

Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии

И.В. Колядина^{1, 2}, И.В. Поддубная¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

HER2+ рак молочной железы является уникальным вариантом заболевания с позиции не только агрессивной биологии, но и возможностей лечения. В течение последних 15 лет лечебная стратегия раннего HER2+ рака молочной железы претерпела настоящую эволюцию от полного отсутствия анти-HER2 терапии до последовательного введения адъювантного, неоадъювантного и пост-неоадъювантного этапов. В настоящем обзоре представлены ключевые исследования лекарственной терапии HER2+ РМЖ I–III стадии, благодаря которым удалось расставить четкие приоритеты в последовательности хирургического и лекарственного этапов, выделить группы риска, нуждающиеся в эскалации лечения, определить оптимальную анти-HER2 терапию для каждого этапа, а также дезэскалировать лечение I стадии без потери его эффективности. Представлены последние новости крупных онкологических конференций (SABCS, ESMO, ASCO) о влиянии различных биологических маркеров на эффективность анти-HER2 агентов. Сформирована четкая концепция современного лечения раннего HER2+ рака молочной железы, которая позволяет индивидуализировать подходы и добиться наилучших результатов терапии при таком агрессивном биологическом подтипе заболевания.

Ключевые слова: HER2+ рак молочной железы I–III стадии, адъювантная анти-HER2 терапия, неоадъювантный подход, пост-неоадъювантная терапия T-DM1, предикторы эффективности анти-HER2 терапии, pCR, эскалация и дезэскалация лечения

Для цитирования: 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;16(3):46–55.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-46-55



Key studies that have changed the history and treatment of early HER2+ breast cancer: focus on individual therapy

I.V. Kolyadina^{1, 2}, I.V. Poddubnaya¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia

HER2-positive breast cancer is a unique subtype of the disease, not only in terms of aggressive biology, but also in terms of treatment options. Over the past 15 years, the strategy for treating early HER2-positive breast cancer has undergone a real evolution — from the absence of anti-HER2 therapy to the sequential introduction of adjuvant, neoadjuvant and post neoadjuvant approaches. This review describes key studies of systemic therapy for HER2-positive breast cancer stage I–III, which made it possible to establish clear priorities in the sequence of surgical and systemic steps, identify high risk groups which need of escalation of treatment, and determine the optimal anti-HER2 therapy for each steps, as well as de-escalation of stage I treatment without losing its effectiveness. The news from the latest cancer conferences (SABCS, ESMO, ASCO) on the impact of various biological markers on the effectiveness of anti-HER2 agents is presented. A clear concept of modern treatment of early HER2-positive breast cancer has been formed, allowing individualized approaches, and achieving better results of the therapy this aggressive biological subtype.

Key words: early HER2-positive breast cancer stage I–III, adjuvant anti-HER2 therapy, neoadjuvant therapy, T-DM1 in post neoadjuvant therapy, predictors of anti-HER2 therapy efficacy, pCR, escalation and de-escalation of treatment

For citation: Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Key studies that have changed the history and treatment of early HER2+ breast cancer: focus on individual therapy. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):46–55. (In Russ.).

Открытие таргетных мишеней и появление анти-HER2 терапии изменило историю лечения рака молочной железы (PMЖ) и разрушило стереотип о фатальности такого агрессивного биологического подтипа, как HER2+ PMЖ. Данный вариант заболевания имеет особо агрессивную биологию, характеризуется наличием амплификации (удвоения копий) гена *HER2* и, соответственно, увеличением числа рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа на мембране опухолевой клетки, которые кодируются данным геном. Гиперэкспрессия на клеточной мембране позволяет рецепторам HER2 без дополнительных стимулов димеризоваться с другими рецепторами семейства HER (HER1–4), что приводит к запуску сигнальных путей и неконтролируемому делению опухолевой клетки. Карциномы с наличием гиперэкспрессии рецептора HER2/амплификации гена *HER2* характеризуются резистентностью к стандартным цитостатическим режимам и склонностью к быстрой генерализации опухолевого процесса. Благодаря появлению трастузумаба, первого моноклонального антитела, блокирующего экстрацеллюлярный домен рецептора HER2, прогноз у пациенток с данным вариантом заболевания существенно изменился [1, 2].

Адьювантная терапия при раннем HER2+ раке молочной железы

Результаты 4 крупных рандомизированных исследований (HERA, BCIRG 006, NCCTG N9831, NSABP B-31) доказали важную роль адьювантной терапии трастузумабом в течение 1 года после операции у пациенток с ранним HER2+ PMЖ. Снижение риска

рецидива при применении трастузумаба достигло 50 %, а риска смерти – 30 %, и с 2006 г. адьювантная химиотерапия с трастузумабом стала «золотым стандартом» лечения раннего HER2+ PMЖ [3–5] (табл. 1).

Следует отметить, что в данные рандомизированные исследования не включались больные с опухолями малых размеров, и вопрос о прогностической роли анти-HER2 терапии в данной клинической ситуации оставался открытым. Однако результаты анализа A. Gonzalez-Angulo и соавт., проведенного в MD Anderson Cancer Center, показали, что пациентки с HER2+ микрокарциномами (стадии T1a–bN0M0) при отсутствии адьювантной системной терапии с трастузумабом имеют высокий риск прогрессирования и низкие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) и выживаемости без отдаленных метастазов (77,1 и 86,4 % соответственно) [6]. Поэтому поиск оптимального режима адьювантного лечения при PMЖ I стадии был весьма востребованным.

В 2019 г. S. Tolaney и соавт. представили 7-летние результаты клинического исследования II фазы АРТ, в котором 406 больных HER2+ PMЖ с размером опухоли до 3 см и статусом N0 (в 91 % случаев – pT1a–cN0M0 стадии, а в 50 % случаев размер опухоли не превышал 1 см) в качестве адьювантного лечения получили химиотерапию паклитакселом 80 мг/м², 12 еженедельных введений параллельно с применением трастузумаба (до 1 года). Показатели 7-летней БРВ составили 93,3 %; 94,6 % – при люминальном HER2+ раке и 90,7 % – при гормононегативном HER2+ PMЖ. Показатели 7-летней общей выживаемости достигли 95 %, онкоспецифической выживаемости – 98,6 % [7].

Таблица 1. Результаты ключевых исследований по адьювантной терапии раннего HER2+ рака молочной железы [3–5]

Table 1. Results of key studies assessing adjuvant therapy for early HER2+ breast cancer [3–5]

Исследование Study	Число паци- ентов Number of patients	Режим адьювантной терапии Adjuvant therapy regimen	Медиана продол- житель- ности наблю- дения, лет Median follow-up time, years	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival			Общая выживаемость Overall survival		
				Абсолютный выигрыш, Δ (%) Absolute benefit, Δ (%)	Отно- шение рисков Hazard ratio	p	Абсо- лютный выигрыш, Δ (%) Absolute benefit, Δ (%)	Отно- шение рисков Hazard ratio	p
HERA	3401	ХТ → H vs ХТ CT → H vs CT	11,0	6,8	0,76	0,0001	6,5	0,74	<0,0001
NCCTG N9831/ NSABP B-31	4046	AC → TH vs AC → T	8,4	11,0	0,60	<0,0001	9,0	0,63	<0,0001
BCIRG 006	3222	AC → TH vs AC → T TCH vs AC → T	10,0	6,7 5,1	0,72 0,77	<0,0001 0,0011	7,2 4,6	0,63 0,76	<0,0001 0,0075

Примечание. ХТ – химиотерапия, H – трастузумаб, AC – доксорубин + циклофосфамид, T – таксаны, TH – таксаны + трастузумаб, TCH – доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб.

Note. CT – chemotherapy, H – trastuzumab, AC – doxorubicin + cyclophosphamide, T – taxans, TH – taxans + trastuzumab, TCH – docetaxel + carboplatin + trastuzumab.

Результаты исследования АРТ не остались незамеченными, и с 2019 г. зарубежными и российскими онкологическими сообществами данный режим адъювантного лечения (паклитаксел в еженедельном режиме, 12 введений + трастузумаб в дозе 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) каждые 3 нед в течение 1 года) был признан предпочтительным для больных со стадией pT1N0M0. Во всех остальных клинических ситуациях в качестве рекомендуемых адъювантных режимов оставались последовательные комбинации антрациклинов и таксанов с трастузумабом или без антрациклиновый режим ТСН [8–10].

Между тем результаты длительного наблюдения показывают, что, несмотря на полученное адъювантное лечение, около 13 % пациенток с ранними стадиями HER2+ РМЖ имеют рецидив уже в первые 3 года, в 25 % случаев — в течение первых 10 лет. Как итог, каждая 10-я пациентка погибает в течение 10 лет от дальнейшего прогрессирования заболевания после, казалось бы, успешного лечения [5, 11–13]. Анализ исследований HERA и BCIRG 006 позволил выделить 2 фактора высокого риска развития рецидива у пациенток, получающих адъювантную терапию с трастузумабом: гормононегативный статус опухоли и наличие поражения регионарных лимфатических узлов (статус N+). У пациенток с гормононегативными карциномами показатели 10-летней БРВ составили всего 67 % (при люминальном HER2+ РМЖ — 72 %), а статус N+ приводил к драматическому снижению 10-летней БРВ с 80 % (при отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов) до 75 % (при статусе N1) и 55 % (при поражении 4 и более лимфатических узлов) [13]. Успешные результаты применения двойной таргетной блокады (трастузумаб + пертузумаб) при HER2+ метастатическом РМЖ в исследовании CLEOPATRA привели к идее эскалации адъювантного лечения при ранних стадиях заболевания и оценке такого подхода в группах риска — при гормононегативном HER2+ раке и у больных со статусом N+ [13–16].

В крупном рандомизированном исследовании III фазы APHINITY изучены эффективность и безопасность адъювантной терапии с двойной анти-HER2 блокадой у пациенток с ранним HER2+ РМЖ. В исследование включено 4805 пациенток с подтвержденным в центральной лаборатории статусом HER2+, которые в период с 2011 по 2013 г. в течение 8 нед после радикальной операции были рандомизированы на 2 группы: 1) адъювантной химиотерапии с двойной анти-HER2 блокадой (трастузумаб + пертузумаб) ($n = 2400$); 2) адъювантной химиотерапии с анти-HER2 терапией только трастузумабом ($n = 2405$). Режимы адъювантной химиотерапии по выбору врача включали комбинации с антрациклинами и таксанами (3–4 цикла FEC/FAC → 3–4 цикла доцетаксела или 12 еженедельных введений паклитаксела; 4 цикла AC (EC) → 4 цикла доцетаксела

или 12 еженедельных введений паклитаксела) либо режимы без антрациклинов (6 циклов ТСН). Анти-HER2 терапия проводилась в стандартных режимах (трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 нед, нагрузочная доза 8 мг/кг; пертузумаб 420 мг каждые 3 нед, нагрузочная доза 840 мг) в течение 1 года. Лучевая терапия и эндокринотерапия проводились по показаниям, после окончания химиотерапии, параллельно с анти-HER2 блокадой. Группы больных, получающих двойную анти-HER2 блокаду, и группа контроля были очень хорошо сбалансированы по ключевым характеристикам: патоморфологический размер опухоли соответствовал T1, T2 и T3 в 40, 53 и 7 % случаев; статус N1 имели 37 % пациенток, статус N2–3 — 25 %, гормононегативный HER2+ РМЖ — 37 %, люминальный HER2+ рак — 64 %; в возрасте <40, 40–64 и ≥65 лет были 14, 73 и 13 % больных соответственно. В обеих группах преобладали режимы химиотерапии с антрациклинами (78 %), без-антрациклиновые комбинации использованы у 22 % пациенток [15].

Первые промежуточные результаты исследования APHINITY были представлены в 2017 г. При медиане наблюдения 45,4 мес частота развития рецидива инвазивного рака и отдаленных метастазов составила 7,1 и 4,7 % (группа с двойной анти-HER2 терапией) против 8,7 и 5,8 % (группа трастузумаба), 3-летняя выживаемость без инвазивного рецидива (иВБР) составила 94,1 против 93,2 % в пользу комбинации с пертузумабом (отношение рисков (ОР) 0,81; $p = 0,045$). При подгрупповом анализе отмечено, что при отсутствии поражения лимфатических узлов частота развития инвазивного рецидива была низка и идентична таковой у больных с двойной анти-HER2 блокадой и терапией трастузумабом (3,6 и 3,2 % соответственно; ОР 1,13; $p = 0,64$), однако у больных со статусом N+ польза от добавления пертузумаба была очевидна: частота рецидивов инвазивного рака была существенно ниже — 9,2 и 12,1 %, а показатели 3-летней иВБР существенно выше — 92 и 90,2 % соответственно (ОР 0,77; $p = 0,02$). В когорте пациенток с нелюминальным HER2+ РМЖ была отмечена тенденция к снижению частоты развития рецидивов при двойной анти-HER2 терапии по сравнению с группой контроля (8,2 % против 10,6 %) и увеличению показателя иВБР в пользу терапии с пертузумабом (92,8 % против 91,2 % соответственно) (ОР 0,76; $p = 0,08$). Однако у больных с люминальным HER2+ подтипом данные различия оказались незначимы: частота рецидивов — 6,5 и 7,7 %, 3-летняя иВБР — 94,8 и 94,4 % соответственно (ОР 0,86; $p = 0,28$). При медиане наблюдения 45,4 мес умерли 3,3 % пациенток в группе с пертузумабом и 3,7 % в группе контроля, статистически значимые различия не отмечены (ОР 0,89; $p = 0,47$) [15].

При сравнении профиля безопасности в группе с двойной анти-HER2 терапией против группы

трастузумаба было отмечено, что основные нежелательные явления были весьма схожи в группах и были ассоциированы с проведением химиотерапии. Так, частота развития нежелательных явлений III–IV степени тяжести составила 64,2 и 57,3 % соответственно, включая нейтропению – 16,3 и 15,7 %, фебрильную нейтропению – 12,1 и 11,1 %, анемию – 6,9 и 4,7 %, диарею – 9,8 и 3,7 % соответственно. Сердечная дисфункция на фоне анти-HER2 терапии была редка в обеих группах: первичные кардиальные события – 0,7 и 0,3 %, выраженное снижение фракции выброса левого желудочка – 0,6 и 0,2 % соответственно. Развитие фатальных нежелательных явлений было чрезвычайно редким – по 0,8 % в каждой группе. Таким образом, профиль безопасности терапии был весьма схож и благоприятен в обеих группах [15].

На конференции SABCS в 2019 г. были представлены обновленные результаты лечения больных в исследовании APHINITY, которые позволили расставить уверенные приоритеты в назначении двойной анти-HER2 блокады в адъювантных режимах [16]. При медиане наблюдения 74,1 мес показатели 6-летней иВБР в общей группе составили 90,6 % (с пертузумабом) против 87,8 % (в группе контроля) (Δ 2,8 %; ОР 0,76). В когорте больных со статусом N+ преимущества двойной анти-HER2 блокады оказались весьма существенными: 6-летняя иВБР составила 87,9 и 83,4 % (Δ 4,5 %; ОР 0,72) в пользу пертузумаба, что не отмечено в группе с N0-статусом – 95 и 94,9 % (ОР 1,13). Интересно,

что при более длительном периоде наблюдения результаты лечения больных с гормононегативным и гормонопозитивным HER2+ раком сравнивались; показатели 6-летней иВБР в группе с пертузумабом по сравнению с группой контроля составили 91,2 и 88,2 % в когорте люминального HER2+ РМЖ (Δ 3 %; ОР 0,86), 89,5 и 87 % при нелюминальных HER2+ карциномах (Δ 2,5 %; ОР 0,76) (табл. 2).

Следующий анализ исследования APHINITY запланирован в 2022 г., однако уже сейчас стало очевидным, что максимальную пользу от использования двойной анти-HER2 блокады имеют пациентки с пораженными лимфатическими узлами вне зависимости от статуса гормональных рецепторов; именно данная когорта больных в 2020 г. была выделена онкологическими сообществами для эскалации адъювантной анти-HER2 терапии (трастузумаб + пертузумаб).

Неoadъювантная химиотерапия при раннем HER2+ раке молочной железы

Неoadъювантная/предоперационная системная терапия является важнейшим этапом лечения HER2+ РМЖ II–III стадий. У больных с местно-распространенным раком (T4; статус N2–3) проведение индукционного лекарственного этапа является обязательным, поскольку позволяет достичь операбельного статуса и выполнить радикальное хирургическое лечение. У больных с первично-операбельным раком (T1–3N0–1) при HER2+ РМЖ проведение предоперационного

Таблица 2. Результаты исследования APHINITY в общей группе и в группах риска развития рецидива [15, 16]

Table 2. Results of the APHINITY trial in the general group and in groups at risk of relapse [15, 16]

Популяция Population	Медиана наблюдения 45 мес, 3-летняя выживаемость без инвазивного рецидива Median follow-up 45 months, 3-year invasive disease-free survival				Медиана наблюдения 74,1 мес, 6-летняя выживаемость без инвазивного рецидива Median follow-up 74.1 months, 6-year invasive disease-free survival			
	Трастузумаб + пертузумаб, % Trastuzumab + pertuzumab, %	Трастузумаб, % Trastuzumab, %	Абсолютный выигрыш, Δ (%) Absolute benefit, Δ (%)	Отношение рисков Hazard ratio	Трастузумаб + пертузумаб, % Trastuzumab + pertuzumab, %	Трастузумаб, % Trastuzumab, %	Абсолютный выигрыш, Δ (%) Absolute benefit, Δ (%)	Отношение рисков Hazard ratio
Все пациентки All patients	94,1	93,2	0,9	0,81	90,6	87,8	2,8	0,76
N+ статус N+ status	92,0	90,2	1,8	0,77	87,9	83,4	4,5	0,72
N0 статус N0 status	96,7	96,2	0,1	1,13	95,0	94,9	0,1	1,02
Нелюминальный HER2+ Non-luminal HER2+	92,8	91,2	1,6	0,76	89,5	87,0	2,5	0,83
Люминальный HER2+ Luminal HER2+	94,8	94,4	0,4	0,86	91,2	88,2	3,0	0,73

лекарственного лечения позволяет уменьшить размеры опухоли и регионарных метастазов и редуцировать локорегионарное лечение (радикальная мастэктомия → органосохраняющая операция; аксиллярная лимфодиссекция → биопсия сигнального лимфатического узла) [17–20].

Пациентки с HER2+ РМЖ являются «идеальными» кандидатами для предоперационной лекарственной терапии, поскольку имеют максимальные шансы для редукции локорегионарного лечения после эффективной неоадьювантной системной терапии. Достижение выраженного и полного клинического ответа позволяет у 2/3 пациенток выполнить органосохраняющее лечение и достичь хороших эстетических результатов лечения [21]. Эффективная системная терапия ассоциируется с высокой частотой полного ответа в регионарных метастазах, что позволяет редуцировать и регионарное лечение. По данным крупного анализа, представленного М. Pilewskie и соавт., высокая частота полного ответа в лимфатических узлах также ассоциируется с HER2+ РМЖ (49–82 %), но при условии применения анти-HER2 терапии на неоадьювантном этапе [22]. Однако неоадьювантное лечение имеет и важные стратегические преимущества, позволяя снизить биологическую агрессивность опухоли и элиминировать микрометастазы, оценить чувствительность карциномы к проведенному лечению, достичь полного регресса опухоли, а также выделить группы неблагоприятного прогноза для эскалации последующего адьювантного этапа.

Метаанализ CTNeoBC с включением 12 крупных рандомизированных исследований (11 955 больных, получивших неоадьювантную химиотерапию (НАХТ)) показал, что pCR (pathological complete response) как полный регресс инвазивной опухоли в молочной железе и лимфатических узлах (ypT0 ypN0 или ypT0/is ypN0) снижает риск рецидива на 56 % и риск смерти на 64 % у больных РМЖ и ассоциируется с лучшими отдаленными показателями выживаемости [23]. Причем снижение риска неблагоприятных событий и смерти при достижении pCR отмечено для больных с тройным негативным раком (на 76 и 84 % соответственно) и для пациенток с HER2+ РМЖ, получивших лечение с трастузумабом (на 85 и 92 % соответственно). Максимальный уровень pCR в первичной опухоли и лимфатических узлах после неоадьювантной терапии имели больные HER2+ РМЖ, но при условии включения трастузумаба в предоперационные режимы лечения. Так, у больных люминальным HER2+ РМЖ частота достижения pCR после НАХТ с трастузумабом составила 30,9 %, а при отсутствии трастузумаба — всего 18,3 %. Аналогичные результаты отмечены и для гормононегативного HER2+ РМЖ: 50,3 % (при НАХТ с трастузумабом) и 30,2 % (при отсутствии анти-HER2 терапии) [23].

Следует обратить внимание на результаты еще одного крупного метаанализа по оценке прогностической роли достижения pCR при HER2+ РМЖ у 5768 больных из 36 клинических исследований, представленного в 2016 г. Авторы отмечают, что достижение полного регресса при неоадьювантном лечении у больных с HER2+ раком ассоциируется с лучшими показателями бессобытийной выживаемости (ОР 0,37), причем снижение риска рецидива и смерти при достижении pCR составляет 71 % при гормононегативном раке и 48 % при гормонопозитивном статусе опухоли [24].

Включение трастузумаба и пертузумаба в режимы НАХТ позволяет добиться еще большей частоты достижения pCR ввиду более полного захвата экстрацеллюлярной части рецептора HER2 (трастузумабом — субдомена IV, пертузумабом — субдомена II), что приводит к выраженной блокаде лигандзависимых сигнальных путей, активирующихся как через HER2, так и через другие рецепторы семейства HER (HER1/HER3) [1, 2].

Первым исследованием, показавшим целесообразность НАХТ с двойной анти-HER2 блокадой, было рандомизированное исследование II фазы NeoSphere, в котором 417 больных были распределены на 4 группы в соответствии с режимом химиотерапии: 1) доцетаксел + трастузумаб; 2) доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб; 3) трастузумаб + пертузумаб; 4) доцетаксел + пертузумаб. После НАХТ пациенткам выполнена радикальная операция; адьювантная химиотерапия включала 3 цикла FEC в 1, 2 и 4-й группе и 4 цикла доцетаксела → 3 × FEC в 3-й группе. Все пациентки получали адьювантную терапию трастузумабом до 1 года. При анализе результатов лечения авторами отмечено, что частота достижения pCR (ypT0/is) составила 29 % при режиме доцетаксел + трастузумаб и 45,8 % при терапии доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб. Анализ 5-летних результатов исследования NeoSphere показал, что при достижении pCR отмечено значимое снижение риска рецидива и смерти на 46 % и увеличение показателя бессобытийной выживаемости с 76 до 85 % (ОР 0,54) [25, 26].

Вторым исследованием, доказавшим важную роль двойной анти-HER2 блокады на неоадьювантном этапе, стало крупное клиническое исследование II фазы TRYNAENA, в котором пациентки с первично-операбельным и местно-распространенным HER2+ РМЖ в соответствии с режимами НАХТ были рандомизированы на 3 группы [27, 28]: 1) 3 цикла FEC + трастузумаб + пертузумаб → 3 цикла доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, каждые 3 нед; 2) 3 цикла FEC → 3 цикла доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, каждые 3 нед; 3) 6 циклов доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб, каждые 3 нед. После НАХТ пациенткам выполнены радикальная операция и адьювантная терапия трастузумабом на протяжении до 1 года. При

оценке эффективности терапии отмечено, что уровень достижения pCR (ypT0/is ypN0) в соответствии с группой лечения составил 56,2; 54,7 и 63,6 % соответственно. Данные режимы НАХТ обеспечивали чрезвычайно высокую частоту достижения pCR как при гормононегативном HER2+ раке (79,4; 65; 83,8 % — в 1, 2 и 3-й группе соответственно), так и у пациенток с люминальным HER2+ РМЖ (46,2; 48,6 и 50 % соответственно) [28]. Анализ показателей 3-летней БРВ показал сопоставимую эффективность режимов: 87 % (1-я группа), 88 % (2-я группа) и 90 % (3-я группа); вне зависимости от режима терапии при достижении pCR отмечено значимое снижение риска рецидива на 73 % (ОР 0,27). Следует отметить, что режимы продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и достаточно низкую частоту кардиальных нежелательных явлений. Так, при 5-летнем периоде наблюдения снижение фракции выброса левого желудочка ≥ 10 % от базового уровня и < 50 % в изученных группах имели 11,1; 16 и 11,8 % пациенток соответственно [27, 28].

Невозможно не отметить результаты еще одного крупного голландского исследования TRAIN-2, представленного на конференции ASCO-2020 [29]. Согласно дизайну исследования 438 пациенток с HER2+ РМЖ II–III стадии были рандомизированы на 2 группы в соответствии с режимом лечения: 1) 9 циклов НАХТ: паклитаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб, каждые 3 нед; 2) 3 цикла FEC + трастузумаб + пертузумаб → 6 циклов паклитаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб, каждые 3 нед. Паклитаксел вводился в 1-й и 8-й дни в дозе 80 мг/м², карбоплатин — в дозе AUC6, трастузумаб — 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг), пертузумаб — в дозе 420 мг (нагрузочная доза 840 мг), каждые 3 нед. После окончания НАХТ пациенткам выполнялась радикальная операция с оценкой ответа на терапию, в адъювантном режиме на протяжении до 1 года пациентки получали трастузумаб. Следует отметить, что в исследовании 2/3 пациенток имели статус N+, 1/3 больных — T3–4 размер опухоли, 42 % — гормононегативный статус опухоли [29].

Авторы исследования TRAIN-2 отмечают равную эффективность данных режимов: частота достижения pCR составила 68 и 67 %, показатели 3-летней безобъёмной выживаемости — 93,5 и 92,7 %, 3-летней общей выживаемости — 98,2 и 97,7 % (ОР 0,91; $p > 0,05$). Вне зависимости от режима терапии достижение полного ответа на НАХТ ассоциировалось с лучшими показателями 3-летней БРВ (94,1 % при pCR против 85,1 % при неполном ответе; ОР 0,42). Важные различия отмечены при анализе безопасности терапии в группах: больные, получавшие терапию с использованием безантрациклинового режима, по сравнению с пациентками 2-й группы имели меньшую частоту фебрильной нейтропении (1 % против 10 %) и снижения фракции выброса левого желудочка ≥ 10 % от базового уровня

или < 50 % (22 % против 36 %; $p = 0,0016$). Кроме того, при длительном наблюдении за больными при безантрациклиновых режимах отмечена меньшая частота развития других опухолей (2 % против 5 %) [25–29]. Ключевые результаты исследований NeoSphere, TRYPHAENA и TRAIN-2 наглядно представлены в табл. 3.

Таким образом, результаты крупных рандомизированных исследований НАХТ у больных HER2+ РМЖ убедительно показали, что:

- назначение НАХТ целесообразно у пациенток с II и III стадией заболевания;
- включение двойной анти-HER2 терапии (трастузумаб + пертузумаб) в режимы НАХТ достоверно увеличивает частоту достижения pCR;
- лучшие показатели выживаемости отмечены у больных, достигших полного ответа, вне зависимости от режима химиотерапии;
- безантрациклиновые комбинации (таксаны + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб) не уступают по эффективности антрациклинсодержащим режимам, но имеют более благоприятный профиль безопасности.

Постнеоадъювантная терапия при раннем HER2+ раке молочной железы

Традиционный неоадъювантный подход при HER2+ РМЖ II–III стадии до 2019 г. заключался в проведении химиотерапии в сочетании с анти-HER2 агентами (трастузумаб ± пертузумаб) на предоперационном этапе и продолжении таргетной блокады после операции вне зависимости от ответа опухоли на лечение. Между тем результаты метаанализа FDA убедительно доказали, что наличие остаточной опухоли после НАХТ ассоциируется с высоким риском дальнейшего прогрессирования и смерти у пациенток с HER2+ подтипом РМЖ [23]. Продолжение анти-HER2 терапии, которая на дооперационном этапе не привела к полной элиминации опухоли, может оказаться неэффективной стратегией и в отношении системных микрометастазов, что в дальнейшем неминуемо приведет к генерализации опухолевого процесса. Именно поэтому идея о смене анти-HER2 препарата для адъювантной терапии у пациенток с неполным патоморфологическим ответом представляется весьма логичной и обоснованной. В исследовании KATHERINE в качестве такой «спасительной» опции для больных с остаточной опухолью после предоперационного лечения была изучена дальнейшая послеоперационная терапия препаратом T-DM1 (Кадсила), получившая название постнеоадъювантной терапии [30, 31].

Кадсила (трастузумаб эмтанзин) представляет собой первый конъюгат трастузумаба и цитостатика — производного мейтанзина (DM1), соединенных стабильным линкером, который препятствует преждевременному отсоединению химиотерапевтического агента от

Таблица 3. Рандомизированные исследования неoadъювантной химиотерапии с двойной анти-HER2 блокадой (трастузумаб + пертузумаб) [17–21]
Table 3. Randomized trials evaluating neoadjuvant chemotherapy with dual anti-HER2 blockade (trastuzumab + pertuzumab) [17–21]

Исследование, число пациенток Study, number of patients	Режим неoadъювантной химиотерапии Neoadjuvant therapy regimen	pCR, вся группа, % pCR, entire group, %	Безрецидивная выживаемость, % Relapse-free survival, %	Общая выживаемость, % Overall survival, %	Выживаемость, pCR против не достигнут pCR Survival, pCR vs pCR not achieved
NeoSphere, n = 417	1) Доцетаксел + Т; 1) Docetaxel + T; 2) доцетаксел + Т + П; 2) docetaxel + T + P; 3) Т + П; 3) T + P; 4) доцетаксел + П 4) docetaxel + P	29,0 45,8 16,8 24,0	5-летняя: 5-year survival: 81,0 84,0 80,0 75,0	НД ND	85 % против 76 %, OP 0,54 85 % vs 76 %; HR 0.54
TRYPHAENA, n = 225	1) 3 × FEC + Т + П → доцетаксел + Т + П; 1) 3 × FEC + T + P → docetaxel + T + P; 2) 3 × FEC → доцетаксел + Т + П; 2) 3 × FEC → docetaxel + T + P; 3) 6 × доцетаксел + Т + П 3) 6 × docetaxel + T + P	56,2 54,7 63,6	3-летняя: 3-year survival: 87,0 88,0 90,0	НД ND	OP 0,27 HR 0.27
TRAIN-2, n = 438	1) 9 × паклитаксел + карбоплатин + Т + П; 1) 9 × paclitaxel + carboplatin + T + P; 2) 3 × FEC + Т + П → 6 × паклитаксел + карбоплатин + Т + П 2) 3 × FEC + T + P → 6 × paclitaxel + carboplatin + T + P	68,0 67,0	3-летняя: 3-year survival: 93,5 92,7	3-летняя: 3-year survival: 98,2 97,7	94,1 % против 85,1 %, OP 0,42 94.1 % vs 85.1 %; HR 0.42

Примечание. FEC – 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфамид, Т – трастузумаб, П – пертузумаб, pCR – полный патоморфологический ответ, OP – отношение рисков, НД – нет данных.

Note. FEC – 5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide, T – trastuzumab, P – pertuzumab, pCR – pathologic complete response, HR – hazard ratio, ND – no data.

моноклонального антитела вне опухолевой клетки. Присоединяясь к экстрацеллюлярному домену рецептора HER2, Кадсила блокирует HER2-опосредованный сигнальный путь, а далее проникает в опухолевую клетку, где происходит распад линкера и высвобождение мощного цитостатического агента – DM1, ингибитора микротрубочек [30, 31].

В крупное рандомизированное исследование III фазы KATHERINE в период с 2013 по 2015 г. было включено 1486 больных, получивших НАХТ с трастузумабом ± пертузумаб по поводу первично-операбельного или местно-распространенного HER2+ РМЖ с последующим радикальным хирургическим лечением; по данным морфологического исследования операционного материала все пациентки имели остаточную опухоль в молочной железе и/или лимфатических узлах [31]. После операции больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: 1) терапия Кадсилой в дозе 3,6 мг/кг 1 раз в 3 нед, 14 введений; 2) терапия трастузумабом в дозе 6 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) каждые 3 нед на протяжении до 1 года с учетом предоперационного этапа.

Эндокринотерапия и лучевая терапия проводились в соответствии с показаниями, параллельно с основным лечением в обеих группах. Следует отметить, что группы были хорошо сбалансированы по основным характеристикам; гормонопозитивный статус опухоли отмечен в 72,3 % случаев, антрациклинсодержащие режимы НАХТ получили 76,9 % больных, у 80 % пациенток на предоперационном этапе анти-HER2 терапия включала трастузумаб, у 20 % – трастузумаб и пертузумаб [31].

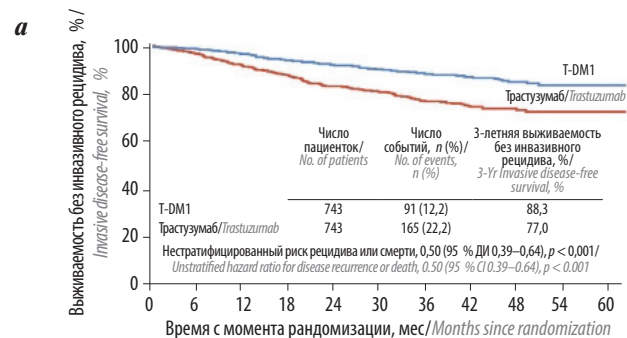
Результаты исследования KATHERINE показали значимые различия между группами уже к 41-му месяцу наблюдения: у пациенток, получивших после операции химиотерапию Кадсилой, по сравнению с группой трастузумаба отмечена не только более низкая частота развития инвазивного рецидива (12,2 % против 22,2 %), но и лучшие показатели 3-летней иБРВ – 88,3 % против 77 % (OP 0,50; $p < 0,001$). Доля отдаленных рецидивов заболевания была также существенно ниже у пациенток, получивших химиотерапию Кадсилой, по сравнению с группой контроля – 10,5 % против 15,9 % (OP 0,60). Таким образом, смена лечебной стратегии после

операции у больных с остаточной опухолью привела к значимому снижению риска развития инвазивного рецидива на 50 %, и пользу от назначения Кадсилы получили все больные вне зависимости от статуса гормональных рецепторов, размера остаточной опухоли, наличия поражения лимфатических узлов, а также вида анти-HER2 блокады, проведенной на предоперационном этапе (трастузумаб или трастузумаб + пертузумаб). Первый анализ общей выживаемости показал меньшее число смертей в группе с Кадсилью (42 против 56; ОР 0,70),

однако требуется более длительный период наблюдения за пациентками для финальной оценки полученных результатов [31] (см. рисунок).

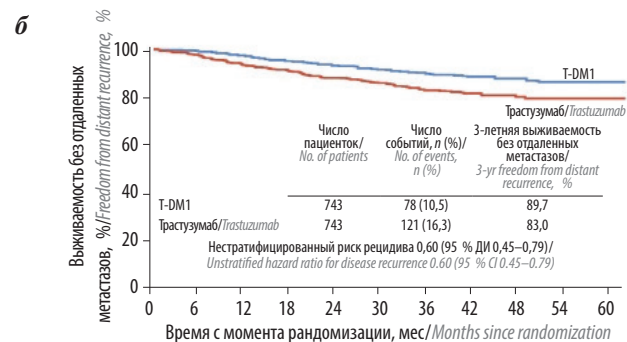
Профиль безопасности терапии оценен для 1460 больных в исследовании [31]; все запланированные 14 циклов химиотерапии Кадсилью получили 71,4 % пациенток, редукция дозы Т-DM1 в связи с токсичностью на 1 уровень (до 3 мг/кг) потребовалась у 10,4 % больных, а на 2 уровня (до 2,4 мг/кг) — у 3,9 % пациенток. Развитие серьезных нежелательных явлений привело к отмене терапии Т-DM1 в 18 % случаев; наиболее частой причиной отмены лечения были тромбоцитопения (4,2 %), повышение уровня билирубина (2,6 %), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (1,6 %), повышение уровня аланинаминотрансферазы (1,5 %), периферическая сенсорная полинейропатия (1,5 %). В группе трастузумаба весь запланированный курс адъювантной терапии получили 81 % больных; серьезные нежелательные явления отмечены в 8,1 % случаев, которые у 2,1 % пациенток привели к отмене терапии. Следует отметить, что, несмотря на более высокую частоту развития тромбоцитопении III–IV степени тяжести в группе Кадсилы, частота развития кровотечений \geq III степени была низка и схожа с таковой при терапии трастузумабом (0,4 и 0,3 % соответственно). Такие опасные нежелательные явления, как развитие пневмонита и значимой сердечной дисфункции, были чрезвычайно редки в обеих группах: пневмонит любой степени отмечен у 2,6 % больных при терапии Кадсилью и у 0,8 % пациенток в группе трастузумаба, во всех случаях после отмены терапии отмечено разрешение процесса; значимая сердечная дисфункция была зарегистрирована у 0,6 % пациенток в группе Т-DM1 и у 0,1 % больных в группе трастузумаба. Таким образом, профиль безопасности терапии в группах Кадсилы и трастузумаба полностью соответствовал ранее проведенным исследованиям и был хорошо управляемым. Тщательный мониторинг токсичности и, при необходимости, редукция дозы Кадсилы позволили закончить постнеoadъювантную терапию 71,4 % пациенток в исследовании [31].

Результаты исследования KATHERINE изменили стратегию лечения раннего HER2+ РМЖ: остаточная опухоль после неoadъювантной химиотерапии с анти-HER2 блокадой стала не просто важным фактором прогноза, но отправной точкой для принятия решения о дальнейшей постнеoadъювантной терапии. При наличии остаточной опухоли вне зависимости от ее размера, статуса лимфатических узлов, статуса гормональных рецепторов, а также вида предоперационной анти-HER2 терапии (трастузумаб или трастузумаб + пертузумаб) пациентки нуждаются в проведении на адъювантном этапе химиотерапии Кадсилью в дозе 3,6 мг/кг 1 раз в 3 нед, всего 14 циклов; при полном регрессе (pCR) пациентки могут получать адъювантную



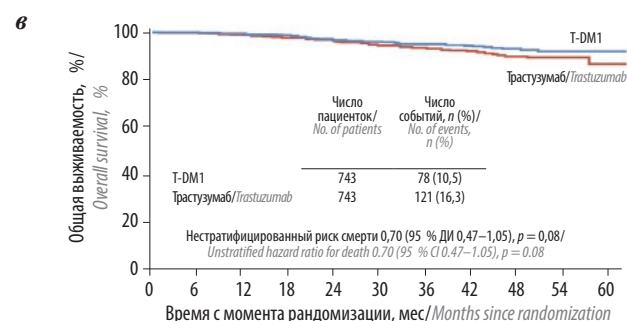
Число пациенток в группе риска/No. of patients at risk

T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Трастузумаб/Трастузумаб	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4



Число пациенток в группе риска/No. of patients at risk

T-DM1	743	707	682	661	636	564	412	254	143	45	4
Трастузумаб/Трастузумаб	743	679	643	609	577	520	359	233	126	41	4



Число пациенток в группе риска/No. of patients at risk

T-DM1	743	719	702	693	668	648	508	345	195	76	12
Трастузумаб/Трастузумаб	743	695	677	657	635	608	471	312	175	71	8

Показатели выживаемости без инвазивного рецидива (а), выживаемости без отдаленных метастазов (б) и общей выживаемости (в) в исследовании KATHERINE [31]

Invasive disease-free survival (a), freedom from distant recurrence (б), and overall survival (в) registered in the KATHERINE study [31]

анти-HER2 терапию (трастузумаб ± пертузумаб). Данная стратегия лечения РМЖ была поддержана российскими и зарубежными онкологическими сообществами [8–10].

На конференции ASCO-2020 было представлено влияние различных биомаркеров на эффективность Кадсилы в исследовании KATHERINE [32]. Такие биологические показатели, как мутация гена *PIK3CA*, статус HER2 и PD-L1, а также показатели иммунной сигнатуры были определены в биопсийном материале опухоли до начала НАХТ, а затем в операционном материале при наличии резидуальной опухоли. Мутация гена *PIK3CA*, выявленная у 23,4 % больных, не обладала предиктивной значимостью при HER2+ РМЖ: показатели 3-летней выживаемости без инвазивного РМЖ при терапии Кадсилью составили 88,9 % (при наличии мутации) и 88,3 % (при отсутствии таковой), при терапии трастузумабом – 77,9 и 77 % соответственно. Экспрессия иммунных маркеров совпадала в первичной и остаточной опухолях и не являлась фактором, отражающимся на эффективности терапии Кадсилью при раннем РМЖ. Наиболее значимые данные отмечены при анализе HER2 статуса в первичной и резидуальной опухолях: сохранение высокой экспрессии гена *HER2* в остаточной опухоли имели 50 % больных, и в половине случаев было отмечено снижение экспрессии гена *HER2* в резидуальной карциноме. В группе больных, получивших адъювантную терапию трастузумабом, сохранение высокой экспрессии гена *HER2* в остаточной опухоли ассоциировалось с 2-кратным увеличением риска прогрессирования, в то время как терапия Кадсилью нивелировала неблагоприятный прогноз при HER2+ резидуальном раке (ОР 1,01), что говорит о преимуществе Т-DM1 для преодоления резистентности к анти-HER2 терапии, используемой на неоадъювантном этапе. Таким образом, постнеоадъювантная химиотерапия Кадсилью обеспечивала снижение риска развития инвазивного рецидива вне зависимости от наличия мутации *PIK3CA*, иммунного статуса и, что наиболее важно, HER2 статуса остаточной опухоли [32].

На конференциях ESMO в 2020 г. S. Loibl представил результаты дополнительного анализа исследования KATHERINE, имеющие чрезвычайно важное клиническое значение, а именно оптимальную последовательность применения Кадсилы, адъювантной лучевой терапии и эндокринотерапии у больных с неполным патоморфологическим ответом [33]. В исследовании KATHERINE 82 % пациенток получали лучевую терапию в соответствии с показаниями: перенесенное органосохраняющее лечение, Т3–4 размер опухоли, статус N+. Лучевое лечение было начато в течение 60 дней после операции и проводилось параллельно с введением Кадсилы. Авторы отметили, что эффективность Кадсилы не зависела от факта применения лучевой терапии: у больных, получающих лучевое лечение, отмечено

существенное преимущество применения Кадсилы перед трастузумабом, выражающееся в увеличении показателей 3-летней иВБР (88,3 и 77,4 %; ОР 0,50); аналогичное преимущество имели пациентки, у которых адъювантная лучевая терапия не применялась (88,2 и 75,5 %; ОР 0,50). Профиль безопасности Кадсилы не зависел от факта проведения адъювантной лучевой терапии и соответствовал профилю безопасности в общей популяции. Серьезные нежелательные явления на фоне терапии Т-DM1 с лучевым лечением и без такового отмечены в 13,2 и 10,3 % случаев; лучевые поражения кожи и постлучевые маститы III–IV степени тяжести на фоне терапии Кадсилью были редки (1,6 и 0,8 % соответственно), частота отмены Кадсилы вследствие развития нежелательных явлений была идентична у пациенток с лучевой терапией и без нее – 18 и 17,9 % соответственно [33].

Второй важный вопрос, затронутый на конференции ESMO-2020, был посвящен последовательности применения Кадсилы и эндокринотерапии [33]. В исследовании KATHERINE 72 % больных имели гормоноположительный статус опухоли и получали адъювантную эндокринотерапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы параллельно с Кадсилью. Преимущество Т-DM1 перед трастузумабом отмечено как у пациенток с люминальным HER2+ раком (3-летняя иВБР составила 90,7 % против 80,7 %; ОР 0,48), так и у больных с гормононегативным HER2+ РМЖ (82,1 % против 66,6 %; ОР 0,50). Причем добавление эндокринотерапии к Кадсилью не увеличивало токсичность лечения: серьезные нежелательные явления отмечены у 12,9 % пациенток, получавших химиогормонотерапию, и у 12,2 % пациенток, получавших Т-DM1 без эндокринотерапии. Более того, отмена терапии и редукция дозы чаще проводились у больных, получающих Кадсилью без эндокринотерапии (22,5 и 15 %), по сравнению с пациентками, получающими Кадсилью с гормональным лечением (16,1 и 11 % соответственно). Таким образом, исследование KATHERINE изменило не только лечебную стратегию при раннем РМЖ, но и ранее установленную комбинаторность основных терапевтических подходов: эффективность и безопасность совместного применения Т-DM1 с лучевой терапией и с эндокринотерапией доказаны и позволяют использовать такие комбинации в рутинной практике [33].

Резюмируя все вышесказанное, хочется отметить, что за последние 15 лет подходы к лечению раннего HER2+ РМЖ прошли настоящую эволюцию от полного отсутствия анти-HER2 терапии до последовательного введения адъювантного, неоадъювантного и постнеоадъювантного подходов. Наличие доказательной базы исследований позволило расставить приоритеты в последовательности хирургического и лекарственного этапов, выделить группы риска, нуждающиеся в эскалации лечения, определить оптимальную анти-HER2 терапию для каждого этапа лечения РМЖ

II–III стадии и деэскалировать лечение I стадии без потери его эффективности. Современная концепция лечения раннего HER2+ РМЖ позволяет внедрить

идею об индивидуализации лечения в клиническую практику и добиться наилучших результатов терапии для наших пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vu T., Claret F. Trastuzumab: Updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol* 2012;2:62. DOI: 10.3389/fonc.2012.00062.
2. Capelan M., Pugliano L., Azambuja E. et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:273–82. DOI: 10.1093/annonc/mds328.
3. Cameron D., Piccart-Gebhart M., Gelber R. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389(10075):1195–205. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
4. Slamon D., Eiermann W., Robert N.J., Giermek J. BCIRG 006: 10-Yr Follow-up of Adjuvant AC → T Compared With AC → TH and TCH for HER2+ Early BC. *SABCS 2015, abstr. S5-04*.
5. Perez E., Romond E., Suman V. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32:3744–52.
6. Gonzalez-Angulo A., Litton J., Broglio K. et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5700–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2025.
7. Taney S., Guo H., Pernas S. et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1868–75. DOI: 10.1200/JCO.19.00066.
8. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
9. Cardoso F.S., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2019;30:1194–220.
10. Практические рекомендации по лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>. [Practical recommendations for the treatment of breast cancer. Practical recommendations by RUSSCO. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>. (In Russ.)].
11. Smith I., Procter M., Richard D. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60028-2.
12. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2011;365:1273. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383.
13. Cameron D., Piccart-Gebhart R.J., Gelber M.D. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389(10075):1195–205. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
14. Swain S., Miles D., Kim S. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(4):519–30. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
15. Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:122–31.
16. Piccart M., Procter M., Fumagalli D. et al. Updated APHINITY Trial data shows addition of pertuzumab to trastuzumab plus chemotherapy continues to yield clinical benefit in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *SABCS 2019, Abstr. GS1-04*. Available at: https://www.sabcs.org/sabcs/2019/press-releases/1_xa6Fcb46Gtsr_Updated%20APHINITY%20Trial%20Data.pdf.
17. Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В. и др. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль? *Сибирский онкологический журнал* 2019;18(2):78–82. [Gordeeva O.O., Zhukova L.G., Kolyadina I.V. et al. Evaluation of the receptor status of primary breast tumors and synchronous regional metastases: their clinical and prognostic role. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2019;18(2):78–82. (In Russ.)].
18. Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В. и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. *Современная онкология* 2017;19(1):24–9. [Pavlikova O.A., Kolyadina I.V., Komov D.V. et al. Predictive factors associated with achieving complete therapeutic pathomorphosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for primary operable breast cancer. *Sovremennaya onkologiya* = *Current Oncology* 2017;19(1):24–9. (In Russ.)].
19. Павликова О.А., Поддубная И.В., Колядина И.В. и др. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1–3N0–1M0. *Современная онкология* 2017;19(4):16–21. [Pavlikova O.A., Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V. et al. Clinical and radiological evaluation of the efficacy of preoperative pharmacotherapy for various biological subtypes of stage T1–3N0–1M0 breast cancer. *Sovremennaya onkologiya* = *Current Oncology* 2017;19(4):16–21. (In Russ.)].
20. Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность и безопасность неoadъювантной химиотерапии в режиме PlAtax у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(2):25–37. [Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with the PlAtax regimen in patients with stage II–III triple-negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy* = *Tumors of Female Reproductive System* 2020;16(2):25–37. (In Russ.)].
21. Man V., Cheung P. Neoadjuvant chemotherapy increases rates of breast-conserving surgery in early operable breast cancer. *Hong Kong Med J* 2017;23(3):251–7. DOI: 10.12809/hkmj164972.
22. Pilewskie M., Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncol* 2017;3(4):549–55. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4163.
23. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and

- long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
24. Broglio K., Quintana M., Foster M. et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(6):751–60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6113.
 25. Gianni L., Pienkowski T., Im Y. 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 multicenter, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:791–800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
 26. Gianni L., Pienkowski T., Im Y. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
 27. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2018;89:27–35. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.021.
 28. Schneeweiss S., Chia T., Hickish et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182.
 29. Van Ramshorst M.S., van der Voort A., van Werkhoven E.D. et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1630–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9.
 30. Barok M., Joensuu H., Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res* 2014;16. Available at: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3621>.
 31. Von Minckwitz G., Huang C.-S., Mano M.S. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017.
 32. Denkert C., Lambertini C., Fasching P. et al. Biomarker data from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl):502. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.502.
 33. Loibl S. Adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab (T) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2+ breast cancer: Subgroup analysis from KATHERINE. *ESMO Breast Cancer* 2020. Abstr. 960.

Вклад авторов

И.В. Колядина, И.В. Поддубная: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

I.V. Kolyadina, I.V. Poddubnaya: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

И.В. Поддубная / I.V. Poddubnaya: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.