных опухолях составляет 0,25, в то время как при рецептор-положительных — 0,58 [2].

Анти-HER2-терапия является неотъемлемой составляющей неоадъювантной (НА) терапии HER2-позитивного РМЖ. Долгое время стандартными НА-режимами являлись последовательные антрациклин/таксан-содержащие режимы, где ко второму, таксановому, этапу добавляет-

ся трастузумаб, либо безантрациклиновый режим TCH (доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб). Последующие попытки увеличения частоты пПР при HER2-позитивных опухолях связаны с добавлением к стандартным схемам лечения второго анти-HER2-направленного препарата, а именно лапатиниба или пертузумаба. В исследовании III фазы NeoALTTO с участием 455 больных добавление лапатиниба к комбинации трастузумаба и паклитаксела привело к увеличению частоты пПР с 27,6% до 46,8% ($p=0,0007$) [3]. Это исследование одним из первых показало, что частота достижения пПР и ее влияние на выживаемость существенно различаются при HER2-позитивных гормонозависимых опухолях и опухолях, отрицательных по рецепторному статусу. Так, при рецептор-отрицательных опухолях частота пПР в комбинированной группе составила 61,3% по сравнению с 36,5% в группе трастузумаба ($p=0,002$). При гормонозависимых опухолях добавление лапатиниба также приводило к значимому увеличению пПР — 41,6% против 22,7% ($p=0,013$), однако частота ее достижения была существенно ниже. Была продемонстрирована связь между пПР и выживаемостью, но различия были значимы только при рецептор-отрицательных опухолях. Таким образом, достижение пПР имеет разное прогностическое значение в зависимости от рецепторного статуса опухоли. Становится очевидным, что HER2-позитивные гормонозависимые опухоли и HER2-позитивные опухоли с отрицательными рецепторами стероидных гормонов являются самостоятельными заболеваниями с различной чувствительностью к терапии и разным прогнозом, дальнейшие клинические исследования для них необходимо планировать отдельно.

Собственные исследования

В исследованиях NeoSphere и TRYPHAENA исследовалась значимость двойной блокады пертузумабом и трастузумабом в неоадъювантном режиме. В исследовании NeoSphere было показано, что добавление пертузумаба к терапии доцетакселом и трастузумабом приводит к увеличению частоты пПР в молочной железе и лимфоузлах с 21,5 до 39,3% (HR 0,55, $p=0,0072$) [4]. Причем наибольшие различия наблюдались у больных с рецептор-отрицательными опухолями — 63,2% в комбинированной группе против 36,8% в группе с трастузумабом (пПР в молочной железе) против 26 и 20% при гормонозависимых опухолях, соответственно.

В исследовании TRYPHAENA изучалась общая и кардиологическая безопасность двойной блокады пертузумабом и трастузумабом в сочетании со стандартными режимами ХТ антрациклинами и таксанами, а также доцетакселом в сочетании с карбоплатином [5]. Было показано, что частота побочных явлений не различалась весомо между группами и определялась в первую очередь токсичностью проводимой ХТ. Частота пПР также существенно не отличалась между группами и была достаточно высока — от 54,7% до 63,6%. В соответствии с результатами других исследований, наибольшая частота пПР наблюдалась у больных рецептор-отрицательными опухолями. Так, в группе двойной анти-HER2-блокады в сочетании с доцетакселом и карбоплатином частота пПР в молочной железе составила 81,1%. На основании этих исследований в 2013 году пертузумаб получил ускоренное одобрение от FDA для использования в неоадъювантной терапии.

Интересным представляется изучение добавления препаратов платины к стандартным антрациклин/таксан-содержащим режимам с трастузумабом для увеличения частоты пПР, особенно при рецептор-отрицательных опухолях, где есть четкая зависимость между пПР и выживаемостью. В доклинических исследованиях был показан строгий синергичный эффект между трастузумабом и комбинацией таксанов и карбоплатина [6]. Единственным рандомизированным исследованием, изучавшим эффективность добавления карбоплатина к НА ХТ с трастузумабом при HER2-позитивном РМЖ — GeparSixto. В отличие от тройного негативного подтипа, при котором наблюдалось увеличение частоты пПР при добавлении карбоплатина к НА-терапии, при HER2-позитивном подтипе такого увеличения отмечено не было. Частота пПР составила 52,9% в группе без карбоплатина и 48,9% с карбоплатином ($p=0,585$) [7]. Однако следует отметить, что в этом исследовании применялась нестандартная схема ХТ для HER2-подтипа, а именно комбинация липосомального доксорубина и паклитаксела в еженедельном режиме. Кроме того, отмечалась высокая частота редукции дозы и отмены препаратов в связи с токсичностью терапии.

В последнее время приходит понимание роли неоадъювантной терапии в определении прогноза. Так, больные с пПР имеют наилучшие показатели выживаемости. Однако, не у всех больных с резидуальной опухолью плохой прогноз. Остро встает вопрос выбора наиболее оптимальной системы оценки ответа опухоли на лечение, которая позволила бы

разделить больных на прогностические группы для определения тактики после НА-терапии, а также изучение дополнительных маркеров резидуальной опухоли.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании включена 71 больная HER2-позитивным подтипом РМЖ T1-2N0-1M0 стадий; пациентки получали предоперационную ХТ по одной из схем:

1. 4 курса АС (доксорубин 60 мг/м²+циклофосфамид 600 мг/м²) внутривенно капельно 1 раз в 3 недели, затем паклитаксел 80 мг/м²+трастузумаб 4 мг/кг (1-е введение), затем 2 мг/кг внутривенно капельно еженедельно 12 недель;
2. Паклитаксел 80 мг/м²+трастузумаб 4 мг/кг (1-е введение), затем 2 мг/кг внутривенно капельно еженедельно 12 недель, затем 4 курса АС +трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели;
3. Паклитаксел 60 мг/м²+карбоплатин AUC2+трастузумаб 4 мг/кг (1-е введение), затем 2 мг/кг внутривенно капельно еженедельно 12 недель, затем 4 курса АС +трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели (только рецептор-отрицательные опухоли).

В таблице 1 представлена характеристика больных. Медиана возраста составила 42 года, 60% больных имели опухоли 2-й степени злокачественности. Медиана Ki67 составила 49%. У 4 больных выявлены герминальные мутации

Таблица 1. Общая характеристика больных HER2-позитивным РМЖ

Признак	n= 71 (%)
Возраст, медиана (диапазон)	42 (27–68)
Критерий Т	
Т1	12 (17%)
Т2	59 (83%)
Критерий N	
N0	39 (54,9%)
N1	32 (45,1%)
Степень злокачественности	
2	42 (59,2%)
3	29 (40,8%)
Ki67, медиана (диапазон)	49 (16–95)
Подтип	
Люминальный	41 (57,7%)
Нелюминальный	30 (42,3%)
Экспрессия AR, баллы	n= 43
Есть	43 (100%)
7–8	36 (83,7%)
5–6	5 (11,6%)
3–4	2 (4,7%)
ИОЛ, % медиана 10%	n= 64
< 30	46 (71,9%)
> 30	18 (28,1%)
Герминальные мутации	n= 52
Нет	45 (86,5%)
BRCA1/2	4 (7,7%)
CHEK2	3 (5,8%)

в генах BRCA1/2, у 3 в гене CHEK2. У 43 пациенток определена экспрессия рецепторов андрогенов в опухоли, и во всех случаях опухоли были положительны по этому показателю, уровень экспрессии в подавляющем большинстве случаев был высокий (7–8 баллов по Allred в 83,7% случаев).

При сравнении уровня Ki67 у больных с пПР и без пПР не было выявлено статистически значимых различий, в связи с чем было принято решение по данному признаку разделять больных по медиане (50%). У 64 больных оценен уровень ИОЛ, медиана составила 10%. Был проведен ROC анализ по выявлению порогового значения уровня ИОЛ для предсказания шанса достижения пПР, который показал, что пороговым уровнем ИОЛ может считаться 30% (чувствительность 86%). 28,1% больных имели высокий (>30%) уровень ИОЛ, который в 2 раза чаще определялся при нелюминальном подтипе: 41,4% против 17,2% при люминальном ($p=0,05$).

После окончания всего объема НА-химиотерапии больным выполнялись хирургические вмешательства различного объема.

Ответ опухоли на лечение оценивался по системе RCB (residual cancer burden), которая включает в себя комплексную оценку резидуальной опухоли, а именно размер ложа первичной опухоли, клеточность, количество метастатических лимфатических узлов, размер наибольшего метастаза в лимфатическом узле [8]. Эти данные обычно вносятся в специальную формулу, и в результате вычисляются индекс RCB (как непрерывная переменная) и класс RCB, имеющий 4 степени: 0, I, II, IV, где 0 соответствует пПР. Технически вычисление индекса RCB доступно в специальном калькуляторе на сайте онкологического центра MD Anderson [<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>].

В качестве адъювантной терапии больным проводились введения трастузумаба суммарно до 1 года (с учетом неоадъювантной терапии) и гормонотерапия при гормонозависимых опухолях в стандартном объеме. Медиана времени наблюдения составила 38,2 месяца (17,5–93,1 месяца).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка по RCB проведена у 71 прооперированной больной. Частота достижения полной патоморфологической регрессии или RCB0 составила 53%, частота достижения RCB0+1 — 74,6%.

При однофакторном анализе признаков, влияющих на достижение RCB0 во всей группе больных, тенденцию к статистической значимости показали подтип опухоли и уровень ИОЛ. Так, при люминальном подтипе частота RCB0 составила 43,9% против 66,7% при нелюминальном ($p=0,09$). При уровне ИОЛ $\geq 30\%$ частота RCB0 составила 72,2% против 47,8% при низком уровне (<30%) ($p=0,09$). Достижение RCB0+1 также чаще наблюдалось при нелюминальном подтипе: 86,7% против 65,8% при люминальном

($p=0,05$). Достоверное влияние на достижение RCB0+1 оказывала степень злокачественности опухоли (93,1% при 3 степени и 61,9% при 2, $p=0,004$).

Факторы, влияющие на достижение RCB0 при люминальном и нелюминальном HER2-позитивном подтипе

Мы провели анализ влияния различных клиничко-морфологических факторов на частоту достижения RCB0 и RCB0+1 отдельно для люминального и нелюминального HER2-позитивных подтипов. Частота достижения RCB0 при нелюминальном HER2-позитивном подтипе составила 66,7%, частота RCB0+1 — 86,7%. При однофакторном анализе не было выявлено признаков, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+1, включая добавление карбоплатина к стандартной антрациклин/таксан-содержащей ХТ.

Был проведен анализ зависимости частоты RCB0 от уровня ИОЛ и проведения платиносодержащей ХТ. Оказалось, что при высоком уровне ИОЛ ($\geq 30\%$) частота RCB0 составила 83,3% (5/6) в группе с карбоплатином против 50% (3/6) в группе без карбоплатина ($p=0,55$). При низком уровне ИОЛ частота RCB0 не отличалась в группах с карбоплатином и без него — 60% (6/10) и 71,4% (5/7) соответственно.

Частота достижения RCB0 при люминальном HER2-позитивном подтипе составила 43,9%, частота RCB0+1 — 65,8%. При однофакторном анализе признаков, влияющих на достижение RCB0, тенденцию к статистической значимости показали такие факторы, как отсутствие экспрессии РП и высокий уровень ИОЛ. Так, при уровне экспрессии РП 7–8 баллов частота достижения RCB0 составила 33,3%, при отсутствии экспрессии — 75% ($p=0,08$). Частота достижения RCB0 при высоком уровне ИОЛ была в 2 раза выше, чем при низком — 83,3% против 37,9% ($p=0,07$).

Возможно, высокий уровень ИОЛ в первичной опухоли при нелюминальном подтипе отвечает за чувствительность в первую очередь к препаратам платины, при люминальном — за чувствительность к химиотерапии вообще.

Достижение RCB0+1 при люминальном подтипе чаще наблюдалось при 3 степени злокачественности опухоли — 93,1%, чем при 2 степени — 61,9% ($p=0,06$).

Изучение характеристик резидуальной опухоли

У 33 больных не была достигнута RCB0, и у них изучались дополнительные характеристики резидуальной опухоли. Индекс пролиферации Ki67 был определен в резидуальной опухоли в 15 случаях. Медиана составила 25% (диапазон 3–70). При попарном сравнении значений Ki67 до лечения и в резидуальной опухоли имело место значимое снижение индекса пролиферации на фоне проведения НАХТ ($p=0,02$) (рис. 1).

Уровень ИОЛ в резидуальной опухоли определен у 30 больных, медиана составила 5%. При попарном сравнении

Собственные исследования

Рисунок 1. Попарное сравнение уровня Ki67 до лечения и в резидуальной опухоли при HER2-позитивном РМЖ.

Рисунок 2. Попарное сравнение уровня ИОЛ — до лечения и в резидуальной опухоли при HER2-позитивном РМЖ.

уровня ИОЛ до лечения и в резидуальной опухоли не было выявлено значимых отличий ($p=0,21$) (рис. 2). Высокий уровень ИОЛ в резидуальной опухоли отмечен только у 2 больных (обе с люминальным подтипом).

Оценка выживаемости

За время наблюдения прогрессирование зафиксировано у 4 больных (5,6%). Медиана времени до прогрессирования составила 24,8 месяца (диапазон 7,0–59,3 месяцев). У одной больной (с пПР) прогрессирование (метастазы в головном мозге) наступило через 1 месяц после оперативного вмешательства, возможно, субклинические метастазы уже имелись до начала лечения. Кроме этой больной, которая погибла через 9 месяцев после обнаружения метастазов, все остальные пациентки живы. Трехлетняя БРВ во всей группе составила 94,7%, 3-летняя ОВ — 98,4%. В группе люминального HER2-позитивного РМЖ 3-летняя БРВ составила 97,6%, в группе нелюминального — 91,4%.

При анализе исходных клинко-морфологических факторов ни один из них не показал статистически значимого влияния на риск рецидива. Отметим, что чаще рецидивы наблюдались при высоком ($\geq 50\%$) уровне Ki67 (8,8% про-

тив 2,7% при уровне $< 50\%$, $p=0,34$) и экспрессии РА менее 7-8 баллов (14,3% против 8,3%, $p=0,52$).

В связи с небольшим числом рецидивов нам не удалось выявить достоверных различий в выживаемости в зависимости от достижения и недостижения RCB0. Трехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при достижении RCB0 составила 97,4%, при отсутствии RCB0 — 91,3% (ОР 0,25, 95% ДИ 0,035 1,86, $p=0,18$).

В то же время показатели выживаемости у больных с RCB0+I и RCBII+III имели достоверные различия. Так, трехлетняя БРВ у больных с RCB0+I составила 98,1%, при RCBII+III — 86,7 (ОР 0,86, 95% ДИ 0,09 0,79, $p=0,03$) (рис. 3).

Выживаемость больных с RCBII+III и Ki67 $< 20\%$ была близка к выживаемости больных с RCB0+I, в то время как выживаемость при RCBII+III и Ki67 $\geq 20\%$ была достоверно хуже (100%, 98,1% и 71,4% соответственно, $p=0,02$, рис. 4).

Нам не удалось провести анализ выживаемости в зависимости от динамики ИОЛ, так как высокий уровень ИОЛ в резидуальной опухоли отмечен только у 2 больных. Отметим, что рецидивы развились лишь у больных с уровнем ИОЛ $\leq 10\%$.

Таким образом, проведение неоадъювантной химиотерапии у больных ранним HER2-позитивным РМЖ, а также

Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость при HER2-позитивном РМЖ у больных с RCB0+I и RCBII+III.

Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость при HER2-позитивном РМЖ в зависимости от класса RCB и уровня Ki67.

оценка ответа опухоли на лечение по системе RCB позволяют разделить больных на прогностические группы. Определение в резидуальной опухоли такого параметра, как Ki67 позволяет получить дополнительную прогностическую информацию и выделить больных с неблагоприятным прогнозом для проведения адъювантной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологическая оценка ответа опухоли на неоадъювантную терапию в нашем исследовании проводилась по современной системе RCB, которая, в отличие от тех систем, которые используются в настоящее время, позволяет получить четкую прогностическую информацию. Так, влияние класса RCB на выживаемость было продемонстрировано в когортном исследовании MDACC LAB 98 240, включившем 823 больных РМЖ T1-3N0-1 стадий после НАХТ последовательными таксан-антрациклиновыми схемами. Оказалось, что 5-летняя БРВ больных с RCB0 и RCB1 составила 92% (95% ДИ: 86–96) и 94% (95% ДИ: 88–97), соответственно, в то время как при RCBII и III эти показатели были значительно ниже — 80% (95% ДИ: 59–82) и 58% (95% ДИ: 45–81). У больных с HER2-позитивными опухолями (203 больных), которые получали последовательные антрациклин-таксановые комбинации с трастузумабом, 5-летняя БРВ в соответствии с классами RCB составила: 95% (95% ДИ: 88–98) при 0 классе, 81% (95% ДИ: 64–90) при I, 74% (95% ДИ: 61–84) при II и 21% (95% ДИ: 5–45) при III.

Частота достижения пПР (RCB0) в нашем исследовании во всей группе больных HER2-позитивным РМЖ составила 53%. В исследовании GeparQuattro частота достижения пПР при проведении ХТ по схеме 4 курса EC, затем 4 курса доцетаксела с трастузумабом у 146 больных HER2-позитивным раком составила 32,9% [9]. Надо сказать, что 70% больных в этом исследовании имели опухоли T1-2 и 92% — N0-1 против 100% в нашем исследовании.

Одной из задач нашей работы стал поиск предиктивных маркеров эффективности НА-терапии в зависимости от экспрессии гормональных рецепторов. Как и предполагалось, частота пПР (RCB0) достоверно различалась при нелюминальном и люминальном подтипах, 66,7% и 43,9% соответственно, что полностью совпадает с литературными данными.

При нелюминальном подтипе не было обнаружено факторов, достоверно влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I, что, по видимому, связано с их высокой частотой и относительно небольшим количеством больных. Надо отметить, что при экспрессии андрогеновых рецепторов менее 7 баллов и высоком уровне ИОЛ частота RCB0+I достигла 100%.

Мы изучали роль добавления карбоплатина к стандартной антрациклин/таксан-содержащей НАХТ при нелюминальном подтипе. В целом не было получено увеличения частоты RCB0. Однако частота RCB0 при нелюминальном подтипе была наибольшей (83,3%) при проведении

карбоплатин-содержащей ХТ и высоком уровне ИОЛ, в то время как в группе без карбоплатина частота RCB0 составила 50%, различия не достигли статистической значимости в силу небольшого количества случаев. При низком уровне ИОЛ частота RCB0 не различалась в группах с карбоплатином и без него — 60% и 71,4% соответственно. Наши данные согласуются с результатами исследования GeparSixto, где было показано, что у больных с лимфоцит-преобладающими формами опухоли добавление карбоплатина существенно повышало эффективность лечения при HER2-позитивном подтипе, частота пПР составила 78%, а в группе без карбоплатина — 50% [10].

Интересно, что при люминальном подтипе в нашем исследовании частота RCB0 была очень высокой и составила 83,3% при высоком уровне ИОЛ при проведении стандартной антрациклин/таксан-содержащей ХТ против всего 37,9% при низком уровне. Можно предположить, что высокий уровень ИОЛ играет различную роль при нелюминальном и люминальном HER2-позитивных подтипах. Так, при нелюминальном подтипе высокий уровень ИОЛ может говорить о высокой чувствительности к платиносодержащей ХТ и предпочтении назначения режима ТСН, в то время как при люминальном подтипе — о чувствительности к ХТ в принципе.

Далее мы отметили, что при люминальном подтипе частота RCB0 существенно выше при отсутствии экспрессии рецепторов прогестерона — 75%, против 33% при их высокой (7-8 баллов по Allred) экспрессии. Возможно, высокая экспрессия рецепторов прогестерона говорит о принадлежности опухоли к люминальному, а не HER2-обогащенному молекулярному подтипу и, соответственно, низкой чувствительности к ХТ.

Трехлетняя БРВ во всей группе составила 94,7%, 3-летняя ОВ — 98,4%. В группе люминального HER2-позитивного РМЖ 3-летняя БРВ была 97,6%, в группе нелюминального — 91,4%. Мы не ставили своей целью сравнение результатов по выживаемости с данными литературы, поскольку больные получали стандартные режимы НА-терапии. Кроме того, сравнения могут быть некорректны в связи с тем, что в большинстве исследований была смешанная популяция больных (ранние и местнораспространенные стадии).

Наибольший интерес представляет оценка выживаемости в зависимости от наличия резидуальной опухоли и ее характеристик. В связи с небольшим числом рецидивов нам не удалось выявить достоверных различий в выживаемости в зависимости от достижения или недостижения RCB0. Трехлетняя БРВ при достижении RCB0 составила 97,4% при отсутствии RCB0 91,3% (ОР 0,25, 95% ДИ 0,035–1,86, $p=0,18$), тогда как показатели выживаемости у больных с RCB0+I и RCBII+III имели достоверные различия. Трехлетняя БРВ у больных с RCB0+I составила 98,1%, при RCBII+III — 86,7 (ОР 0,86, 95% ДИ 0,09–0,79, $p=0,03$).

Резидуальная опухоль была изучена у 33 больных, не достигших RCB0, отмечено достоверное снижение уровня Ki67 в резидуальной опухоли после проведения НАХТ. Не

Собственные исследования

было зафиксировано изменения уровня ИОЛ по сравнению с исходным. Это связано с тем, что большинство больных с исходно высоким уровнем ИОЛ (13/18) достигли RCB0. Из 5 больных с исходно высоким уровнем ИОЛ, не достигших RCB0, у 2 он остался на прежнем уровне, у 3 — снизился.

Лишь несколько исследований изучали роль ИОЛ в резидуальной опухоли при HER2-позитивном РМЖ. В исследовании Наму (2017), изучалось значение ИОЛ в первичной и резидуальной опухоли, а также динамика изменения уровня ИОЛ [11]. Уровень ИОЛ в первичной опухоли не влиял на частоту достижения пПР. Не было обнаружено и корреляции между ИОЛ до начала лечения и выживаемостью. Авторы отметили достоверное снижение уровня ИОЛ на фоне проведения терапии. Интересно, особенностью данного исследования было то, что уровень ИОЛ определялся и у больных с пПР, и была отмечена строгая корреляция между снижением ИОЛ и достижением пПР. Поскольку в нашем исследовании высокий уровень ИОЛ в резидуальной опухоли был отмечен всего у 2 больных, мы не можем высказаться о его прогностической значимости. В обсуждаемом исследовании уровень ИОЛ >25% в резидуальной опухоли был независимым негативным прогностическим фактором в отношении безрецидивной выживаемости (HR 7,98, 95% ДИ 1,68–37,77, $p=0,009$). Авторы отмечают, что эти результаты отличаются от результатов изучения ИОЛ в резидуальной опухоли при ТН РМЖ, где высокий уровень ИОЛ коррелирует с лучшей выживаемостью (что показано и в нашем исследовании). Возможно, эти различия связаны с разными иммунологическими особенностями подтипов РМЖ и использованием трастузумаба при HER2-позитивном подтипе и требуют дальнейшего изучения.

Далее мы изучали роль индекса Ki67 в резидуальной опухоли. Оказалось, что выживаемость больных с RCBII+III и Ki67<20% была близка к выживаемости больных с RCB0+I, в то время как при RCBII+III и Ki67≥20% она была достоверно хуже (98,1%, 100% и 71,4% соответственно, $p=0,02$), что соответствует результатам, полученным при ТН подтипе. Насколько нам известно, это первое сообщение о роли Ki67 в резидуальной опухоли у больных HER2-позитивным РМЖ.

В исследовании Sheri (2015) было показано, что сочетание таких показателей, как класс RCB и Ki67 имеет большую прогностическую точность, чем каждый показатель в отдельности, 24% больных имели опухоли HER2-позитивного подтипа [12]. Однако, не сообщаются данные по выживаемости в зависимости от RCB и Ki67 отдельно для этого подтипа. Можно предположить, что низкий уровень Ki67 в резидуальной опухоли является универсальным признаком хорошего прогноза для всех подтипов, в отличие от уровня ИОЛ, как обсуждалось выше.

Разделение больных на прогностические группы в зависимости от класса RCB и дополнительных характеристик резидуальной опухоли особенно важно в свете результатов исследования KATHERINE, где больные, не достигшие пПР при проведении стандартной антрациклин/таксан или таксан-содержащей ХТ с трастузумабом, получали адъювантную терапию T-DM1 или трастузумабом [13]. Авторами было показано значимое увеличение 3-летней выживаемости без инвазивного рака при назначении 14 курсов T-DM1 по сравнению с контрольной группой. Данный подход представляется наиболее оптимальной стратегией в настоящее время. Больные с RCBII-III и высоким уровнем Ki67 могут иметь максимальный выигрыш от постНА-терапии T-DM1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование подтвердило, что лечение первично операбельного HER2-позитивного РМЖ должно начинаться с неоадъювантной терапии. Учитывая различные характеристики люминального и нелюминального HER2-позитивных подтипов, различную чувствительность к терапии и факторы, влияющие на ее эффективность, необходимо планировать неоадъювантные исследования для этих подтипов отдельно. Оценка ответа опухоли на лечение по системе RCB, а также дополнительные характеристики резидуальной опухоли позволяют разделить больных по прогностическим группам для индивидуализации тактики постнеоадъювантной терапии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мона А. Фролова, к. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Елена В. Глазкова, аспирант отделения клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Александр В. Петровский, к. м. н., заместитель директора по образовательной деятельности ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ольга В. Крохина, к. м. н., маммолог, хирург-онколог, старший научный сотрудник отделения реконструктивной и пластической онкохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Марина Б. Стенина, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Сергей А. Тюляндин, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-4

For citation: Frolova M. A., Glazkova E. V., Petrovsky A. V., Krokhina O. V., Stenina M. B., Tyulyandin S. A. The role of the neoadjuvant approach in the treatment of primary operable HER2-positive breast cancer. *Malignant Tumours*. 2020; 10 (2) : 4 (In Russ)

THE ROLE OF THE NEOADJUVANT APPROACH IN THE TREATMENT OF PRIMARY OPERABLE HER2-POSITIVE BREAST CANCER

M. A. Frolova, E. V. Glazkova, A. V. Petrovsky, O. V. Krokhina, M. B. Stenina, S. A. Tyulyandin

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract: Neoadjuvant systemic therapy is an essential component of the comprehensive treatment of primary operable HER2-positive breast cancer. Therefore, it is extremely important to search for treatment efficacy predictors and optimal system for assessing tumor response to treatment. The study analyzed factors predicting pathological complete response (pCR) in patients with luminal and non-luminal HER2-positive tumor subtypes. The morphological assessment of the tumor response to treatment was carried out using the RCB system; additional characteristics of the residual tumor were studied as well. It was shown that a comprehensive assessment involving the use of the RCB system and determination of the Ki - 67 level helps to divide patients into prognostic groups and individualize the adjuvant therapy plan.

Key words: neoadjuvant approach, HER2-positive breast cancer.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mona A. Frolova, MD, PhD, Leader Researcher at Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Elena V. Glazkova, Postgraduate Student at Department of Clinical Pharmacology N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Alexandr V. Petrovsky, MD, PhD, Deputy Director for Educational Activities N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Olga V. Krokhina, MD, PhD, Breast Oncologist, Senior Researcher at Department of Reconstructive and Plastic Oncologic Surgery N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Marina B. Stenina, MD, PhD, DSc, Leading Researcher at Department of Clinical Pharmacology N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sergey A. Tyulyandin, MD, PhD, DSc, Prof, Deputy Director for Research, Head of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Rivenbark, A.G. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine / A.G. Riverbank, S.M. O'Connor, W.B. Coleman // *Am J Path.* — 2013. — 183(4). — P. 1113-1124.
2. Cortazar, P. Pathological complete response and long term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch et al. // *Lancet.* — 2014. — Jul 12. — 384 (9938). — P. 164-72.
3. Baselga, J. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open label, multicentre, phase 3 trial / J. Baselga, I. Bradbury, H. Eidmann et al. // *Lancet.* — 2012. — 379. — P. 633-40.
4. Gianni, L. 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 / L. Gianni, T. Pienkowski, Y.H. Im et al. // *Lancet Oncol.* — 2012. — 13. — P. 25-32.
5. Schneeweiss, A. 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) / A. Schneeweiss, S. Chia, T. Hickish et al. // *Ann Oncol.* — 2013. — 24. — P. 2278-2284.
6. Pegram, M.D. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer / M.D. Pegram, G.E. Konecny, C. O'Callaghan et al. // *J Natl Cancer Inst.* — 2004. — 96. — P. 739-49.

Собственные исследования

7. von Minckwitz, G. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial / G. von Minckwitz, A. Schneeweiss, S. Loibl et al. // *Lancet Oncol.* — 2014. — 15(7). — 747e56.
8. Symmans, W.F. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy / W.F. Symmans, F. Peintinger, C. Hatzis et al. // *J Clin Oncol.* — 2007. — Oct 1. — 25(28). — P. 4414-22.
9. Untch, M. Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the GeparQuattro Study / M. Untch, M. Rezai, S. Loibl et al. // *JCO.* — 2010. — Vol. 28, N 12. — April 20.
10. Denkert, C. Tumor Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Triple Negative Primary Breast Cancers / C. Denkert, G. von Minckwitz, J.C. Brase et al. // *J Clin Oncol.* — 2015. — Mar 20. — 33(9). — P. 983-91.
11. Hamy, A.S. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease free survival in HER2-positive breast cancer / A.S. Hamy, J.Y. Pierga, A. Sabaila // *Ann Oncol.* — 2017. — 28. — P. 2233-2240.
12. Sheri, A. Residual proliferative cancer burden to predict longterm outcome following neoadjuvant chemotherapy / A. Sheri, I.E. Smith, S.R. Johnston // *Ann Oncol.* — 2015. — 26. — P. 75-80.
13. von Minckwitz, G. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer / G. von Minckwitz, C.S. Huang, M.S. Mano et al. // *N Engl J Med.* — 2019. — Feb 14. — 380(7). — P. 617-628.