

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДВОЙНОЙ БЛОКАДЫ HER2 РЕЦЕПТОРА В НЕОАДЬЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОТДЕЛЕНИИ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ГАУЗ «ЧОКЦОИЯМ»

EXPERIENCE IN THE USE OF DOUBLE
BLOCKADE OF THE HER2 RECEPTOR
IN NEOADJUVANT MODE
IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER
IN THE DEPARTMENT
OF BREAST TUMORS
OF THE CHELYABINSK REGIONAL
CLINICAL CENTER OF ONCOLOGY
AND NUCLEAR MEDICINE

A. Korostelev
O. Tereshin
D. Bulynsky
V. Samylov

Summary. The authors investigated their own experience of using double blockade of the HER2 receptor with the use of Trastuzumab and Pertuzumab in combination with chemotherapy for neoadjuvate therapy of breast cancer in routine clinical practice. The frequency of pathomorphological responses on the RCB scale after radical surgery was determined. In the studied group (N=53), the frequency of complete pathomorphological responses (pCR) was 52.8%. The highest frequency of pCR was registered in the subgroup of the non-luminal HER2 positive subtype of breast cancer. Adverse events in the vast majority of cases were represented by anemia and neutropenia of I–II degrees. Neoadjuvant therapy with the use of double HER2 blockade allows increasing the number of organ-preserving operations in patients with localized forms of breast cancer.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant therapy, HER2 receptor, targeted therapy, Trastuzumab, Pertuzumab, residual tumor, mastectomy, organ-preserving treatment.

Коростелев Александр Михайлович

Врач-онколог отделения опухолей молочной железы, ГАУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины», г. Челябинск
alexkorostelev.ak@gmail.com

Терешин Олег Станиславович

К.м.н., ГАУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины», г. Челябинск
olegter@mail.ru

Булынский Денис Николаевич

К.м.н., доцент, врач-онколог отделения опухолей молочной ГАУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины», г. Челябинск
denis.bu@yandex.ru

Самылов Виталий Вадимович

Врач-онколог отделения опухолей молочной железы, ГАУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины», г. Челябинск
vsamylov@gmail.com

Аннотация. Исследован собственный опыт применения двойной блокады HER2-рецептора с применением препаратов Трастузумаб и Пертузумаб в комбинации с химиотерапией при неoadьювантной терапии РМЖ в рутинной клинической практике. Определена частоты патоморфологических ответов по шкале RCB после проведения радикального хирургического вмешательства. В исследованной группе (N=53) частота полный патоморфологических ответов (pCR) составила 52,8%. Наибольшая частота pCR зарегистрирована в подгруппе не люминального HER2 положительного подтипа РМЖ. Нежелательные явления в подавляющем большинстве случаев были представлены анемией и нейтропенией I–II степеней. Неoadьювантная терапия с применением двойной HER2-блокады позволяет увеличивать количество органосохранных операций у пациенток с локализованными формами РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadьювантная терапия, HER2-рецептор, таргетная терапия, Трастузумаб, Пертузумаб, резидуальная опухоль, мастэктомия, органосохранное лечение.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первую позицию в структуре онкологических заболеваний среди женщин во всем мире [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения во всем мире за 2020 год выявлено более 2 260 000 случаев РМЖ. В России, по данным Каприна А.Д., за 2020 выявлен 64951 случай [1].

Значительное распространение данной нозологии позволило выделить его в ряд социально значимых заболеваний. Так, за 2020 год РМЖ стал причиной более 160000 смертей во всем мире [3].

Целью нашего исследования является определение частоты полных патоморфологических ответов pCR (RCB=0) при использовании двойной HER2 блокады в комбинации с химиотерапией при неoadъювантной терапии HER2 положительного РМЖ в рутинной клинической практике ГАУЗ «ЧОКЦОиЯМ» (Государственное автономное учреждение здравоохранения «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» г. Челябинск).

Обзор литературы

Значительные успехи конца 20 и начала 21 века в изучении фундаментальных молекулярно-клеточных и иммунологических процессов, протекающих в злокачественных клетках, позволили выявить ключевые особенности опухолевого метаболизма. Появление препаратов, воздействующих на эти точки, открыло новые перспективы в терапии злокачественных новообразований в целом и создало новое направление в химиотерапии — таргетную терапию.

РМЖ является одним из первых злокачественных новообразований, для которого стали успешно применяются таргетные методы лечения. Наибольшее практическое значение, в настоящий момент имеют: рецептор эстрогена (ER), прогестерона (PR), эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) и опухолевый антиген Ki67 [9].

Эндокринная терапия, нацеленная на рецепторы эстрогена (ER) и прогестерона, долгое время была краеугольным камнем подходов к системной терапии РМЖ, положительного по гормональным рецепторам, а открытие гиперэкспрессии рецептора эпидермального фактора роста, 2 типа (HER2) привело к разработке ряда агентов, нацеленных на HER2, которые произвели революцию в лечении РМЖ.

Передовые исследования последних лет, показывают общую тенденцию — наилучшие результаты те-

рапии пациент получает от персонализированного подхода в лечении злокачественного новообразования. Для наиболее эффективного следования данному принципу, была разработана классификация, в основу которой легла степень экспрессии опухолевых маркеров. Данная классификация разделила РМЖ на 5 молекулярно-биологических подтипов: Люминальный А; Люминальный В (HER2 положительный); Люминальный В (HER2 отрицательный); HER2 положительный (не люминальный); Базальноподобный [2].

Гормонотерапия

Воздействие на гормональные рецепторы, присутствующие в некоторых клетках РМЖ, было, по сути, отправной точкой таргетной противоопухолевой терапии. В последние годы огромные исследовательские усилия были направлены на понимание и подавление сигналов роста опухолевых клеток, но связь между эстрогеном и РМЖ известна с конца 19 века [17]. Первое критическое наблюдение, сделанное George Thomas Beatson, заключалось в том, что изменение гормональной среды внутри пациента может привести к благоприятным изменениям в росте опухоли молочной железы и даже к регрессу метастатического заболевания [14].

Эра эмпирического подхода к гормонотерапии рака молочной железы подошла к концу в 60-х годах 20 века. В этот период были обнаружены рецепторы эстрогена на поверхности клеток РМЖ, что объяснило, почему депривация эстрогена и/или блокада рецепторов работают в качестве терапевтического принципа при многих видах рака молочной железы [19].

HER2 рецептор и терапия, направленная на его блокаду

HER2 представляет собой трансмембранный тирозинкиназный рецептор, принадлежащий к семейству EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), который экспрессируется в 25–30% случаев рака молочной железы человека [8]. Его уникальной особенностью, которая отличает его от других членов семейства, является отсутствие известного лиганда. Его активность следует за гомо- или гетеродимеризацией с другими членами семейства [26].

Доктор Dennis J Slamon возглавлял группу учёных, которая занималась проблематикой генетических основ онкогенеза. В статье опубликованной в 1987г «Обнаружение амплификации c-erbB-2 при раке молочной железы путем гибридизации in situ», HER2 был идентифицирован как протоонкоген при РМЖ человека [6]. Опухоли со сверхэкспрессией HER2 составляют от 15

до 20% всех опухолей у пациентов с РМЖ. Первоначально экспрессия HER2 рецептора была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом для пациента, ввиду отсутствия в арсенале онкологов того времени, препаратов способных воздействовать на данный рецептор. С тех пор произошел переворот в нашем понимании прогностических и терапевтических последствий экспрессии этого онкогена, появилось не менее пяти препаратов, нацеленных на HER2, были одобрены для использования при метастатическом поражении и/или в качестве (нео)адьювантной терапии.

В одном из более ранних подходов к ингибированию HER2 использовались моноклональные антитела против внеклеточного домена, выдающимся примером которых является Трастузумаб, первый моноклональный препарат, одобренное для использования в терапии рака молочной железы [25]. Разработка трастузумаба стала революционной в плане понимания метаболизма опухолевой клетки, в отношении процессов, подконтрольных HER2 рецептору, и в настоящее время является краеугольным камнем лечения HER2-положительного РМЖ, а также отправной точкой в разработке препаратов нового поколения, направленных на внеклеточный домен HER2 рецептора.

В сентябре 2013 года FDA одобрило к использованию Пертузумаб в неоадьювантном режиме для HER2-положительных пациенток. Одобрение было основано на результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного у 808 пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы [10]. Пертузумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое нацелено на домен внеклеточной димеризации (субдомен II) белка HER2 и блокирует лиганд-зависимую гетеродимеризацию HER2 с другими членами семейства HER. Ингибирование этих сигнальных путей может привести к остановке роста клеток и апоптозу. Кроме того, данные свидетельствуют о том, что пертузумаб опосредует антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность [12;23].

Хотя были описаны и другие анти-HER2-антитела, нацеленные на внеклеточный домен ни одно из них, не было столь успешным для того, чтобы войти в рутинную клиническую практику [4;18;13].

Комбинация трастузумаб + пертузумаб в неоадьювантном режиме

Одним из первых исследований, целью которого, было сравнение эффективности и безопасности комбинации трастузумаб + пертузумаб в качестве первой

линии терапии стало, опубликованное в 2013 году исследование 3 фазы CLEOPATRA. В исследование были включены пациентки с HER2-положительным метастатическим РМЖ. Пациенты были разделены на 2 группы:

- A. Экспериментальная группа пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел;
- B. Контрольная группа плацебо + трастузумаб + доцетаксел;

Пациенты получали определенную им терапию до операции каждые 3 недели в течение четырех циклов. После операции пациенты получали три цикла 5-фторурацила, эпирубицина и циклофосамида каждые 3 недели и трастузумаб каждые 3 недели, чтобы завершить 1 год терапии. Пациенты из экспериментальной группы продемонстрировали значительно большую медиану выживаемости без прогрессирования она составила 18,7 месяца, а в группе плацебо 12,4 месяцев. Что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 31%. Аналогично анализ общей выживаемости был в пользу группы пертузумаба 57,1 месяц, и 40,8 месяцев в группе плацебо, что соответствует достоверному снижению относительного риска смерти на 31% [11].

Достижение полного патоморфологического ответа

В исследовании 2014 NeoSphere анализировались четыре группы неоадьювантного лечения в течение 4 циклов:

- A. Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел;
- B. Пертузумаб + трастузумаб;
- C. Пертузумаб + доцетаксел;
- D. Трастузумаб + доцетаксел.

Первичным оцениваемым параметром являлся полный патоморфологический ответ, также оценивались безопасность терапии и долгосрочные результаты лечения. В исследовании было показано, что добавление пертузумаба к схеме доцетаксел + трастузумаб приводит к увеличению частоты полного патоморфологического ответа с 21,5 до 39,3%. Причем наибольшие различия наблюдались у больных с гормоннезависимыми опухолями — 63,2% в комбинированной группе против 36,8% в группе с трастузумабом. Наибольшая частота объективных ответов также наблюдалась в группе двойной анти-HER2-блокады (88%) [7].

В многоцентровом рандомизированном исследовании, опубликованном в 2013 году, второй фазы TRYPHAENA была оценена переносимость и активность комбинации трастузумаба и пертузумаба. Дополнительными параметрами, которые подвергались оценке, были частота клинического ответа, время до клинического от-

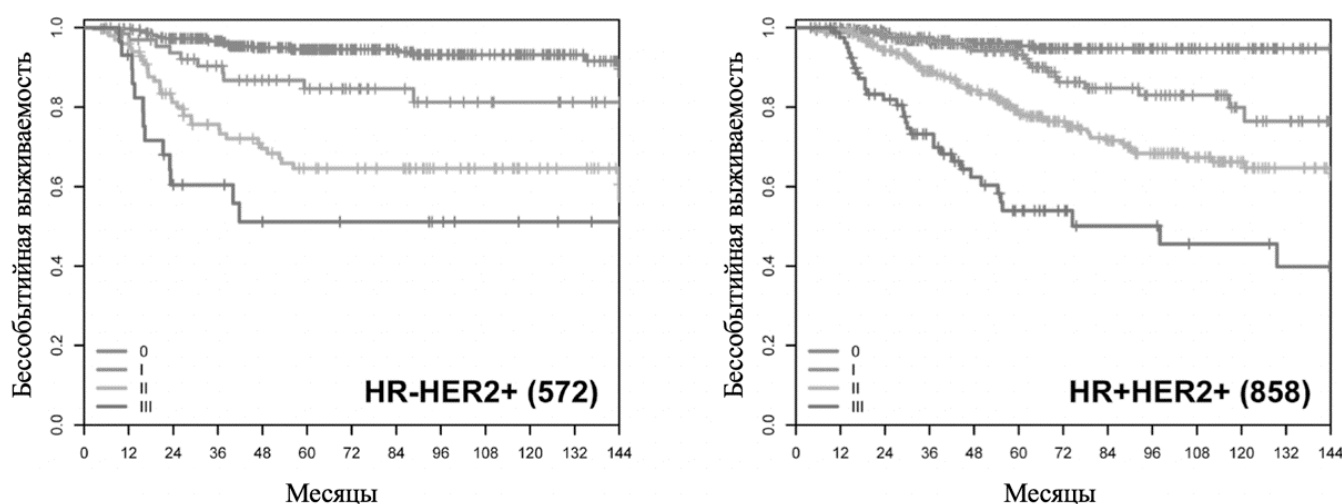


Рис. 1.

вета, частота органосохраняющих операций для пациентов, которым мастэктомия была запланирована до лечения, безрецидивная выживаемость, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Пациенты во всех исследуемых группах получали двойную анти-HER2-терапию трастузумабом и пертузумабом:

- А. Одновременно с FEC доцетаксел;
- В. Последовательно, после FEC+доцетаксел;
- С. Одновременно с карбоплатином и доцетакселом.

Результаты данного исследования показали, что в группе двойной анти-HER2-блокады в сочетании с доцетакселом и карбоплатином частота полного ответа составила 83,8%. Наибольшее число случаев полного патоморфологического ответа (pCR) было зарегистрировано среди пациентов в группе С (двойная HER2 блокада одновременно с применением карбоплатина и доцетаксела) и составило 66,2% [16].

В рандомизированном, плацебо контролируемом, исследовании PEONY, опубликованном в 2020, было произведено сравнение частоты полных, патоморфологически подтверждённых, ответов на неoadъювантную химиотерапию, включающую двойную HER2 блокаду. Так, по оценке независимого экспертного комитета частота pCR составила 39,3% в группе пациентов, получающих трастузумаб+пертузумаб в неoadъювантном режиме и 21,8% (24 из 110) в группе трастузумаб + плацебо, при разнице в 17,5% (95% ДИ, 6,9–28,0%; P = 0,001) [8].

Прогностический критерий

Одним из значимых прогностических факторов является объем остаточной опухоли RCB (Residual cancer burden). Его оценку проводят по патоморфологиче-

ским данным при помощи шкалы RCB [21]. Согласно результатам метаанализа опубликованного в 2022 году, наилучшие отдаленные результаты относительно бессобытийной выживаемости в группе HER2 положительного РМЖ имеют пациенты с значениями RCB0 и I, в то время как пациенты RCB которых было равно II и III имеют большие риски их развития. А именно: оценка бессобытийной выживаемости для пациентов в классе RCB-0 составили 91% (90–93) через 5 лет; по сравнению с 86% (84–89) для RCB -I; 74% (72–76) — для RCB -II; и 58% (54–62) для RCB-III (рисунок 1)[20].

Под бессобытийной выживаемостью принято понимать период времени после окончания первичного лечения рака, в течение которого у пациента не развиваются определенные осложнения или события, которые лечение должно было предотвратить или отсрочить.

Материалы и методы

В исследование были включены пациентки с HER положительным РМЖ, проходившие неoadъювантное лечение по схеме Доцетаксел (75 мг/м²) + Карбоплатин (AUC6) + Трастузумаб (6/8 мг/кг) + Пертузумаб (420/840 мг) в онкологическом отделении опухолей молочной железы ГАУЗ «ЧОКЦОиЯМ» и далее подвергшиеся хирургическому вмешательству, набор группы велся с 2019 года и завершился в 2022 году. Для исследования было отобрано 53 пациентки.

Стадирование заболевания проводилось согласно классификации злокачественных опухолей TNM [24].

Тип операции определялся после консультации с пациентом до старта неoadъювантной терапии. При

Таблица 1. Распределение по молекулярно-биологическому подтипу

Характеристика	Число больных n=53	%
Возрастные группы		
Медиана	51	
Моложе 40 лет	6	11,3%
От 40 до 60 лет	40	75,5%
Старше 60 лет	7	13,2%
Менструальный статус		
Пременопауза	20	37,7%
Менопауза	33	62,3%
Размер опухоли		
T1	2	3,8%
T2	28	52,8%
T3	1	1,9%
T4	22	41,5%
Статус лимфоузлов N		
N0	15	28,3%
N1	30	56,6%
N2	1	1,9%
N3	7	13,2%
Клиническая стадия		
IIA	14	26,4%
IIB	13	24,5%
IIIA	1	1,9%
IIIB	1	1,9%
IIIC	7	13,2%
Уровень Ki67		
Более 20%	47	88,7%
Менее 20%	6	11,3%
Определение мутаций		
Всего протестировано	14	26,4%
BRCA1+	1	1,9%
Wild type	13	24,5%
Объем операции		
Радикальная секторальная резекция	15	28,3%
Подкожная мастэктомия	3	5,7%
Мастэктомия	35	66,0%
Клинические группы		
Первично операбельный РМЖ	27	50,9%
Первично не операбельный РМЖ	26	49,1

планировании резекционного органосохраняющего вмешательства для маркирования границ опухолевого ложа и объективной оценки ответа на неоадьювантное лечение производилась установка двух рентгеноконтрастных меток к верхнему и нижнему полюсам опухоли.

Клинический ответ опухоли на проводимое лечение оценивался при физикальном осмотре молочной железы перед каждым циклом терапии. С целью объективизации результатов неоадьювантной терапии после трех и шести циклов пациенткам производились

ультразвуковое исследование (УЗИ) молочной железы и регионарных лимфоузлов, а перед хирургическим вмешательством — рентгенологическое исследование пораженной молочной железы.

Случаев перехода к операции без завершения неоадьювантной химиотерапии и таргетной терапии в данной группе не было. Мастэктомия выполнялась при мультицентричных злокачественных новообразованиях, вовлечении сосково-ареолярного комплекса и отечных формах РМЖ, а также пациенткам, отказавшимся от органосохранного лечения.

Таблица 2. Профиль нежелательных явлений

Нежелательные явления	Число случаев n=37	%
Анемия	15	28,3%
Нейтропения	13	24,5%
Тромбоцитопения	7	13,2%
Тошнота	3	5,7%
Лейкопения	2	3,8%
Диарея	2	3,8%
Печеночная токсичность (повышение печеночных трансаминаз)	2	3,8%
Нейропатия	2	3,8%
АГ	1	1,9%
Рвота	1	1,9%
Головные боли	1	1,9%
Боли в костях	1	1,9%
Непереносимость	1	1,9%

Было проанализировано и вошло в исследование 53 случая. Морфологическая оценка ответа на НАХТ производилась по гистологическим материалам, полученным в ходе хирургического вмешательства, и учитывала оценку остаточной опухолевой нагрузки по шкале RCB (Для подсчёта был использован онлайн калькулятор) [21]. Удовлетворительным прогнозом считались пациентки с со значением RCB=0-I; Неудовлетворительным прогнозом RCB=II-III.

Клиническая характеристика общей выборки

Возраст больных, включенных в наше исследование, составил от 35 лет до 71 года, медиана — 51 год. Большинство пациенток находились в менопаузе (62,3%; n=33).

Чаще всего размер опухоли соответствовал T2 52,8% (n=28). Поражение лимфоузлов встречалось у 71,1% (n=38) пациенток. Отдаленные метастазы не были выявлены ни у одной пациентки, вошедшей в исследуемую группу, при обследовании до начала лечения. У большинства пациенток наблюдалась IIIB клиническая стадия РМЖ — 34,0% (n=18).

Большинство пациенток входили в первично операбельную клиническую подгруппу с IIA; IIB; IIIA стадиями (стадию IIIA имела одна пациентка, у которой при обследовании до начала лечения критерии TNM оценивались как: T3N1M0) 52,8% (n=28).

Исследование на наличие мутаций в генах BRCA 1, CHEK2 проведены у 26,4% (n=14) пациенток, наличия герминальных мутаций не выявлено (wild type) 24,5% (n=13), BRCA1 выявлено у 1,9% (n=1).

При иммуногистохимическом исследовании материала опухолей, полученных при трепан-биопсии, значение Ki-67 было более 20% у подавляющего большинства пациенток, 88,7% (n=47).

Распределение по молекулярно-биологическому подтипу составило: люминальный HER2 положительный подтип 41,5% (n=22); не люминальный HER2 положительный подтип 58,5% (n=31)

Подробная клиническая характеристики общей выборки представлена в таблице 1.

Результаты

Всего за время наблюдения было зарегистрировано 37 случаев нежелательных явлений. Зарегистрированные нежелательные явления не превышали I-II степени согласно критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений (CTCAE5 версии), и были успешно консервативно скорректированы, что позволило продолжать лечение [5]. Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями были анемия 28,3% (n=15) и нейтропения 24,5% (n=13). В одном случае выявлена индивидуальная непереносимость на препарат карбоплатин. Дальнейшее лечение Доцетаксел (75 мг/м²) + Трастузумаб (6 мг/кг (8 мг/кг — нагрузочная доза)) + Пертузумаб (таблица 2).

После проведения неоадьювантной терапии, 66% (n=35) пациенткам была выполнена мастэктомия, 5,7% (n=3) была выполнена подкожная мастэктомия, а в 28,3% (n=15) случаях выполнена радикальная резекция молочной железы.

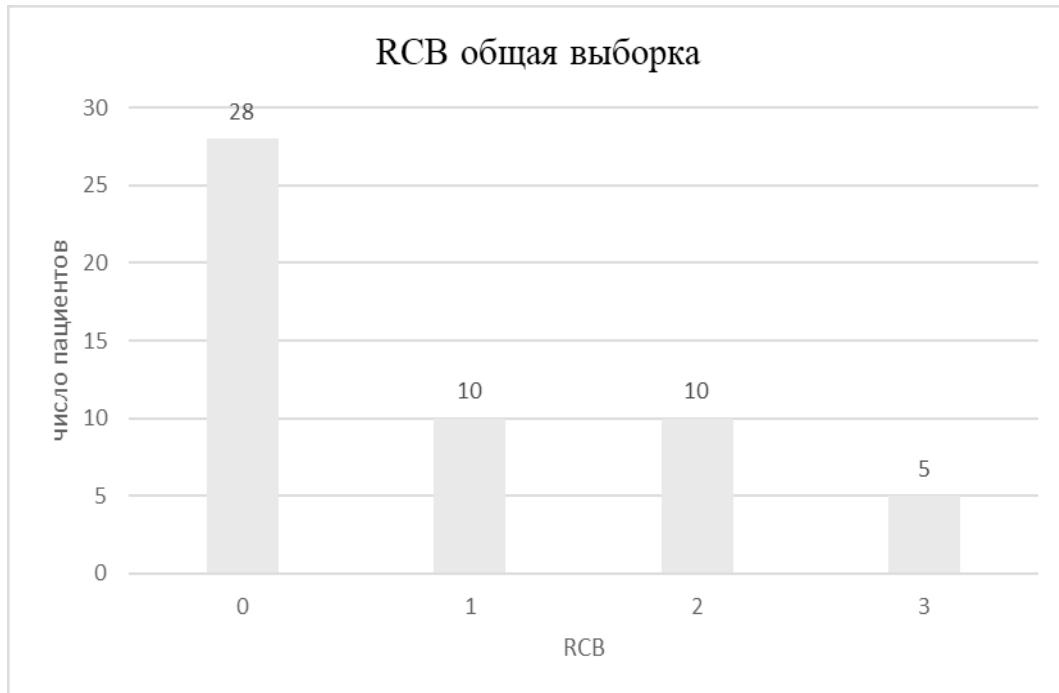


Рис. 2.



Рис. 3.

Патоморфологическая оценка остаточной опухоли

Произведена патоморфологическая оценка наличия резидуальной опухоли по шкале RCB. RCB-0 (pCR) в 52,8% (n=28), RCB I в 18,9% (n=10), RCB II в 18,9% (n=10), RCB III в 9,4% (n=5) случаях (рисунок 2)[20]. Пациенты с удовлетворительным прогнозом 71,7% (n=38); Пациенты с неудовлетворительным прогнозом 28,3% (n=15) (рисунок 3) [20;21].

Подгрупповой анализ

Патоморфологическая оценка наличия резидуальной опухоли по критерию RCB относительно статуса операбельности (рисунок 4):

А. Для пациенток с первично операбельными стадиями (IIA; IIB; IIIA) RCB0 (pCR) в 50,0% (n=14), RCB I в 25,0% (n=7), RCB II в 14,3% (n=4), RCB III в 10,7% (n=3) случаях.

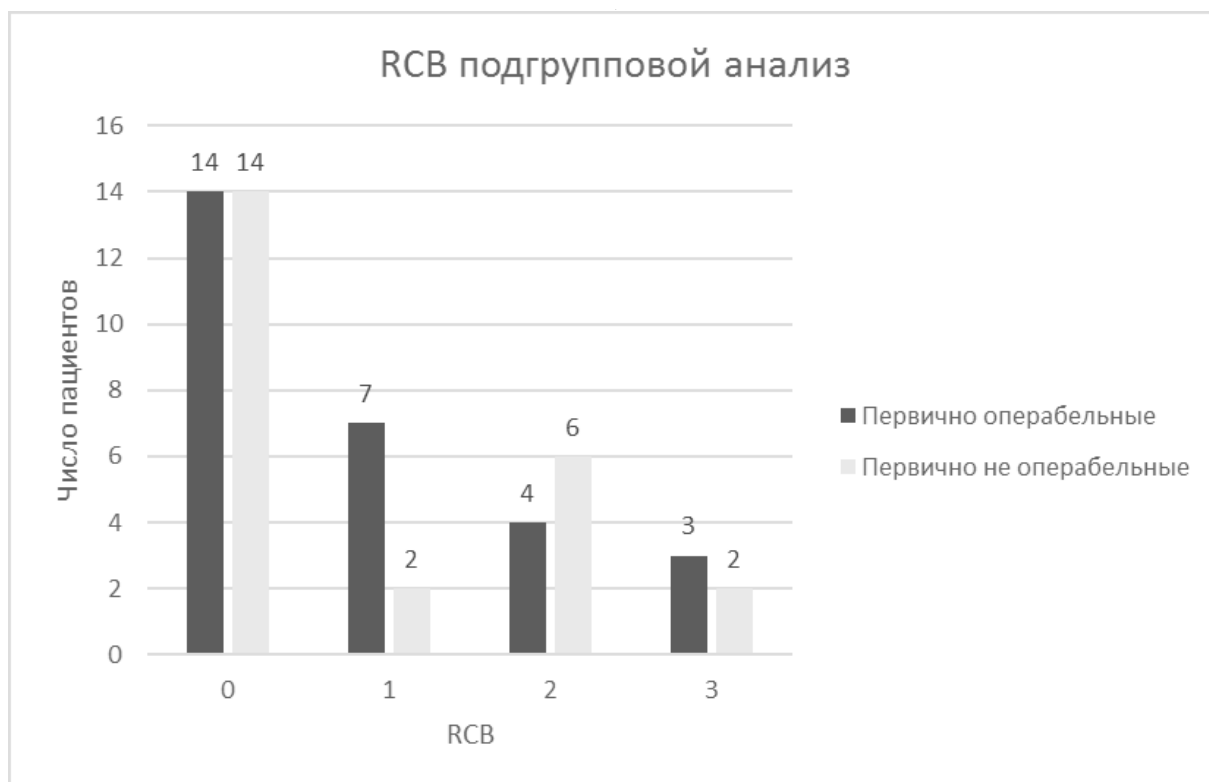


Рис. 4. Подгрупповой анализ RCB в зависимости клинической подгруппы

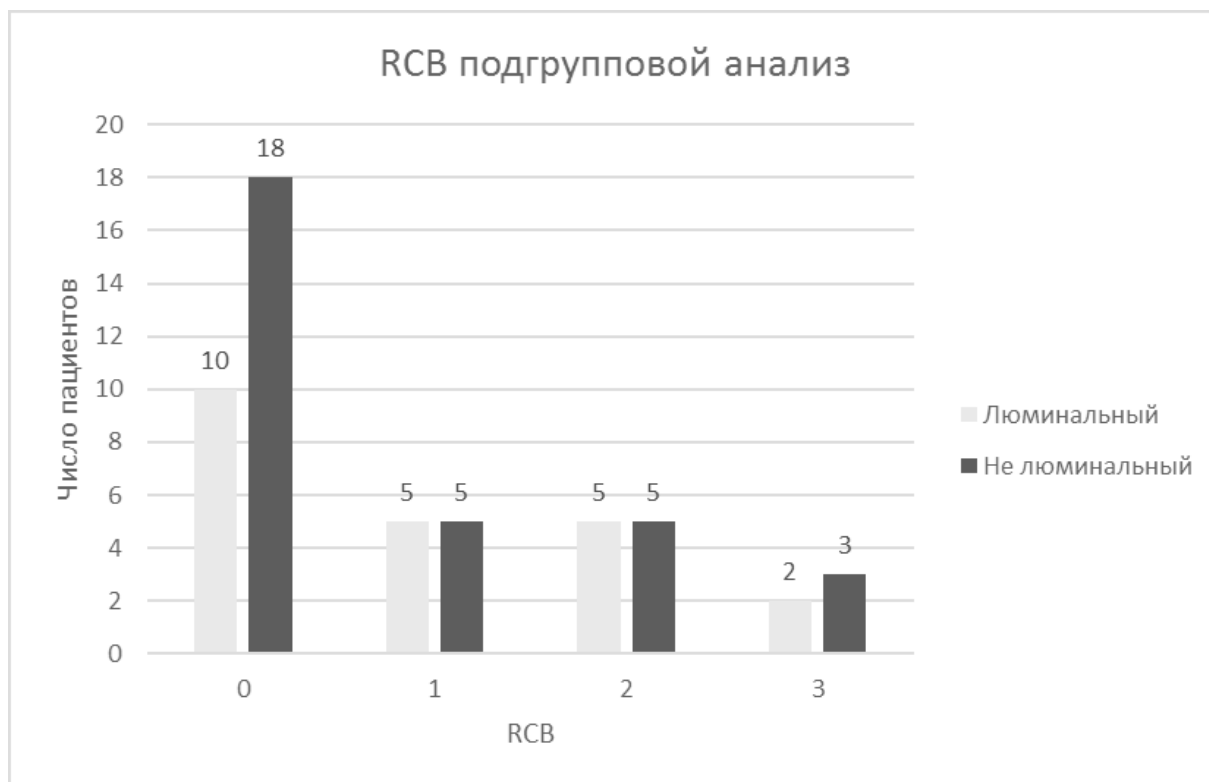


Рис. 5. Подгрупповой анализ RCB относительно молекулярно-биологического подтипа

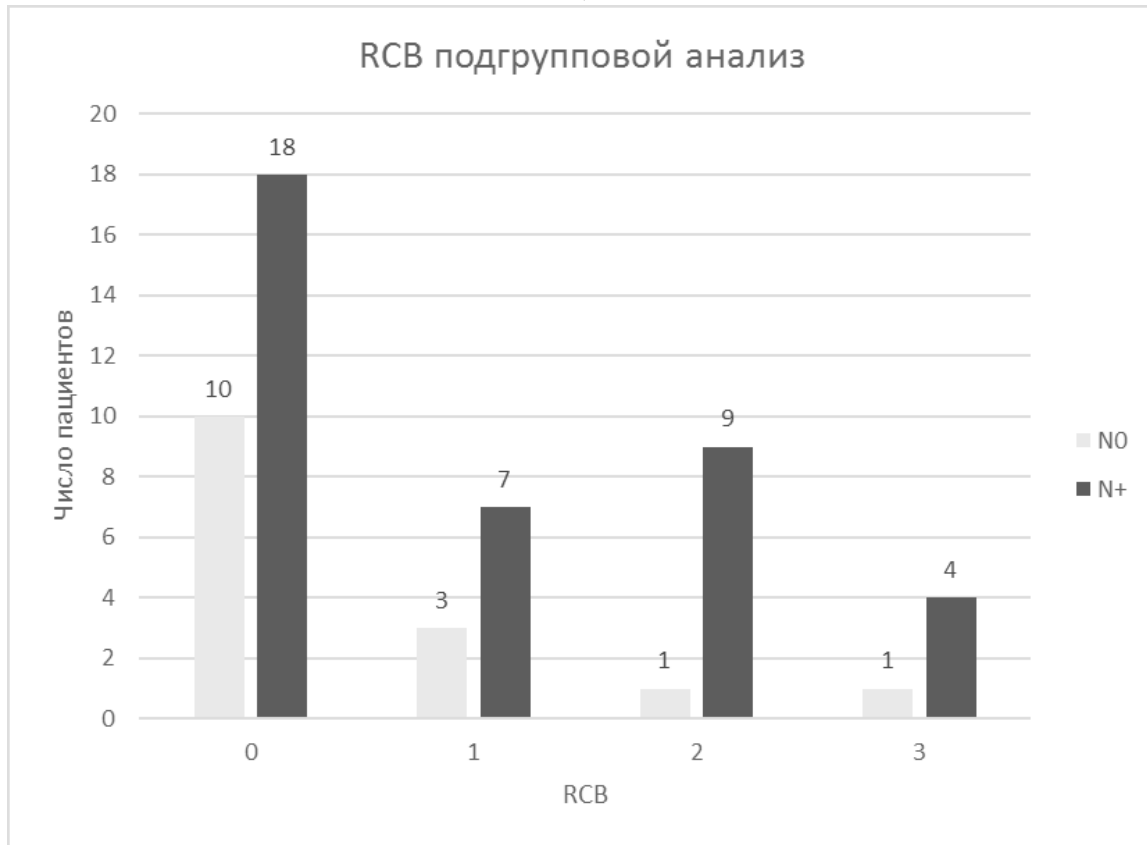


Рис. 6. Подгрупповой анализ RCB относительно статуса поражения лимфоузлов

В. Для пациенток с первично не операбельными стадиями (IIIB; IIIC) RCB0 (pCR) в 56,0% (n=14), RCB I в 8,0% (n=2), RCB II в 24,0% (n=6), RCB III в 8,0% (n=2) случаях.

Патоморфологическая оценка наличия резидуальной опухоли по критерию RCB относительно молекулярно-биологического подтипа (рисунок5):

- А. Для люминального HER2 положительного подтипа РМЖ RCB0 (pCR) в 45,5% (n=10), RCB I в 22,7% (n=5), RCB II в 22,7% (n=5), RCB III в 9,1% (n=2) случаях.
- В. Для не люминального HER2 положительного подтипа РМЖ RCB0 (pCR) в 58,1% (n=18), RCB I в 16,1% (n=5), RCB II в 16,1% (n=5), RCB III в 9,7% (n=3) случаях.

Патоморфологическая оценка наличия резидуальной опухоли по критерию RCB относительно статуса поражения лимфатических узлов (Рисунок 6):

- А. Для пациенток без поражения лимфоузлов (N0) RCB0 (pCR) в 66,7% (n=10), RCB I в 20,0% (n=3), RCB II в 6,7% (n=1), RCB III в 6,7% (n=2) случаях.
- В. Для пациенток с поражением лимфоузлов (N1–3) RCB0 (pCR) в 47,7% (n=18), RCB I в 18,4% (n=7), RCB II в 23,7% (n=9), RCB III в 10,5% (n=4) случаях.

Выводы

Полученные нами результаты, согласуются с результатами крупного метаанализа, опубликованного при поддержке FDA в 2014 году, где наиболее высокое число полных патоморфологических ответов наблюдалось среди пациенток не люминальным HER2 положительным молекулярно-биологическим подтипом рака молочной железы [15]. В данном метаанализе, так же производилась оценка корреляции между статусом RCB, общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования: были сделаны выводы о том, что пациенты, достигшие патологического полного ответа, определяемого как уpT0 уpN0 или уpT0/is уpN0, имели наилучшие показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Применение двойной блокады HER2 рецептора в сочетании с химиотерапией позволяют добиться высокой частоты полных патоморфологических ответов (pCR). По нашим результатам частота pCR среди всех пациенток, включенных в исследование и прошедших неоадъювантную терапию по схеме TCHP составила 52,8% (n=28). Пациенты с удовлетворительным прогнозом развития нежелательных событий в отделенном пери-

оде 71,7% (n=38); Пациенты с неудовлетворительным прогнозом развития нежелательных событий в отделенном периоде 28,3% (n=15)

Полный патоморфологический ответ чаще наблюдался среди пациенток с нелюминальным HER2 положительным молекулярно-биологическим подтипом рака молочной железы. pCR в этой подгруппе наблюдался в 58,1% (n=18) случаев. И несколько меньшее число pCR встречалось в подгруппе люминального HER2 положительного подтипа — 45,5% (n=10).

В целом, переносимость неоадъювантной терапии среди всех пациенток, была удовлетворительной. Наиболее высокая частота нежелательных явлений среди пациенток с нелюминальным HER2 положительным молекулярно-биологическим подтипом рака молочной железы. Нежелательные явления наблюдались в 74,2% (n=23) случаев, а среди пациенток с люминальным HER2 положительным молекулярно-биологическим подтипом в 63,6% (n=14) случаев. В течении исследования не наблюдалась ни одного случая нежелательных явлений 4 уровня. Все наблюдаемые, в ходе исследова-

ния нежелательные явления были успешно скорректированы.

Как было показано в ряде исследований, неоадъювантная терапия с применением двойной HER2-блокады, значительно снижает опухолевую нагрузку, что позволяет увеличивать количество органосохраняющих операций у пациенток с локализованными формами РМЖ, а также, в целом, уменьшить объем хирургического вмешательства, снизить хирургическую агрессию, в том числе открыть путь к проведению методики биопсии «сторожевого» лимфоузла [7;8;10;15;16;20;21]. Все эти преимущества позволяют сохранить и, в некоторых случаях, улучшить качество жизни пациенток.

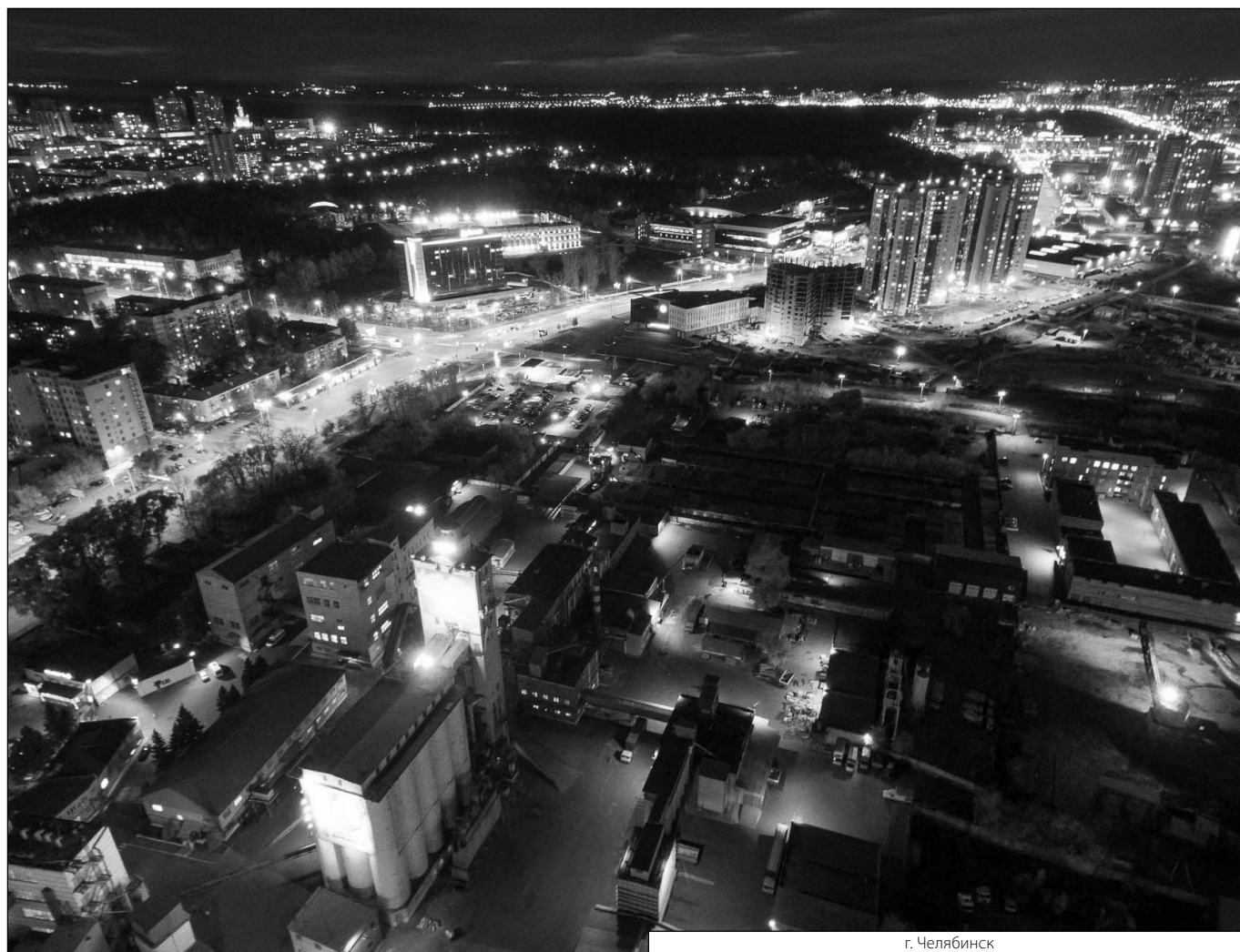
Соответственно, для достижения наибольших успехов в терапии HER2 положительного рака молочной железы (независимо от люминального статуса и местной распространенности процесса) на этапе неоадъювантного лечения совместно с стандартным режимом химиотерапии, следует рассмотреть внедрение в рутинную практику применение двойной HER2 блокады, путём добавления комбинации таргетных препаратов трастузумаба и пертузумаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) [Книга] / авт. А.Д. Каприн В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — стр. 252.
2. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications [Журнал] / авт. O. Yersal at al. // World Journal of Clinical Oncology. — 2014 г. — стр. 413–424.
3. Cancer today [В Интернете] / авт. Organization World Health. — 19 Август 2022 г. — 19 август 2022 г. — <https://gco.iarc.fr/today/home>.
4. Combination of novel HER2-targeting antibody 1E11 with trastuzumab shows synergistic antitumor activity in HER2-positive gastric cancer [Журнал] / авт. Ko Bong-Kook at al. // Molecular Oncology. — 2015 г. — стр. 398–408.
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Документ] / авт. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. — 24 Ноябрь 2017 г.
6. Detection of c-erbB-2 amplification in breast cancer by in situ hybridization [Журнал] / авт. K.L. Smith at al. // The Breast. — 1993 г. — стр. 234–238.
7. 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 [Журнал] / авт. L. Gianni at al. // Oncology. — 2012 г. — стр. 25–32.
8. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial [Журнал] / авт. Z. Shao at al. // JAMA oncology. — 2020 г.
9. Evolution of Targeted Therapy in Breast Cancer: Where Precision Medicine Began [Журнал] / авт. J.L. Meisel et al. // ASCO EDUCATIONAL BOOK. — 2018 г. — стр. 78–68.
10. First FDA Approval of Dual Anti-HER2 Regimen: Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [Журнал] / авт. G.M. Blumenthal at al. // Clinical Cancer Research. — 2013 г. — стр. 4911–4916.
11. First FDA Approval of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: Pertuzumab for the Treatment of Patients with HER2-Positive Breast Cancer [Журнал] / авт. A. Laleh at al. // Clinical Cancer Research. — 2014 г. — стр. 5359–5364.
12. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3 [Журнал] / авт. J. Baselga at al. // Nature. — 2009 г. — стр. 463–475.
13. Novel anti-HER2 monoclonal antibodies: synergy and antagonism with tumor necrosis factor- α [Журнал] / авт. C. Cearn at al. // BMC cancer. — 2012 г.
14. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases [Журнал] / авт. G.T. Beatson at al. // Cancer journal (Villejuif). — 1989 г. — стр. 347–350.
15. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [Журнал] / авт. P. Cortazar at al. // The Lancet. — 2014 г. — стр. 164–172.
16. 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) [Журнал] / авт. A. Schneeweiss at al. // Annals of Oncology. — 2013 г. — стр. 2278–2284.

17. Primary analysis of PERTAIN: A randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients with HER2-positive and hor [Журнал] / авт. G Arpino at al. // Cancer Research. — 2017 г.
18. Production and Characterization of New Anti-HER2 Monoclonal Antibodies [Журнал] / авт. M. Mahdavi at al. // Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy. — 2015 г. — стр. 213–221.
19. Remarks on Oophorectomy in the Treatment of Cancer of the Breast [Журнал] / авт. S. Boyd at al // the british medical journal. — 1988 г. — стр. 257–262.
20. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients [Журнал] / авт. C. Yau at al. // The Lancet Oncology. — 2022 г. — стр. 149–160.
21. Residual Cancer Burden Calculator [В Интернете] // The University of Texas MD Anderson Cancer Center. — 19 август 2022 г. — август 2022 г. — <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>.
22. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer [Журнал] / авт. D.J. Slamon at al. // Science. — 1989 г. — стр. 707–712.
23. The HER-2-Targeting Antibodies Trastuzumab and Pertuzumab Synergistically Inhibit the Survival of Breast Cancer Cells [Журнал] / авт. R. Nahta at al. // Cancer Research. — 2004 г. — стр. 2343–2346.
24. TNM Классификация злокачественных опухолей [Книга] / авт. Д.ж.Д. Брайерли М.К. Господарович, К. Виттекинд. — Москва: Логосфера, 2018. — стр. 344.
25. Trastuzumab, a humanized anti-HER2 monoclonal antibody, for the treatment of breast cancer [Журнал] / авт. J. Albanell at al. // Drugs of Today. — 1999 г. — стр. 931.
26. Untangling the ErbB signalling network [Журнал] / авт. Y. Yarden at al. // Nature Reviews Molecular Cell Biology. — 2001 г. — стр. 127–137.

© Коростелев Александр Михайлович (alexkorostelev.ak@gmail.com), Терешин Олег Станиславович (olegter@mail.ru), Булынский Денис Николаевич (denis.bu@yandex.ru), Самылов Виталий Вадимович (vsamylov@gmail.com).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Челябинск