DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13

Цитирование: Морозов Д. А., Колядина И. В., Ганьшина И. П., Хохлова С. В., Кометова В. В., Родионов В. В., Поддубная И. В. Особенности ответа на неоадъювантную химиотерапию у больных с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы II–III стадий (оригинальное исследование). Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (4) : 5–13

ОСОБЕННОСТИ ОТВЕТА НА НЕОАДЪЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ С АГРЕССИВНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОДТИПАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ II–III СТАДИЙ (ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Д. А. Морозов[1], И. В. Колядина[1, 2], И. П. Ганьшина[3], С. В. Хохлова[2], В. В. Кометова[2], В. В. Родионов[2, 4], И. В. Поддубная[1]

[1] *ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия*
[2] *ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия*
[3] *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*
[4] *ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия*

Цель: проанализировать ответ опухоли на НАХТ при агрессивных биологических подтипах рака молочной железы (РМЖ) II–III стадии с учетом современных систем оценки остаточной патоморфологической стадии и остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB.

Материалы и методы: В анализ включено 172 пациентки с РМЖ II–III стадий с агрессивными биологическими подтипами опухоли (тройным негативным — 34,3%, HER2+ раком — 28,5%, люминальным В HER2- негативным РМЖ — 37,2%). Медиана возраста пациенток — 47 лет (24–81 года); преобладал размер опухоли cT2 (65,1%), поражение регионарных лимфоузлов имели 69,8%; степень злокачественности G3–62,8%, Ki67≥30% выявлен в 90,7% случаев. Все больные получали современную неоадъювантную химиотерапию (НАХТ), при HER2+ раке — с анти-HER2-блокадой и последующее хирургическое лечение. Морфологическая оценка включала оценку остаточной морфологической стадии — ypTN и остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB.

Результаты: Полный патоморфологический ответ (отсутствие остаточной инвазивной опухоли в молочной железе или регионарных лимфоузлах — tpCR) был отмечен у 69 из 172 больных (40,1%), что соответствовало морфологической стадии ypT0N0 и классу RCB-0. Частота достижения tpCR была максимальна при HER2+ раке (63% — при нелюминальном HER2+ подтипе и 59,1% — при люминальном HER2+ РМЖ) и при тройном негативном варианте заболевания — 50,8%. При этом, у пациенток с люминальным HER2- негативным РМЖ частота достижения tpCR составила всего 15,6%, p<0,0001.

Распределение классов RCB в общей группе составило 6,4% (RCB-I), 30,2% (RCB-II) и 23,3% (RCB-III) и значимо разнилось между биологическими подтипами. При тройном негативном РМЖ практически отсутствовал класс RCB-I (всего 1,7%), остаточная опухоль соответствовала классу RCB-II и III в 25,4 и 23,7% случаев, соответственно. При HER2+ раке доля пациенток с минимальной остаточной опухолью класса RCB-I достигла 9,1% при люминальном и 11% при нелюминальном вариантах; класс RCB-II был отмечен у каждой четвертой пациентки, а RCB-III был выявлен всего в 9% случаев при люминальном HER2+ раке и полностью отсутствовал при нелюминальном HER2+ подтипе заболевания. Пациентки с люминальным В HER2- негативным РМЖ имели в большинстве случаев остаточную опухолевую нагрузку, соответствующую классу RCB-II и RCB-III — в 39,1% и 37,5% случаев, соответственно, p<0,0001.

Выводы: пациенты с агрессивными биологическими подтипами РМЖ имеют не только значимые различия в частоте достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ, но и существенные особенности в распределении классов остаточной опухолевой нагрузки, что может отразиться на дальнейшем прогнозе заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы II–III стадии, тройной негативный рак, HER2+ подтип, люминальный В HER2- негативный подтип, неоадъювантная химиотерапия, двойная анти-HER2-блокада, платино-содержащая химиотерапия, полный патоморфологический ответ — tpCR, остаточная патоморфологическая стадия — ypTN, RCB

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) является социально значимой онкопатологией, лидирующей как в структуре заболеваемости, так и в структуре летальности от злокачественных новообразований в нашей стране [1]. Открытие ключевых опухолевых маркеров: рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) и индекса пролиферации Ki67 привело к выделению основных биологических подтипов РМЖ, что изменило стратегию лечения при ранних стадиях заболевания [2]. Общемировым трендом в лечении агрессивных вариантов РМЖ II–III стадии (тройного негативного рака, HER2+ подтипа и люминального B HER2-негативного РМЖ) стало проведение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) [3–5]. Лекарственный этап в качестве стартового позволяет улучшить не только непосредственные результаты лечения пациентов (сократить локорегионарное лечение), так и добиться улучшения выживаемости за счет селекции больных на группу благоприятного прогноза (достигших полного регресса опухоли на неоадъювантном этапе) и группу высокого риска рецидива (с остаточной опухолью), нуждающуюся в эскалации последующей адъювантной терапии [6–9].

Ключевым вопросом остается оценка патоморфологического ответа опухоли на НАХТ, поскольку данный параметр является стратегическим для выработки дальнейшего лечебного алгоритма и оценки прогноза при РМЖ. Введение системы оценки остаточной опухолевой нагрузки RCB (Residual Cancer Burden) у пациенток, получивших неоадъювантное лечение, позволило стандартизировать оценку патоморфологического ответа, что чрезвычайно важно для клинической практики [10,11]. Однако, остается открытым вопрос конкордантности систем оценки остаточной патоморфологической стадии и остаточной опухолевой нагрузки при агрессивных биологических подтипах РМЖ. Кроме того, недостаточно изучены особенности распределения классов RCB (минимальной, умеренной или значимой остаточной опухолевой нагрузки) после современных режимов неоадъювантной химиотерапии с включением препаратов платины (при тройном негативном раке) и с двойной анти-HER2-блокадой (при HER2+ РМЖ), что и послужило обоснованием для проведения данного анализа.

Цель

Проанализировать ответ опухоли на НАХТ при агрессивных биологических подтипах РМЖ II–III стадии с учетом современных систем оценки остаточной патоморфологической стадии и остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB.

Материалы и методы

В анализ включено 172 пациентки с РМЖ II–III стадий, получивших комплексное лечение по поводу основного заболевания в ФГБУ «НМИЦ им. Н. Н. Блохина» и ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» с 2017 по 2021 гг. Все больные имели агрессивные биологические подтипы РМЖ (тройной негативный рак, HER2+ подтип или люминальный B HER2-негативный вариант), получали неоадъювантную химиотерапию (НАХТ), при HER2+ раке — с анти-HER2-блокадой, и последующее хирургическое лечение. Морфологическая оценка ответа на НАХТ учитывала остаточную патоморфологическую стадию ypTN, а также оценку остаточной опухолевой нагрузки по шкале RCB с использованием online калькулятора (http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Возраст больных, включенных в исследование, составил от 24 лет до 81 года, медиана возраста — 47 лет. Большинство женщин было пременопаузального возраста (107 больных; 62,2%), в менопаузе было 65 пациенток (37,8%). Доля пациенток в возрасте до 40 лет составила 28,5% (n=49), в возрасте 40–50 лет — 30,2% (n=52), 50–60 лет — 19,8% (n=34), старше 60 лет было 37 женщин (21,5%).

Медико-генетическое консультирование на предмет носительства значимых герминальных мутаций генов BRCA1/2 и CHEK2 проведено 128 пациенткам; патогенные мутации выявлены в 23 случаев (18%). Среди патогенных мутаций доминировали мутации в гене BRCA1 — 18 из 23 случаев (78,3%), мутации гена BRCA2 отмечены у 3 из 23 больных (13%), и в 2 случаях выявлены мутации гена CHEK2 (8,7%).

Размер первичной опухоли соответствовал cT1 (≤2,0 см) у 9 больных (5,2%), cT2 (от 2 до 5 см) — у 112 (65,1%), cT3 (более 5,0 см) — у 14 пациенток (8,1%), cT4 — в 37 случаях (21,5%). Статус регионарных лимфоузлов оценивался перед началом НАХТ по результатам клинического, рентгенологического и ультразвукового исследований, все подозрительные или измененные регионарные лимфоузлы были верифицированы при тонкоигольной биопсии или core-биопсии под контролем УЗИ. Поражение регионарных лимфоузлов было подтверждено у 120 больных; статус cN1 отмечен в 91 случае (52,9%), cN2 — в 14 (8,1%), статус cN3 имели 15 пациенток (8,7%). Распределение клинический стадий было следующим: IIA, IIB, IIIA, IIIB и IIIC стадии установлены у 53 (30,8%), 59 (34,3%), 15 (8,7%), 30 (17,4%) и у 15 женщин (8,7%), соответственно. Таким образом, первично-операбельные стадии РМЖ (T1–3N0–1) были отмечены у большинства больных (120 случаев, 69,8%), а местнораспространенный рак (T4; N2–3 статус) имели 52 пациентки (30,2%).

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РМЖ ПЕРЕД НАЧАЛОМ НАХТ

Всем пациенткам выполнена биопсия первичной опухоли; в биопсийном материале оценивались следующие факторы: гистологический подтип опухоли, степень ее

злокачественности, статус рецепторов ER, PR, HER2, индекс пролиферативной активности Ki67, а также наличие лимфоваскулярной инвазии опухоли и уровень TILs. На основании сочетания ER, PR, HER2 и Ki67 выделены основные биологические подтипы опухоли.

Инвазивный протоковый рак был доминирующим гистологическим вариантом РМЖ (143 случая; 83,1%), инвазивный дольковый рак был отмечен у 8 больных (4,7%), другие гистологические варианты (медуллярный, метапластический, слизистый) отмечены у 21 женщины (12,2%). Большинство карцином (108 случаев; 62,8%) было низкодифференцированными (G3), тогда как умеренно-дифференцированный рак G2 был выявлен у 64 женщин (37,2%); пациентки с высокодифференцированным РМЖ (G1) отсутствовали в исследовании.

Уровень Ki67 в первичной опухоли колебался от 10 до 98%, медиана Ki67 составила 53%. Доля пациенток с низким уровнем Ki67<30% составила всего 9,3% (16 случаев), у подавляющего большинства пациенток (90,7%, n=156) индекс Ki67 был высоким (≥30%).

Наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в биопсийном материале изучено у 155 больных; уровень TILs варьировал от 0 до 90%, медиана — 10%. В половине случаев (48,4%) был отмечен низкий уровень TILs <10%, уровень от 10 до 20% выявлен у 19 больных (12,3%), и в 61 случае (39,4%) уровень TILs превысил 20%.

Распределение биологических подтипов РМЖ было следующим: наиболее часто (64 случая; 37,2%) был диагностирован люминальный B HER2-негативный подтип; люминальный HER2+ рак имели 22 пациентки (12,8%), нелюминальный HER2+ подтип — 27 женщин (15,7%), тройной негативный рак отмечен в 59 случаях (34,3%).

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Всем пациенткам с узловой формой РМЖ перед началом НАХТ была проведена маркировка первичной опухоли ± регионарных метастазов с помощью рентгеноконтрастных титановых маркеров, для мониторинга эффективности лечения, ориентира при выполнении последующей операции и морфологической оценки ответа на лечение.

НАХТ проведена всем больным и включала 4 режима химиотерапии, одобренных Клиническими рекомендациями Минздрава РФ [2]:

1) 4 цикла АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2) с последующим переключением на доцетаксел 75 мг/м^2 или паклитаксел 175мг/м^2, каждые 3 недели — у 47 больных, 27,3%;
2) 4 цикла АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2) с последующим переключением на 12 еженедельных введений паклитаксела в дозе 80 мг/м^2 — у 57 пациенток, 33,1%;
3) 4 цикла АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2) с последующим переключением на таксаны (паклитаксел или доцетаксел) и карбоплатин — в 33 случаях, 19,2%;
4) Безантрациклиновый режим: доцетаксел 75 мг/м^2 + карбоплатин AUC6 — у 35 пациенток, 20,3%.

Дозоуплотненные режимы с введением препаратов каждые 2 недели использованы у 14 женщин (8,1%). Все больные с HER2+ РМЖ получали анти-HER2-терапию в составе неоадъювантного лечения, причем, у 6/49 больных с HER2+ РМЖ использовался трастузумаб в дозе 8 мг/кг (нагрузочная доза, далее 6 мг/кг), каждые 3 недели, а у 43 из 49 пациенток (87,8%) — комбинация трастузумаба и пертузумаба.

ХАРАКТЕРИСТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

После окончания НАХТ всем пациенткам выполнена радикальная операция: мастэктомия ± первичная реконструкция (в 124 случаях, 72,1%) либо органосохраняющее лечение (у 48 больных, 27,9%). Первичная реконструкция молочной железы после мастэктомии выполнена 58 больным; 33,7%. Сочетание локального и регионарного лечения был следующим:

- радикальная мастэктомия с регионарной лимфодиссекцией (РМЭ + РЛД) выполнена в 99 случаях (57,9%);
- радикальная мастэктомия с биопсией сигнальных лимфоузлов (РМЭ + БСЛУ) произведена 24 больным (14,0%);
- радикальная резекция молочной железы с регионарной лимфодиссекцией (РР + РЛД) — 25 пациенткам (14,6%);
- радикальная резекция молочной железы с БСЛУ выполнена в 23 случаях (13,5%).

Клиническая и морфологическая характеристика материала наглядно представлена в табл. 1.

ОЦЕНКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА НАХТ

Оценка патоморфологического ответа опухоли на проведенную неоадъювантную системную терапию у всех больных включала оценку остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и оценку остаточной патоморфологической стадии по системе ypTN. Определена конкордантность данных систем оценки патоморфологического ответа опухоли на НАХТ между собой. Проведена оценка патоморфологического ответа опухоли на НАХТ для общей группы и в подгруппах женщин с различными биологическими подтипами РМЖ. Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием международной статистической программы SPSS (v. 22.0 for Windows), непараметрические данные анализировались с использованием теста χ^2 или точного критерия Фишера, различия считались статистически достоверными при $p<0,05$.

Таблица 1. Клиническая и морфологическая характеристика материала

Характеристика материала	Число больных N=172	%
Возраст женщин		
Медиана	47 лет	
Разброс	24–81	
<40 лет	49	28,5%
40–50 лет	52	30,2%
50–60 лет	34	19,8%
Старше 60 лет	37	21,5%
Менструальный статус		
Пременопауза	107	62,2%
Менопауза	65	37,8%
Размер опухоли cT		
T1	9	5,2%
T2	112	65,1%
T3	14	8,1%
T4	37	21,5%
Статус лимфоузлов N		
N0	52	30,3%
N1	91	52,9%
N2	14	8,1%
N3	15	8,7%
Клиническая стадия до НАХТ		
IIA	53	30,8%
IIB	59	34,3%
IIIA	15	8,7%
IIIB	30	17,4%
IIIC	15	8,7%
Операбельный статус		
Первично-операбельные стадии (T1–3N0–1)	120	69,8%
Местно-распространенные стадии (T4 или N2–3)	52	30,2%
Значимые герминальные мутации		
Не выявлены	105	82%
Выявлены	23	18%
Гистологический тип инвазивного РМЖ		
Протоковый (НСТ)	143	83,1%
Дольковый	8	4,7%
Другие типы	21	12,2%

Характеристика материала	Число больных N=172	%
Степень злокачественности G		
G2	64	37,2%
G3	108	62,8%
Уровень Ki67		
Медиана	53%	
Границы	10–98%	
<30%	16	9,3%
≥30%	156	90,7%
Биологический подтип опухоли		
Люминальный B HER2-негативный	64	37,2%
Люминальный HER2+	22	12,8%
Нелюминальный HER2+	27	15,7%
Тройной негативный рак	59	34,3%
Уровень TILs		
Медиана	10%	
Границы	0–90%	
<10%	75	48,4%
10–20%	19	12,3%
>20%	61	39,4%
Режим НАХТ		
4 × АС — 4 × Т	47	27,3%
4 × АС — 12 × Р	57	33,1%
4АС-таксаны + карбоплатин	33	19,2%
6 × ТС	35	20,3%
Анти-HER2-терапия при HER2+ РМЖ		
Трастузумаб + пертузумаб	43	87,8%
Трастузумаб	6	12,2%
Объем операции на молочной железе		
РМЭ ± реконструкция	124	72,1%
Органосохраняющее лечение	48	27,9%
Локорегионарное лечение		
РМЭ + лимфодиссекция	99	57,9%
РМЭ + БСЛУ	24	14%
Радикальная резекция + лимфодиссекция	25	14,6%
Радикальная резекция + БСЛУ	23	13,5%

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Конкордантность современных систем оценки патоморфологического ответа опухоли на НАХТ при агрессивных биологических подтипах РМЖ

Полный патоморфологический ответ (отсутствие остаточной инвазивной опухоли в молочной железе или регионарных лимфоузлах — tpCR) был отмечен у 69 из 172 больных в нашем исследовании (40,1%), что соответствовало морфологической стадии ypT0N0 и классу RCB-0.

У 103 женщин с наличием остаточной опухоли в молочной железе и/или лимфоузлах была оценена остаточная опухолевая нагрузка по системе RCB. Класс RCB-I выявлялся редко — всего в 11 случаях (6,4%); основная доля приходилась на класс RCB-II и RCB-III (30,2 и 23,3%, соответственно).

При анализе размера остаточной опухоли в молочной железе после НАХТ было отмечено, что в каждом третьем случае (32,6%) размер опухоли не превышал 2,0 см (ypT1); размер от 2 до 5,0 см (ypT2) был выявлен у 18,6% женщин, остаточные опухоли размером ypT3 и ypT4 отмечены наиболее редко — по 2,9% случаев. Статус лимфоузлов после НАХТ соответствовал ypN1, ypN2 и ypN3 в 22,2%, 10,5% и 1,8% соответственно.

Распределение остаточной патоморфологической стадии после НАХТ ypTN было весьма вариабельно, но наиболее часто отмечены патоморфологические стадии ypT1a-bN0 (7,6%), ypT1cN0 (10,5%), ypT1cN1 (8,1%) и ypT2N2 (8,1%).

Данные по анализу ответа на НАХТ резюмированы в табл. 2.

При анализе конкордантности классов RCB и остаточной патоморфологической стадии были получены важные особенности ($p < 0,0001$): класс RCB-I в 81,8%

Таблица 2. Характеристика различных систем оценки ответа опухоли на НАХТ

Система оценки лекарственного патоморфоза	Число больных	%
Полный патоморфоз, tpCR	69	40,1%
Неполный патоморфоз	103	59,9%
Остаточная опухолевая нагрузка, RCB		
RCB-0	69	40,1%
RCB-I	11	6,4%
RCB-II	52	30,2%
RCB-III	40	23,3%
Размер опухоли после НАХТ, ypT		
ypT0	74	43%
ypT1	56	32,6%
ypT2	32	18,6%
ypT3	5	2,9%
ypT4	5	2,9%
Статус лимфоузлов после НАХТ, ypN		
ypN0	112	65,5%
ypN1	38	22,2%
ypN2	18	10,5%
ypN3	3	1,8%
Остаточная патоморфологическая стадия, ypTN		
T0N0	69	40,1%
T1a–bN0	13	7,6%
T1cN0	18	10,5%
T0N1	4	2,3%
T1a-bN1	5	2,9%
T1cN1	14	8,1%
T2N0	10	5,8%
T2N1	13	7,6%
T3–4N0–1	5	2,9%
T2N2	14	8,1%
T3–4N2	4	2,3%
T1–4N3	3	1,7%

случаев соответствовал минимальной остаточной опухолевой нагрузке — размеру остаточной опухоли ypT1 в сочетании с отсутствием пораженных лимфоузлов. Класс RCB-II был представлен многообразием комбинаций остаточной опухоли в молочной железе размерами не более 5,0 см при наличии или отсутствии поражения лимфоузлов ypN1–2. Класс RCB-III был представлен массивной остаточной опухолевой нагрузкой — крупными опухолями ypT3–4 либо опухолями размером ypT1–2 в сочетании с пораженными лимфоузлами ypN1–3 (табл. 3).

Интересно отметить, что только одна патоморфологическая стадия ypT2N0 встречалась у пациенток с любым классом RCB: в 9,1% случаев — при RCB-I, в 13,5% — при RCB-II и в 5% случаев — при классе RCB-III (табл. 3).

Особенности ответа на НАХТ при различных биологических подтипах РМЖ

Частота достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ (tpCR/RCB-0/ypT0N0) значимо отличалась среди пациенток с различными биологическими подтипами РМЖ (p<0,0001): была максимальна при HER2+ раке (63% — при нелюминальном HER2+ подтипе и 59,1% — при люминальном HER2+ РМЖ), а также у больных с тройным негативным раком — 50,8%. При этом у пациенток с HR+HER2-негативным РМЖ частота достижения tpCR составила всего 15,6% (рис. 1).

Таблица 3. Соответствие класса RCB и остаточной патоморфологической стадии ypTN, p<0,0001

Морфологическая стадия после НАХТ, ypTN	Класс RCB		
	RCB-I N=11	RCB-II N=52	RCB-III N=40
ypT1a-bN0	63,6%	6,5%	0
ypT1cN0	18,2%	22,7%	0
ypT0N1	9,1%	8,8%	0
ypT1a-bN1	0	15,8%	7,5%
ypT1cN1	0	13,5%	17,5%
ypT2N0	9,1%	13,5%	5%
ypT2N1	0	7,2%	22,5%
ypT3–4N0–1	0	5,8%	5%
ypT2N2	0	5,8%	25%
ypT3–4N2	0	0	10%
ypT1–4N3	0	0	7,5%

Несмотря на то, что при тройном негативном и HER2+ подтипах РМЖ отмечена одинаково высокая частота достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ, распределение классов остаточной опухолевой нагрузки RCB I–II-III при данных вариантах заболевания значимо отличалось (p<0,0001). Так, у пациенток с ТН РМЖ практически отсутствовал класс минимальной остаточной опухоли RCB-I (всего 1,7%), класс RCB-II выявлен в 25,4%, а в 23,7% случаев пациентки имели массивную остаточную опухолевую нагрузку (класс RCB-III). В противоположность этому, у пациенток с HER2+ РМЖ доля пациенток с минимальной остаточной опухолью класса RCB-I достигла 9,1% (при люминальном) и 11% (при нелюминальном варианте); класс RCB-II был отмечен у каждой четвертой пациентки с HER2+ подтипом заболевания, а класс RCB-III был выяв-

Рисунок 1. Частота достижения tpCR при разных биологических подтипах РМЖ II–III стадий.

лен всего в 9% случаев при люминальном HER2+ раке и полностью отсутствовал при нелюминальном HER2+ подтипе заболевания.

Пациентки с люминальным В HER2-негативным РМЖ имели в большинстве случаев остаточную опухолевую нагрузку, соответствующую классу RCB-II и RCB-III — в 39,1% и 37,5% случаев, соответственно (рис. 2).

Таким образом, биологические подтипы опухоли имеют не только значимые различия в частоте достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ, но и существенные особенности в распределении классов остаточной опухолевой нагрузки, что может транслироваться в дальнейший прогноз заболевания.

Рисунок 2. **Распределение классов RCB при различных биологических подтипах РМЖ у пациенток с остаточной опухолью после НАХТ.**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Полученные нами результаты исследования подтверждают выводы крупного мета-анализа, представленного FDA в 2014 году [12]: доля полных патоморфологических ответов максимальна высока при HER2+ и тройном негативном подтипе заболевания и минимальна при люминальном HER2-негативном варианте. Частота достижения tpCR у пациенток с HER2+ раком в нашем исследовании достигла 63% при нелюминальном HER2+ подтипе и 59,1% — при люминальном HER2+ РМЖ, что подтверждает значимую роль двойной таргетной блокады (трастузумаб + пертузумаб) в неоадъювантных режимах для достижения полного регресса опухоли и дальнейшего благоприятного прогноза заболевания [13]. Высокая частота достижения tpCR при тройном негативном раке (50,8%) обусловлена, вероятнее всего, включением карбоплатина в неоадъювантные режимы у 77,9% пациенток с данным вариантом заболевания, что полностью сопоставимо с данными российских и зарубежных исследований [14,15]. Нами отмечено, что патоморфологическая стадия взаимосвязана с классом остаточной опухолевой нагрузки RCB, а распределение классов RCB-I, RCB-II и RCB-III имеют закономерности при разных биологических подтипах опухоли.

Таким образом, проведение современных режимов НАХТ с двойной анти-HER2-блокадой при HER2+ РМЖ характеризуется высокой частотой достижения полных патоморфологических ответов, а при наличии резидуальной опухоли — минимальной или умеренной остаточной опухолевой нагрузкой (класс RCB I/II). Проведение платино-содержащей НАХТ у больных с ТН РМЖ характеризуется высокой частотой достижения tpCR, однако, при недостижении полного ответа — высокой долей классов RCB II и RCB-III. Люминальный HER2-негативный РМЖ малочувствителен к НАХТ; частота полных регрессов минимальна, а остаточная опухолевая нагрузка весома.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитрий А. Морозов, аспирант кафедры онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: emulator2008@rambler.ru

Ирина В. Колядина, д. м. н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Инна П. Ганьшина, к. м. н., ведущий научный сотрудник, врач-онколог отделения химиотерапевтического № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Светлана В. Хохлова, д. м. н., заведующий онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

Влада В. Кометова, к. м. н, заведующий отделением онкопатологии, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: vladakometova@gmail.com

Валерий В. Родионов, д. м. н., заведующий отделением патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия, e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com

Ирина В. Поддубная, Акад. РАН, д. м. н., проф., заведующий кафедры онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, заслуженный деятель образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ivprectorat@inbox.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13

For citation: Morozov D. A., Kolyadina I. V., Ganshina I. P., Khokhlova S. V., Kometova V. V., Rodionov V. V., Poddubnaya I. V. Characteristics of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with aggressive biological subtypes of stage II–III breast cancer. Original study. Malignant Tumors. 2021 ; 11 (4) : 5–13 (In Russ.)

CHARACTERISTICS OF RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE BIOLOGICAL SUBTYPES OF STAGE II–III BREAST CANCER. ORIGINAL STUDY

D. A. Morozov [1], I. V. Kolyadina [1, 2], I. P. Ganshina [3], S. V. Khokhlova [2], V. V. Kometova [2], V. V. Rodionov [2, 4], I. V. Poddubnaya [1]

[1] *Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia*
[2] *National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia*
[3] *N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia*
[4] *Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia*

Abstract:

Goal: To analyze the tumor response to NACT in patients with aggressive biological subtypes of stage II–III breast cancer based on the contemporary scoring systems for residual pathological stage evaluation and the residual cancer burden according to the RCB system.

Materials and methods: A total of 172 women with stage II–III breast cancer of aggressive biological subtypes (triple negative in 34,3 %; HER2-positive tumors in 28,5 %; luminal B Her^2-negative BC in 37,2 %) were included in this analysis. The median age of the patients was 47 years (24–81 years); cT2 was the predominant tumor size (65,1 %); 69,8 % of patients had regional lymph node involvement; 62,8 % of patients had G3 tumor; Ki67 ≥ 30 % was found in 90,7 % of cases. All patients received neoadjuvant chemotherapy (NACT) with concomitant anti-HER2 blockade in case of HER2-positive tumors followed by surgery. Morphological assessment included evaluation of the residual pathological stage and the residual cancer burden according to the RCB system.

Results: Total pathological complete response (no evidence of residual invasive tumor in the breast and lymph nodes — tpCR) was observed in 69 of 172 patients (40,1 %), which corresponded to the ypT0N0 pathological stage and RCB class 0. The highest tpCR rate was achieved in patients with HER2-positive cancer (63 % in non-luminal HER2-positive subtype and 59.1 % in luminal HER2 + BC) and triple negative cancer (50,8 %). Meanwhile, the tpCR rate in patients with luminal HER2-negative BC was only 15,6 %, $p < 0.0001$.

The proportions of the RCB classes in the whole sample were 6,4 % (RCB-I), 30,2 % (RCB-II), 23,3 % (RCB-III), and differed significantly between the biological subtypes. RCB class I was nearly absent in the triple negative cancer group (1,7 % only), the residual tumor corresponded to RCB classes II and III in 25,4 % and 23,7 % of cases, respectively. In the HER2-positive cancer group, the percentage of patients with RCB class I residual tumors was 9,1 % and 11,0 % in luminal and non-luminal cancers, respectively. One of four patients had RCB class II; RCB class III was found only in 9 % of luminal HER2-positive cancer cases and in no patients with non-luminal HER2-positive subtype. Most patients with luminal B HER2-negative BC had RCB II and III: 39,1 % and 37,5 % of cases, respectively, $p < 0.0001$.

Conclusions: patients with aggressive biological BC subtypes differed significantly not only in the rates of the total pathological complete response to NACT, but also in the distribution of residual cancer burden classes, which can be translated into the disease prognosis.

Key words: stage II–III breast cancer, triple negative cancer, HER2-positive subtype, luminal B HER2-negative subtype, neoadjuvant chemotherapy, dual HER2-blockade, platinum-based chemotherapy, total pathological complete response — tpCR, residual pathological stage — ypTN, RCB.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dmitriy A. Morozov, Postgraduate student of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, e-mail: emulator2008@rambler.ru

Irina V. Kolyadina, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Leading Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Inna P. Ganshina, MD, PhD, Leading Researcher, oncologist of the 1st Chemotherapy Unit, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Svetlana V. Khokhlova, MD, PhD, DSc, Head of the Oncology and Cancer Drug Treatment Unit, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

Vlada V. Kometova, MD, PhD, Head of the Cancer Pathology Unit, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: vladakometova@gmail.com

Valery V. Rodionov, MD, PhD, DSc, Head of the Unit of Breast Diseases, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Professor of the Department of Oncology and Diagnostic Imaging, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com

Irina V. Poddubnaya, MD, PhD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Vice Rector for Medicine and International Cooperation, Medicine, Honored Education Worker of the Russian Federation, Chairman of the Russian Oncohematology Society, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A. D. Kaprina, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow: Herzen MNIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2019 (in Russian)].
2. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020 год https://oncology-association. ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_molochnoj_zhelezy. pdf
3. Колядина И. В. и др. Эволюция неоадъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? //Современная онкология. 2017. Т. 19. № 1. С. 9-16.
4. Колядина И. В. и др, Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию// Современная онкология. 2016. Т. 18. № 1. С. 50-54.
5. Колядина И. В., Данзанова Т. Ю., Хохлова С. В и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. Современная онкология. 2020. Т. 22. № 1. С. 46-52.
6. Колядина И. В., Завалишина Л. Э., Ганьшина И. П. и др. Роль кластерной амплификации гена HER2 как маркера «особой» чувствительности к неоадъювантной анти-HER2 терапии трастузумабом при раке молочной железы II–III стадии. Архив патологии. 2019. Т. 81. № 6. С. 56-62.
7. Bonnefoi H. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: A landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial // Ann. Oncol. 2014. Т. 25. № 6. С. 1128–1136
8. Fayanju O. M. et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB)// Ann Surg. 2018 October; 268 (4): 591–601.

9. Павликова О. А., Колядина И. В., Комов Д. В. и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неоадъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. Современная онкология. 2017. Т. 19. № 1. С. 24-29.
10. Provenzano E. et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an international working group // Mod. Pathol. 2015. Т. 28. № 9. С. 1185–1201.
11. Anne-Sophie Hamy, Lauren Darrigues, Enora Laas et all. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. PLoS One. 2020 Jun 24;15 (6):e0234191. doi: 10.1371/journal. pone. 0234191.
12. Cortazar P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis // Lancet. 2014. Т. 384. № 9938. С. 164–172.
13. Колядина И. В., Поддубная И. В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020. Т. 16. № 3. С. 46-56.
14. Pandy J. G. P. et al. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review // BMC Cancer. 2019. Т. 19. № 1. С. 1–9.
15. Гордеева О. О., Колядина И. В., Жукова Л. Г. и др. Эффективность и безопасность неоадъюватной химиотерапии в режиме PlaTax у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020. Т. 16. № 2. С. 25-37.