

Улучшение результатов лечения пациентов с HER2-положительным раком молочной железы с помощью неоадьювантной двойной блокады HER2

В.Ф. Семиглазов, Н.Б. Беккелдиева, П.В. Криворотько, А.В. Комяхов, Р.М. Палтуев, А.И. Целуйко, Л.П. Гиголаева, Т.Т. Табагуа, Е.К. Жильцова, В.С. Аполлонова, Г.А. Дашян, А.Г. Кудайбергенова, В.Г. Иванов, А.А. Божок, Д.Г. Ульрих, А.О. Горина, Т.Ю. Семиглазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Нестан Беккелдиевна Беккелдиева bekkeldiyeva.n@bk.ru

Введение. Двойная анти-HER2-таргетная терапия (блокада) при раке молочной железы (РМЖ) значительно увеличивает частоту патоморфологического полного ответа (pathological complete response, pCR) по сравнению с однократной блокадой при добавлении к химиотерапии. Однако существуют ограниченные данные о долгосрочном влиянии дополнительного повышения частоты pCR на выживаемость.

Цель исследования – улучшить рекомендации в отношении HER2-таргетных препаратов и химиотерапии при неоадьювантном лечении РМЖ.

Материалы и методы. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России принял участие в нескольких многоцентровых клинических исследованиях, включая NeoSphere и NeoALTTO. В исследовании NeoSphere пациенты с местно-распространенным, воспалительным или ранним HER2-положительным РМЖ были рандомизированы в 1 из 4 неоадьювантных групп лечения, в которых пациенты получали трастузумаб (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем 6 мг/кг каждые 3 нед) + доцетаксел (75 мг/м² каждые 3 нед, повышение до 100 мг/м² со 2-го цикла при хорошей переносимости) (группа А), пертузумаб (420 мг каждые 3 нед) и трастузумаб + доцетаксел (группа В), пертузумаб + трастузумаб (группа С), пертузумаб и доцетаксел (группа D). После операции пациенты получали 3 цикла химиотерапии по схеме FEC. Пациенты в группе С получали 4 цикла доцетаксела до FEC и трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 нед до 1 года лечения. В исследовании NeoALTTO из общего числа 455 пациентов 154 получили лапатиниб, 149 – трастузумаб, 152 – их комбинацию.

Результаты. В период с 2007 по 2009 г. 417 пациентов были рандомизированы в группу А ($n = 107$), группу В ($n = 107$), группу С ($n = 107$) или группу D ($n = 96$). На момент 5-летнего наблюдения 87 пациентов имели прогрессирование заболевания или умерли. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 81 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 71–87) в группе А, 86 % в группе В, 73 % в группе С и 73 % в группе D (95 % ДИ 0,34–1,40). Показатели безрецидивной выживаемости в основном соответствовали показателям выживаемости без прогрессирования и составили 81 % (95 % ДИ 72–88) в группе А, 84 % (95 % ДИ 72–91) в группе В, 80 % (95 % ДИ 70–86) в группе С и 75 % (95 % ДИ 64–83) в группе D. В исследовании NeoALTTO у пациентов, достигших pCR, отмечалась более длительная выживаемость без прогрессирования (85 % (95 % ДИ 76–91)) по сравнению с пациентами, не достигшими pCR (75 % (95 % ДИ 71–81)).

Выводы. Высокие уровни выживаемости без прогрессирования и безрецидивной выживаемости при 5–10-летнем наблюдении демонстрируют высокие и перекрывающиеся ДИ, но подтверждают значения первичной конечной точки (pCR) и позволяют предположить, что неоадьювантный пертузумаб эффективен в сочетании с трастузумабом и доцетакселом. Кроме того, они свидетельствуют о том, что pCR может быть показателем долгосрочного исхода при ранней операбельной стадии HER2-положительного РМЖ.

Ключевые слова: HER2-положительный рак молочной железы, II–III стадии, неоадьювантная двойная блокада HER2, трастузумаб + пертузумаб, трастузумаб + лапатиниб

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Беккелдиева Н.Б., Криворотько П.В. и др. Улучшение результатов лечения пациентов с HER2-положительным раком молочной железы с помощью неоадьювантной двойной блокады HER2. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):16–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-16-21>

Improving treatment outcomes for patients with HER2-positive breast cancer using neoadjuvant double HER2 blockade

V.F. Semiglazov, N.B. Bekkeldieva, P.V. Krivorotko, A.V. Komyakhov, R.M. Paltuev, A.I. Tseluyko, L.P. Gigolaeva, T.T. Tabagua, E.K. Zhiltsova, V.S. Apollonova, G.A. Dashyan, A.G. Kudaybergenova, V.G. Ivanov, A.A. Bozhok, D.G. Ulrikh, A.O. Gorina, T.Yu. Semiglazova

N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Nestan Bekkeldieva Bekkeldieva bekkeldieva.n@bk.ru

Background. Dual anti-HER2-targeted therapy in breast cancer (BC) significantly increased the rate of pathological complete response (pCR) compared to single blockade when added to chemotherapy. However, limited data exist on the long-term impact on survival of the additional increase in pCR.

Aim. To improve recommendations regarding HER2-targeted agents and chemotherapy in the neoadjuvant treatment of BC.

Materials and methods. N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia took participation in some clinical trials of neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer, including NeoSphere and NeoALTTO. In multicenter, open-label, phase 2 randomised NeoSphere trial, patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive BC were randomly assigned to receive four neoadjuvant cycles of trastuzumab (8 mg/kg loading dose, followed by 6 mg/kg every 3 weeks) plus docetaxel (75 mg/m² from every 3 weeks, increasing to 100 mg/m² from cycle 2 if tolerated) (group A), pertuzumab (420 mg every 3 weeks) and trastuzumab plus docetaxel (group B), pertuzumab and trastuzumab (group C), or pertuzumab and docetaxel (group D). After surgery, patients received three cycles of FEC. Patients in group C received four cycles of docetaxel prior to FEC, and trastuzumab 6 mg/kg every 3 weeks to complete 1 years treatment. In NeoALTTO trial from 455 patients 154 patients received lapatinib, 149 – trastuzumab, 152 – combination of lapatinib and trastuzumab.

Results. Between 2007, and 2009, 417 patients were randomly assigned to group A (107 patients), group B ($n = 107$), group C ($n = 107$), or group D ($n = 96$). At clinical cutoff, 87 patients had disease progression or died. 5-year progression-free survival rates were 81 % (95 % confidence interval (CI) 71–87) for group A, 86 % (95 % CI 72–91) for group B, 73 % for group C, and 73 % for group D (95 % CI 0.34–1.40). Disease-free survival rates were consistent with progression-free survival rates and were 81 % (95 % CI 72–88) for group A, 84 % (95 % CI 72–91) for group B, 80 % (95 % CI 70–86) for group C, and 75 % (95 % CI 64–83) for group D. In NeoALTTO trial patients who achieved pCR had longer progression-free survival (85 % (95 % CI 76–91)) compared with patients who did not achieve pCR (76 % (95 % CI 71–81)).

Conclusion. High levels of progression-free survival and disease-free survival at 5–10-years follow-up show large and overlapping CI, but support the primary endpoint (pCR) and suggest that neoadjuvant pertuzumab is beneficial when combined with trastuzumab and docetaxel. Additionally, they suggest that pCR could be an early indicator of long-term outcome in early-stage HER2-positive BC.

Keywords: HER2-positive breast cancer, stage II–III, neoadjuvant double HER2 blockade, trastuzumab + pertuzumab, lapatinib + trastuzumab

For citation: Semiglazov V.F., Bekkeldieva N.B., Krivorotko P.V. et al. Improving treatment outcomes for patients with HER2-positive breast cancer using neoadjuvant double HER2 blockade. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):16–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-16-21>

Введение

Маркер HER2 является привлекательной мишенью для таргетной терапии рака молочной железы (РМЖ). 20–25 % всех случаев РМЖ сопряжены с амплификацией гена *HER2* или гиперэкспрессией белка HER2 [1, 2]. Блокада активации HER2 у женщин, получивших таргетную терапию трастузумабом, приводит к блокаде сигнальных путей, ответственных за выживание клетки. Добавление к трастузумабу пертузумаба или лапатиниба усиливает лечебный эффект и повышает показатели выживаемости у пациентов с HER2-положительным метастатическим РМЖ [3]. Представляет интерес

оценка клинической эффективности двойной блокады (трастузумаб + пертузумаб или трастузумаб + лапатиниб) в неoadъювантной терапии пациентов с HER2-положительным РМЖ II–III стадии [4–6].

При первичном резектабельном HER2-положительном РМЖ неoadъювантная терапия стала стандартным методом лечения, при этом трастузумаб представляет собой первый HER2-таргетный препарат. Двойная блокада HER2, включающая трастузумаб + пертузумаб или лапатиниб + трастузумаб, позволила достичь более высокой частоты полного патоморфологического ответа (pathological complete response,

рСР), чем стратегия, основанная на использовании одного трастузумаба [7–10]. Однако способность неоадьювантной двойной таргетной блокады влиять на долгосрочное клиническое улучшение остается несколько спорной.

Цель исследования — улучшить рекомендации в отношении HER2-таргетных препаратов и химиотерапии при неоадьювантной терапии РМЖ.

Материалы и методы

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова принял участие в нескольких многоцентровых клинических исследованиях анти-HER2-таргетной терапии, включая NeoSphere и NeoALTTO. NeoSphere было рандомизированным многоцентровым исследованием III фазы, в которое включались пациенты как с ранними стадиями HER2-положительного РМЖ (T2–3N0–1M0), так и с местно-распространенными (T2–3N2–3M0; T4a–cNxM0). Первичные опухоли были >2 см в диаметре, а положительность HER2 была определена иммуногистохимически как 3+ и 2+ и как положительная амплификация гена *HER2* при проведении флуоресцентной гибридизации *in situ*. Приемлемые для исследования пациенты в возрасте 18 лет и старше имели базовый показатель фракции выброса левого желудочка $\geq 55\%$ и статус работоспособности по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0 или 1 и не получали никакой предыдущей противоопухолевой терапии. Ключевыми критериями исключения были метастатическое заболевание (IV стадия) или двусторонний РМЖ, другие злокачественные новообразования, нарушение функции печени, недостаточный гемопоэз костного мозга или недостаточная почечная функция, нарушение сердечной функции, неконтролируемая гипертензия, беременность и отказ от использования контрацепции.

Все группы лечения получали 4 цикла неоадьювантной терапии. Неоадьювантная терапия проводилась внутривенно каждые 3 нед и включала трастузумаб + доцетаксел (группа А), пертузумаб и трастузумаб + доцетаксел (группа В), пертузумаб + трастузумаб (группа С), пертузумаб + доцетаксел (группа D). Трастузумаб назначали в дозе 8 мг/кг, затем в поддерживающей дозе 6 мг/кг, пертузумаб — в дозе 840 мг, затем в поддерживающей дозе 420 мг, доцетаксел — в дозе 75 мг/м², увеличивая до 100 мг/м² после 2-го цикла и далее при удовлетворительной переносимости. Приемлемым пациентам (т.е. тем, кто не был отозван) затем проводились хирургическое вмешательство и оценка патоморфологического ответа с последующей адьювантной терапией: 3 цикла внутривенной химиотерапии по схеме FEC (5-фторурацил 600 мг/м², эпирубин 90 мг/м²,

циклофосфамид 600 мг/м²) каждые 3 нед во всех группах за исключением группы С, в которой пациенты получали 4 цикла доцетаксела перед FEC [4, 7].

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова участвовал также в клиническом исследовании адьювантного и неоадьювантного применения анти-HER2-препарата лапатиниба. Это мультицентровое исследование III фазы, в которое включались на рандомизированной основе пациенты, получающие лапатиниб, трастузумаб или их комбинацию [5–7, 9]. Включаемые пациенты имели гистологически подтвержденный HER2-положительный РМЖ ранних стадий с опухолью >2 см и адекватные сердечную, печеночную, почечную и костномозговую функции при вступлении в исследование. Статус HER2 оценивали локально; статус гормональных рецепторов считался положительным или отрицательным в соответствии с существующими рекомендациями. Женщины с двусторонним, воспалительным или метастатическим РМЖ были исключены. Факторами стратификации были статус гормональных рецепторов (положительный по рецепторам эстрогена или положительный по рецепторам прогестерона, или оба положительных по сравнению с отрицательными по рецепторам эстрогена и прогестерона), клиническое поражение лимфатических узлов (N0–1 по сравнению с N $\geq$ 2), клинический размер опухоли (T2 по сравнению с T $\geq$ 3) и возможность проведения органосохраняющей операции (да или нет). В неоадьювантной фазе пациенты получали перорально лапатиниб (1500 мг/сут), внутривенно еженедельно трастузумаб (нагрузочная доза 4 мг/кг, затем 2 мг/кг) или комбинацию лапатиниба (1000 мг/сут) и трастузумаба (нагрузочная доза 4 мг/кг, затем 2 мг/кг) в течение 6 нед. После этого пациенты дополнительно еженедельно получали паклитаксел (80 мг/м²) в течение следующих 12 нед. Оперативное вмешательство выполняли через 4 нед после введения последней дозы паклитаксела. Адьювантная химиотерапия проводилась всем больным в течение 6 нед после радикальной операции и состояла из 3 циклов фторурацила, эпирубина и циклофосфамида (FEC), вводимых внутривенно каждые 3 нед. После химиотерапии все женщины получали ту же анти-HER2-терапию, что и раньше, в течение дополнительных 34 нед [6, 7, 9].

Результаты

При клиническом наблюдении (5 лет) 87 (21 %) из 417 пациентов имели прогрессирование заболевания или умерли: 19 (18 %) из 107 в группе А, 17 (16 %) из 107 в группе В, 27 (25 %) из 107 в группе С и 24 (25 %) из 96 в группе D. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) была выше в группе В (86 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 77–91), чем в группе А (81 % (95 % ДИ 71–87))

(отношение рисков (ОР) 0,69; 95 % ДИ 0,34–1,40)), ниже в группе С (73 % (95 % ДИ 64–81)), чем в группе А (ОР 1,25; 95 % ДИ 0,68–2,30) и ниже в группе D (73 % (95 % ДИ 63–81)), чем в группе В (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,07–3,93).

Анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) был проведен на 392 пациентах, перенесших хирургическое вмешательство. Показатели БРВ соответствовали показателям ВБП. Анализ исследовательской подгруппы предполагал связь между патоморфологическим полным ответом (pathological complete response, pCR) и ВБП, когда все группы лечения были объединены. 94 (23 %) из 417 пациентов достигли pCR.

Из 94 пациентов, достигших pCR, у 14 (15 %) случилось прогрессирование заболевания по сравнению с 73 (23 %) из 323 пациентов, не достигших pCR. Пятилетняя ВБП составила 85 % (95 % ДИ 76–91) у пациентов, достигших pCR, по сравнению с 76 % (95 % ДИ 71–81) у пациентов, которые не достигли pCR (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,29–1,00).

Обсуждение

В целом результаты исследований дали новое представление о связи между pCR и долгосрочными результатами лечения и поддерживают использование pCR в качестве первичной конечной точки и раннего показателя эффективности в будущих неоадьювантных исследованиях агентов, нацеленных на HER2 [8, 11, 12].

NeoSphere является первым неоадьювантным исследованием пертузумаба, которое представило данные по ВБП и БРВ. Кроме того, это исследование добавляет совокупность данных, свидетельствующих о связи pCR с улучшенными долгосрочными результатами лечения ранних стадий HER2-положительного РМЖ [4, 13]. Это исследование показало, что ВБП

повышается, когда неоадьювантный пертузумаб назначается в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

Достижение pCR в испытании NeoALTTO также было связано с лучшими результатами. Пациенты с pCR имели значительно более высокие показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) (77 % против 61 %) и общей выживаемости (ОВ) (88 % против 72 %) через 9 лет после намеченной даты, чем пациенты, не достигшие pCR. Показатели были численно выше у пациентов с отрицательными эстрогеновыми рецепторами (ER–) (БСВ: ОР 0,43; 95 % ДИ 0,25–0,73; $p = 0,002$; ОВ: ОР 0,33; 95 % ДИ 0,15–0,66; $p = 0,002$) по сравнению с пациентами с положительными эстрогеновыми рецепторами (ER+) (БСВ: ОР 0,60; 95 % ДИ 0,28–1,17; $p = 0,15$; ОВ: ОР 0,44; 95 % ДИ 0,15–1,07; $p = 0,009$) (рис. 1, 2) и у пациентов, получающих комбинацию лапатиниба и трастузумаба (БСВ: ОР 0,35; 95 % ДИ 0,16–0,71; $p = 0,004$; ОВ: ОР 0,22; 95 % ДИ 0,07–0,58; $p = 0,002$), по сравнению с монотерапией трастузумабом (БСВ: ОР 0,60; 95 % ДИ 0,28–1,20; $p = 0,16$; ОВ: ОР 0,41; 95 % ДИ 0,15–1,00; $p = 0,006$) [13–15]. Что еще более важно, польза, полученная от достижения pCR, была долгосрочной даже через 5–10 лет после операции у пациентов, достигших pCR [13, 15].

В многоцентровом исследовании NeoSphere рецидивное заболевание, включая микрометастазы в аксиллярных лимфатических узлах и минимальные (ypT1a) в молочной железе (MRD), выявлено у 69 % пациентов в группе А, 55 % пациентов в группе В, 84 % пациентов в группе С и 73 % пациентов в группе D.

Современные подходы к лечению HER2-положительного РМЖ были рассмотрены в ряде современных исследований, где продемонстрировали высокую эффективность таргетной терапии [16].

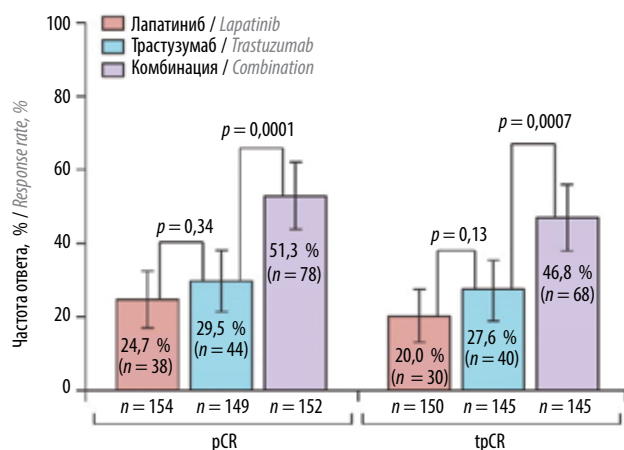


Рис. 1. Показатели патоморфологического полного ответа опухоли на лечение (pCR) в 3 группах. tpCR – общий патоморфологический полный ответ

Fig. 1. Rates of pathological complete response (pCR) to treatment in three groups. tpCR – total pathological complete response

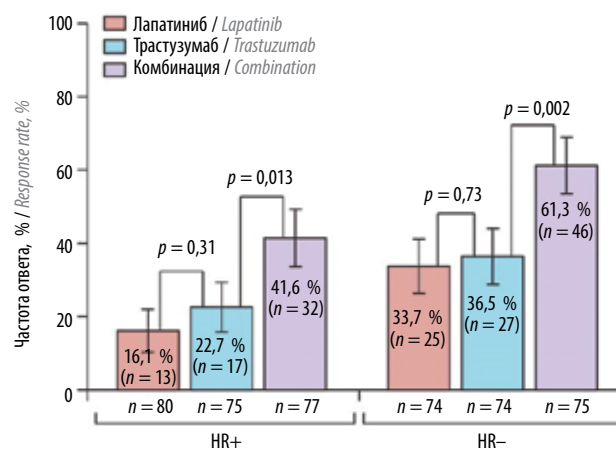


Рис. 2. Показатели патоморфологического полного ответа в зависимости от статуса гормональных рецепторов (HR)

Fig. 2. Rates of pathological complete response depending on the status of hormonal receptors (HR)

В отдельном протоколе в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова все пациенты с коэкспрессией HER2+ER± с MRD получали постнеоадьювантный трастузумаб эмтанзин до 14 циклов, эндокринотерапию ингибиторами ароматазы и супрессию овариальной функции (в менопаузе).

Выводы

До 2014 г. достижение pCR на неоадьювантную системную терапию РМЖ II–III стадий расценивалось Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как базовый критерий одобрения исследуемого препарата. Однако метаанализ ближайших (pCR) и отдаленных результатов (БРВ и ОВ), проведенный Р. Cortazar и соавт. [12], привел к противоречивым выводам. Этот метаанализ (включая представителей Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова) показал, что существуют 2 ситуации в оценке отдаленных результатов (выживаемости) у пациентов, достигших pCR: одна оценка (по Р. Cortazar) «на уровне пациента», подтверждающая повышение БСВ, и вторая (объективная)

оценка на основании многочисленных характеристик самого клинического исследования, показывающего, что достижение pCR не всегда означает повышение выживаемости (БСВ и ОВ).

XVIII консенсус St. Gallen (2023) в целом согласился с тем, что для одобрения исследуемого нового лекарственного препарата необходимы изучение и оценка показателей выживаемости (по крайней мере 3-летней). Последующая дискуссия допустила возможность ускоренной оценки эффективности системной терапии при проведении в неоадьювантном режиме с дальнейшей оценкой опухоли в послеоперационном режиме (по достижении pCR) при высокоагрессивных формах рака (HER2-положительном РМЖ II–III стадий). Но полного одобрения всех членов консенсус-голосования не получено [17].

Многолетнее наблюдение (до 10 лет) основных исследований неоадьювантной терапии (NeoSphere и NeoALTTO) пациентов с HER-положительным РМЖ II–III стадий, достигших pCR на лечение, показало явное повышение показателей БСВ и БРВ у получавших двойную блокаду (трастузумаб + пертузумаб или лапатиниб + трастузумаб) и неоадьювантную химиотерапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В. и др. Органосохраняющее, реконструктивное и системное лечение рака молочной железы. М.: СИМК, 2022. 176 с. Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazov V.V. et al. Organ-preserving, reconstructive and systemic treatment of breast cancer. Moscow: SIMK, 2022. 176 p. (In Russ.).
2. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): A randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4
3. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513
4. Gianni L., Pienkowski T., Semiglazov V. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791–800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7
5. Baselga J., Bradbury I., Semiglazov V. et al. NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9816):633–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3. Erratum in: *Lancet* 2012;379(9816):616.
6. Robidoux A., Tang G., Rastogi P. et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1183–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70411-X
7. Guarneri V., Dieci M.V., Griguolo G. et al. Trastuzumab-lapatinib as neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Survival analyses of the CHER-Lob trial. *Eur J Cancer* 2021;153:133–41. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.05.018
8. Bianchini G., Kiermaier A., Bianchi G.V. et al. Biomarker analysis of the NeoSphere study: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2017;19(1):16. DOI: 10.1186/s13058-017-0806-9
9. Huober J., Holmes E., Baselga J. et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1-06): Updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer* 2019;118:169–77. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.038
10. Scaltriti M., Nuciforo P., Bradbury I. et al. High HER2 expression correlates with response to the combination of lapatinib and trastuzumab. *Clin Cancer Res* 2015;21(3):569–76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1824
11. Spring L.M., Fell G., Arfe A. et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020;26(12):2838–48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
12. Cortazar P., Zhang L., Semiglazov V. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2013;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
13. Piccart-Gebhart M., Holmes E., Baselga J. et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1034–42. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.1797

14. Guarneri V., Frassoldati A., Bottini A. et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: Results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1989–95. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.0823
15. Guarneri V., Dieci M.V., Griguolo G. et al. Trastuzumab–lapatinib as neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Survival analyses of the CHER-Lob trial. *Eur J Cancer* 2021;153:133–41. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.05.018
16. Миннибаева А.Р., Артамонова Е.В., Жуликов Я.А. и др. Режим ТЧНР в неoadъювантной терапии первично-резектабельного и местно-распространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы. *Медицинский алфавит* 2023;(36):24–9. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-36-24-29
- Minnibaeva A.R., Artamonova E.V., Zhulikov Ya.A. et al. Neoadjuvant docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab (TCHP) in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2023;(36):24–9. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2023-36-24-29
17. Curigliano G., Burstein H.J., Gnani M. et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 2023;34(11):970–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.017

Вклад авторов

В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотко, А.В. Комяхов, Р.М. Палтуев, А.И. Целуйко, Т.Т. Табагуа, Е.К. Жильцова, В.С. Аполлонова, Г.А. Дашян, В.Г. Иванов, А.А. Божок, Т.Ю. Семиглазова: участники исследований NeoSphere и NeoALTTO;
А.С. Кудайбергенова: патоморфологическая оценка послеоперационного материала;
Н.Б. Беккелдиева, Л.П. Гиголаева, Д.Г. Ульрих, А.О. Горина: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.F. Semiglazov, P.V. Krivorotko, A.V. Komyakhov, R.M. Paltuev, A.I. Tseluyko, T.T. Tabagua, E.K. Zhiltsova, V.S. Apollonova, G.A. Dashyan, V.G. Ivanov, A.A. Bozhok, T.Yu. Semiglazova: participants of NeoSphere and NeoALTTO trials;
A.S. Kudaybergenova: pathomorphological evaluation of postoperative material;
N.B. Bekkeldieva, L.P. Gigolaeva, D.G. Ulrikh, A.O. Gorina: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
Н.Б. Беккелдиева / N.B. Bekkeldiyeva: <https://orcid.org/0009-0009-6055-720X>
П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>
Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>
А.И. Целуйко / A.I. Tseluyko: <https://orcid.org/0000-0001-8384-5786>
Л.П. Гиголаева / L.P. Gigolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>
Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>
Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>
В.С. Аполлонова / V.S. Apollonova: <https://orcid.org/0000-0002-8196-9766>
Г.А. Дашян / G.A. Dashyan: <https://orcid.org/000-0001-6183-9764>
А.Г. Кудайбергенова / A.G. Kudaybergenova: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>
В.Г. Иванов / V.G. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-4220-4987>
А.А. Божок / A.A. Bozhok: <https://orcid.org/0000-0002-1187-7989>
А.О. Горина / A.O. Gorina: <https://orcid.org/0009-0003-9921-9642>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
Д.Г. Ульрих / D.G. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 20.05.2024. **Принята к публикации:** 17.06.2024. **Опубликована онлайн:** 08.11.2024.

Article submitted: 20.05.2024. **Accepted for publication:** 17.06.2024. **Published online:** 08.11.2024.