



# Клинико-морфологические аспекты эффективности неоадъювантной химиотерапии у больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы

Д.А. Морозов<sup>1</sup>, И.В. Колядина<sup>1, 2</sup>, И.В. Поддубная<sup>1</sup>, И.П. Ганышина<sup>3</sup>, С.В. Хохлова<sup>2</sup>,  
В.В. Кометова<sup>2</sup>, В.В. Родионов<sup>2</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Ирина Владимировна Колядина [irinakolyadina@yandex.com](mailto:irinakolyadina@yandex.com)

**Введение.** Роль неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) при люминальном HER2-отрицательном раке молочной железы (РМЖ) остается весьма дискуссионной ввиду отсутствия надежных факторов-предикторов эффективности лекарственной терапии.

**Цель исследования** – оценка эффективности НАХТ у больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным РМЖ и сопоставление современных систем оценки патоморфологического ответа.

**Материалы и методы.** Оценен ответ опухоли на современные режимы НАХТ у 64 больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным РМЖ II–III стадий. Медиана возраста женщин составила 46,5 (31–76) года, первично-операбельные стадии заболевания (сT1–3N0–1) имели 76,6 % пациенток, местно-распространенный РМЖ (сT4, сN2–3) – 23,4 % пациенток. Характеристика РМЖ до начала НАХТ была следующей: инвазивный протоковый рак (76,6 %), степень злокачественности G<sub>2</sub> и G<sub>3</sub> отмечена в 54,7 и 45,3 % случаев соответственно. Уровень Ki-67 был от 20 до 98 %, медиана – 45 %. Уровень экспрессии ER был низким (1–10 %, ERlow) у 12,5 % пациенток и >10 % в 87,5 % случаев. Статус HER2 соответствовал 0, 1+ и 2+ при отсутствии амплификации гена у 50,0; 35,9 и 14,1 % больных соответственно. Уровень TILs <10 %, 10–20 % и >20 % был в 71,4; 10,7 и 17,9 % случаев соответственно. После проведения НАХТ с включением антрациклинов и таксанов ± препараты платины (у больных с BRCA-мутациями) пациенткам выполнена радикальная операция (мастэктомия или органосохраняющая) с оценкой ответа опухоли на НАХТ.

**Результаты.** Полный патоморфологический ответ (pCR) на лечение имели 15,6 % больных, что соответствовало классу RCB-0 и патоморфологической стадии ypT0N0. Остаточная опухолевая нагрузка при неполном ответе была весьма существенна – класс RCB-I отмечен всего у 7,8 %, а RCB-II и RCB-III – у 39,1 и 37,5 % пациенток соответственно. Увеличение размера остаточной опухоли и числа пораженных лимфатических узлов ассоциировалось с увеличением класса RCB. Факторами – предикторами достижения pCR при люминальном HER2-отрицательном раке были степень злокачественности G<sub>3</sub>, редкие гистологические формы РМЖ (медуллярный, метапластический), TILs ≥30 %, экспрессия ERlow и статус HER2 0.

**Заключение.** Оценка Ki-67, степени злокачественности опухоли, уровня ER и HER2, а также TILs до начала НАХТ поможет выделить группу высокой чувствительности к цитостатической терапии и оптимизировать лечебную стратегию при агрессивном люминальном HER2-отрицательном РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, люминальный HER2-отрицательный подтип, факторы-предикторы достижения pCR, остаточная патоморфологическая стадия ypTN, остаточная опухолевая нагрузка по системе RCB, TILs, ERlow опухоли, HERlow экспрессия

**Для цитирования:** Морозов Д.А., Колядина И.В., Поддубная И.В. и др. Клинико-морфологические аспекты эффективности неоадъювантной химиотерапии у больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):38–47. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-38-47.

## Clinical and morphological aspects of neoadjuvant chemotherapy efficacy in patients with aggressive luminal HER2-negative breast cancer

D.A. Morozov<sup>1</sup>, I.V. Kolyadina<sup>1, 2</sup>, I.V. Poddubnaya<sup>1</sup>, I.P. Ganshina<sup>3</sup>, S.V. Khokhlova<sup>2</sup>, V.V. Kometova<sup>2</sup>, V.V. Rodionov<sup>2</sup>

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

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

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Irina Vladimirovna Kolyadina [irinakolyadina@yandex.com](mailto:irinakolyadina@yandex.com)

**Background.** The role of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in luminal HER2-negative breast cancer (BC) remains highly controversial due to the lack of reliable predictors of drug therapy efficacy.

**Objective:** to evaluate the effectiveness of NACT in patients with aggressive luminal HER2-negative BC and to compare modern systems for assessing the pathomorphological response.

**Materials and methods.** The tumor response to NACT regimens was assessed in 64 patients with aggressive luminal HER2-negative BC stage II–III. The median age of women was 46.5 years (range 31–76 years), 76.6 % had primary operable stages (cT1–3N0–1), locally advanced BC (cT4, cN2–3) – 23.4 % patients. The characteristics of BC were as follows: invasive ductal carcinoma (76.6 %), grade G<sub>2</sub> and G<sub>3</sub>–54.7 % and 45.3 %, Ki-67 ranged from 20 % to 98 %, median 45 %. The ER expression level was low (1–10 %, ERlow) in 12.5 % and was more than 10 % in 87.5 % of cases. HER2 status corresponded to 0, 1+ and 2+ in the absence of gene amplification – in 50.0 %, 35.9 % and 14.1 % of patients, respectively. The rate of TILs <10 %, 10–20 % and >20 % was in 71.4 %, 10.7 % and 17.9 % of cases. After NACT with the inclusion of anthracyclines and taxanes ± platinum combinations (in BRCA mutated status), the patients underwent radical surgery (mastectomy or breast-conserving surgery) with an assessment of the pathological response.

**Results.** 15.6 % of patients had a complete pathomorphological response (pCR) to treatment, which corresponded to the RCB-0 class and the pathomorphological stage ypT0N0. Residual tumor load with incomplete response was very significant – class RCB-I was noted in only 7.8 %, and RCB-II and RCB-III – in 39.1 % and 37.5 %, respectively. An increase in the size of the residual tumor and the number of affected lymph nodes were associated with an increase in the RCB class. Predictors of pCR achievement in luminal HER2-negative cancer were: grade G<sub>3</sub>, rare histological forms of BC (medullary, metaplastic), rate of TILs ≥30 %, low ER expression, and HER2 0 status.

**Conclusion.** Assessment of Ki-67, tumor grade, ER and HER2 rate, and TILs before starting NACT will help identify a group of high sensitivity to chemotherapy and optimize the treatment strategy in aggressive luminal HER2-negative BC.

**Key words:** breast cancer, luminal HER2-negative subtype, predictor factors for reaching pCR, residual pathomorphological stage of ypTN, residual tumor burden according to the RCB system, TILs, ERlow tumor expression, HER low tumor expression

**For citation:** Morozov D.A., Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. et al. Clinical and morphological aspects of neoadjuvant chemotherapy efficacy in patients with aggressive luminal HER2-negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(4):38–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-38-47.

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является социально значимой актуальной онкопатологией у российских женщин, для которой отмечается неуклонный рост заболеваемости во всем мире [1, 2]. Активное внедрение предоперационной (неоадьювантной) лекарственной терапии коснулось не только местно-распространенного РМЖ, но и первично-операбельных стадий заболевания. Выполнение стартового лекарственного этапа позволяет сократить размеры первичной опухоли и регионарных метастазов, что у пациенток с местно-распространенным РМЖ позволяет достичь операбельного статуса и выполнить радикальную операцию 2-м этапом, а для пациенток с II стадией – редуциро-

вать объем локорегионарного лечения. Мониторинг опухоли в процессе неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) и анализ патоморфологических данных позволяют оценить эффективность выбранного режима лечения у каждой пациентки, а в случае наличия остаточной опухоли – оптимизировать дальнейший адьювантный алгоритм [3–6].

Для больных с трижды отрицательным и HER2+ подтипом РМЖ проведение НАХТ стало рутинной опцией во всем мире, начиная с II стадии заболевания (≥T2 и/или N+ статус), в то время как при люминальном HER2-отрицательном раке мнения относительно необходимости проведения первичного лекарственного этапа у всех больных весьма разнятся [7–11].

С одной стороны, это связано с достаточно гетерогенной популяцией люминального HER2-отрицательного РМЖ, которая включает как индолентные карциномы люминального А подтипа, характеризующиеся низким пролиферативным потенциалом и высоким ответом на эндокринотерапию, так и высокоагрессивные опухоли с люминальным В подтипом, для которого роль цитостатического лечения существенна. С другой стороны, HR+ HER2-отрицательный РМЖ характеризуется низкой частотой достижения полного патоморфологического ответа (pCR) на НАХТ и отсутствием трансляции в выигрыш в выживаемости при достижении pCR для всех больных [12–14]. Так, по данным метаанализа CTNeoBC, представленного FDA в 2013 г. с включением данных 12 крупных рандомизированных исследований, посвященных НАХТ, частота достижения pCR при люминальном HER2-отрицательном раке была весьма низка — всего 7 % при люминальном РМЖ со степенью злокачественности G<sub>1-2</sub> и 16 % при люминальном В подтипе со степенью злокачественности G<sub>3</sub>. Более того, достижение полного регресса достоверно снижало риск рецидива и смерти на 73 % и являлось суррогатным предиктором благоприятного прогноза заболевания только при агрессивном низкодифференцированном HR+ HER2-отрицательном раке, в то время как у больных с люминальными карциномами со степенью злокачественности G<sub>1-2</sub> аналогичного выигрыша не отмечено [14]. Выделение факторов — предикторов высокой эффективности НАХТ для больных с люминальным HER2-отрицательным РМЖ является весьма востребованным для оптимизации лечения раннего РМЖ, а сопоставление различных систем оценки патоморфологического регресса опухоли в рутинной практике — весьма актуальным, что и послужило основанием для проведения данного клинического исследования.

**Цель исследования** — оценка эффективности НАХТ у больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным РМЖ.

### Материалы и методы

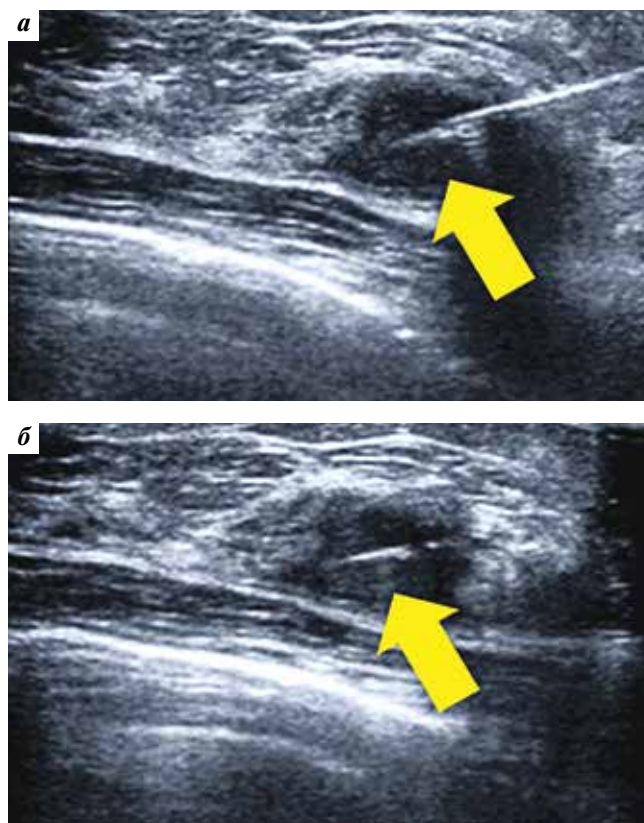
В ретроспективное когортное исследование включено 64 пациентки с HR+ HER2-отрицательным подтипом РМЖ II–III стадии, которые получали комплексное лечение (НАХТ, радикальную операцию, адъювантную эндокринотерапию с лучевой терапией или без нее) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2017 по 2020 г.

Все пациентки имели морфологически подтвержденный люминальный В HER2-отрицательный подтип опухоли (РМЖ с положительной экспрессией рецепторов эстрогенов (estrogen receptors, ER) и отсутствием гиперэкспрессии HER2 в сочетании с уровнем Ki-67 >20 %. В биопсийном материале до начала НАХТ были оце-

нены следующие факторы: гистологический подтип опухоли, степень ее злокачественности, статус ER, рецепторов прогестерона (progesterone receptors, PR), HER2, индекс пролиферативной активности Ki-67, а также уровень опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes, TILs).

В соответствии с уровнем экспрессии ER и HER2 была дополнительно выделена группа ER<sub>low</sub> опухолей (уровень экспрессии ER от 1 до 10 %) и HER2<sub>low</sub> карцином (статус HER2 1+ или 2+ при отсутствии амплификации гена *HER2* при FISH/SISH-исследовании).

Статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ) оценивался перед началом НАХТ по результатам клинического, рентгенологического и ультразвукового исследований, все подозрительные или измененные регионарные ЛУ были верифицированы при тонкоигольной биопсии или core-биопсии под ультразвуковым контролем. Перед началом НАХТ у всех пациентов была выполнена маркировка первичной опухоли и регионарных ЛУ титановыми клипсами для мониторинга эффективности лечения, последующего хирургического лечения и морфологической оценки эффективности лечения (рис. 1).



**Рис. 1.** Маркировка первичной опухоли под ультразвуковым контролем перед началом неoadъювантной химиотерапии: а — введение иглы с маркером; б — вид маркера в центре опухоли (указан стрелкой)

**Fig. 1.** Ultrasound-guided marking of the primary tumor before neoadjuvant chemotherapy initiation: а — insertion of the needle with marker; б — marker in the center of the tumor (arrow)

Характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видно из представленных данных, возраст пациенток составил от 31 до 76 лет (медиана возраста — 46,5 года); 2/3 женщин были моложе 50 лет (32,8 % — до 40 лет и 31,2 % — в возрасте 40–50 лет), доля женщин в возрасте 50–60 лет и ≥60 лет составила 18,8 и 17,2 % соответственно. Таким образом, 68,8 % пациенток, включенных в исследование, были пременопаузального возраста. Медико-генетическое консультирование проведено 49 пациенткам; значимые герминальные мутации выявлены у 5 (10,2 %) женщин: в 3 случаях — мутация в гене *BRCA1*, и в 2 случаях — мутация в гене *BRCA2*.

При оценке клинической стадии отмечено, что у большинства пациенток (65,6 %) размер опухоли соответствовал cT2 (от 2 до 5 см), и было выявлено и подтверждено поражение ЛУ, соответствующее cN1 (65,6 %). Распределение стадий заболевания было следующим: ПА стадия — 29,7 %, ПВ — 40,6 %, ППА — 6,2 %, ППВ — 17,2 % и ППС — 6,2 % пациенток. Первично-операбельные стадии заболевания (cT1–3N0–1) преобладали — 76,6 %, местно-распространенный РМЖ (cT4, cN2–3) имели 23,4 % пациенток (см. табл. 1).

Морфологическая верификация инвазивного РМЖ была выполнена в первичной опухоли у всех пациенток до начала НАХТ, анализируемые факторы наглядно представлены в табл. 2. Преобладающим гистологическим вариантом инвазивного РМЖ был протоковый рак (неспецифического типа) — 76,6 %, дольковый рак выявлен у 9,4 % пациенток, другие формы (медуллярный, метапластический) — у 14,1 % женщин. Степень злокачественности опухоли соответствовала G<sub>2</sub> и G<sub>3</sub> в 54,7 и 45,3 % случаев соответственно.

Уровень экспрессии ER был низким (1–10 %, ERlow) в 8 (12,5 %) случаях; у 87,5 % больных уровень экспрессии ER составил >10 %. У всех пациенток в исследовании был HER2-отрицательный статус: в половине случаев — статус HER20, у 35,9 % пациенток — статус HER21+, и в 14,1 % случаев был установлен статус HER22+ при отсутствии амплификации гена *HER2*.

Уровень Ki-67 в опухолях пациенток в нашем исследовании составил от 20 до 98 %, медиана уровня Ki-67—45 %; следует отметить, что только в 12,5 % случаев уровень Ki-67 был <30 %, преобладали карциномы с высокой пролиферативной активностью и уровнем Ki-67 ≥30 % (87,5 % случаев).

Уровень TILs оценен в биопсийном образце опухоли у 56 пациенток; низкий уровень TILs (<10 %) отмечен в 71,4 % случаев, уровень TILs от 10 до 20 % — в 10,7 % случаев, и у 17,9 % женщин отмечен высокий уровень инфильтрации опухоли лимфоцитами (TILs >20 %).

Пациентки получали НАХТ в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России и рекомендациями RUSSCO; использовались 3 режима лечения:

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

| Клинический фактор<br>Clinical factor  | Число пациенток, n<br>Number of patients, n | Доля пациенток, %<br>Proportion of patients, % |
|--|---|--|
| Возраст больных, лет*:<br>Patient age, years*:                                   |   |  |
| <40  | 21  | 32,8   |
| 40–50  | 20  | 31,2   |
| 50–60  | 12  | 18,8   |
| ≥60  | 11  | 17,2   |
| Менструальный статус:<br>Menstrual status:                                       |   |  |
| менопауза<br>menopause   | 20  | 31,2   |
| пременопауза<br>premenopause   | 44  | 68,8   |
| Клинический размер опухоли (cT):<br>Clinical tumor size (cT):                    |   |  |
| T1   | 3   | 4,7  |
| T2   | 42  | 65,6   |
| T3   | 5   | 7,8  |
| T4   | 14  | 21,9   |
| Статус лимфатических узлов (cN):<br>Lymph node status (cN):                      |   |  |
| cN0  | 17  | 26,6   |
| cN1  | 42  | 65,6   |
| cN2  | 1   | 1,6  |
| cN3  | 4   | 6,2  |
| Клиническая стадия рака молочной железы:<br>Clinical stage of breast cancer:     |   |  |
| ПА   | 19  | 29,7   |
| ПВ   | 26  | 40,6   |
| ППА  | 4   | 6,2  |
| ППВ  | 11  | 17,2   |
| ППС  | 4   | 6,2  |
| Значимые мутации генов <i>BRCA1/2</i> :<br>Significant <i>BRCA1/2</i> mutations: |   |  |
| не выявлены<br>not identified  | 44  | 89,8   |
| выявлены<br>identified   | 5   | 10,2   |

\*Медиана возраста — 46,5 (31–76) года.

\*Median age — 46.5 years (range: 31–76 years).

- 4 цикла АС (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) с переключением на 12 еженедельных введений паклитаксела в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> — у 45 (70,3 %) женщин;
- 4 цикла АС (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) с переключением на 4 цикла паклитаксела 175 мг/м<sup>2</sup> или доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> — у 14 (21,9 %) женщин;
- 4 цикла АС (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) с переключением на 4 цикла



Таблица 2. Морфологическая характеристика опухолей

Table 2. Morphological characteristics of tumors

| Морфологический фактор<br>Morphological factor  | Число пациентов, n<br>Number of patients, n | Доля пациентов, %<br>Proportion of patients, % |
|---|---|--|
| Гистологический тип инвазивного рака молочной железы:<br>Histological type of invasive breast cancer: |   |  |
| протоковый (неспецифического типа)<br>ductal (non-specific)   | 49  | 76,6   |
| дольковый<br>lobular  | 6   | 9,4  |
| другие типы<br>other types  | 9   | 14,1   |
| Степень злокачественности G:<br>Tumor grade:  |   |  |
| G <sub>2</sub>  | 35  | 54,7   |
| G <sub>3</sub>  | 29  | 45,3   |
| Лимфоваскулярная инвазия:<br>Lymphovascular invasion:   |   |  |
| есть<br>yes   | 28  | 43,8   |
| нет<br>no   | 36  | 56,2   |
| Уровень экспрессии ER, %:<br>ER expression level, %:  |   |  |
| 1–10 (ER <sub>low</sub> )   | 8   | 12,5   |
| >10   | 56  | 87,5   |
| Статус HER2:<br>HER2 status:  |   |  |
| 0   | 32  | 50,0   |
| 1+ (HER2 <sub>low</sub> )   | 23  | 35,9   |
| 2+ (HER2 <sub>low</sub> ) FISH/SISH–  | 9   | 14,1   |
| Уровень Ki-67*, %:<br>Ki-67* level, %:  |   |  |
| <30   | 8   | 12,5   |
| ≥30   | 56  | 87,5   |
| Уровень TILs, %:<br>Level of TILs, %:   |   |  |
| <10   | 40  | 71,4   |
| 10–20   | 6   | 10,7   |
| >20   | 10  | 17,9   |

**Примечание.** ER – рецепторы эстрогенов; TILs – опухолевые инфильтрирующие лимфоциты.

\* Медиана уровня Ki-67 – 45 %, границы – 20–98 %.

Note. ER – estrogen receptors; TILs – tumor-infiltrating lymphocytes.

\* Median Ki-67 level – 45 %; range: 20–98 %.

паклитаксела 175 мг/м<sup>2</sup> или доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC5 – у 5 пациенток с выявленными герминальными мутациями генов *BRCA1/2*.

В 2 из 64 случаев у пациенток использован дозоуплотненный режим (интервал между введениями составил 2 нед), в остальных 62 случаях применялись стандартные режимы НАХТ с интервалом 3 нед между введениями доксорубина и циклофосфана.

После окончания НАХТ всем больным была выполнена радикальная операция (мастэктомия без первичной реконструкции – 22 (34,4 %), мастэктомия с первичной реконструкцией – 23 (35,9 %), органосохраняющие операции – 19 (29,7 %) женщинам). Регионарное лечение включало биопсию сигнального ЛУ в 14 (21,9 %) случаях и аксиллярную лимфодиссекцию – в 50 (78,1 %).

Нами проанализирована частота достижения pCR в первичной опухоли и ЛУ, оценены остаточная опухолевая нагрузка по системе RCB и морфологическая стадия по системе ypTN, а также сопоставлены системы оценок патоморфологического ответа между собой. Проанализированы факторы, коррелирующие с достижением pCR при люминальном HER2-отрицательном раке, коррентность степени злокачественности опухоли G и уровня Ki-67, оценена предикторная роль низкого уровня ER и HER2 в ответе опухоли на НАХТ. Статистический анализ выполнен с применением международной статистической программы SPSS v. 20.0, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Коррентность систем оценки патоморфологического ответа опухоли на НАХТ при HR+ HER2-отрицательном РМЖ.** Качественная оценка патоморфологического ответа на НАХТ играет важнейшую роль в оценке эффективности лечения и прогноза заболевания [15, 16]. pCR в соответствии с рекомендациями онкологических сообществ [8, 17, 18] трактовался как отсутствие остаточной инвазивной опухоли в молочной железе и ЛУ у 10 (15,6 %) из 64 больных, что соответствовало морфологической стадии ypT0N0 и классу RCB-0 (нет остаточной опухолевой нагрузки). Класс остаточной опухолевой нагрузки определялся с помощью online-калькулятора (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsonconvert3>) и трактовался как RCB-I в 5 (7,8 %) случаях, как RCB-II – в 25 (39,1 %) случаях и как RCB-III – у 24 (37,5 %) пациенток. Неполный патоморфологический ответ на НАХТ отмечен у 54 (84,4 %) больных и был представлен большим разнообразием вариантов ответа как со стороны первичной опухоли, так и со стороны ЛУ (табл. 3).

Нами была сопоставлена система оценки остаточной патоморфологической стадии с классом RCB и получены весьма показательные результаты: класс RCB-I был представлен на 60 % наличием остаточной опухоли в молочной железе размером не более 2,0 см при отсутствии поражения ЛУ – ypT1a – cN0. Класс RCB-III представлен пациентками с крупной остаточной опухолью >2,0 см (ypT2–4) в сочетании с поражением регионарных ЛУ, соответствующим статусу ypN1–3 (в 71 % случаев). Класс RCB-II включал максимальное разнообразие комбинаций различного

размера остаточной опухоли (ypT1–4) с наличием или отсутствием поражения регионарных ЛУ, соответствующего ypN0–2; при этом не отмечено пациенток с поражением ypN3. Как видно из представленных данных, только стадия ypT2N0, а именно остаточная опухоль размером от 2 до 5 см при отсутствии поражения регионарных ЛУ (стартового или остаточного), была отмечена во всех 3 классах по системе RCB (табл. 4).

**Таблица 3.** Оценка патоморфологического ответа опухоли на неоадъювантную химиотерапию

Table 3. Assessment of tumor pathomorphological response to neoadjuvant chemotherapy

| Система оценки<br>Assessment system | Результат оценки<br>Assessment result       | Число пациенток, n<br>Number of patients, n | Доля пациенток, %<br>Proportion of patients, % |
|-------------------------------------|---|---|--|
| pCR/<br>нет pCR<br>pCR/no pCR       | pCR<br>pCR не достигнут<br>pCR not achieved | 10<br>54                                    | 15,6<br>84,4                                   |
| ypTN                                | ypT0N0                                      | 10  | 15,6   |
|                                     | ypT1a – bN0                                 | 4   | 6,2  |
|                                     | ypT1cN0                                     | 8   | 12,5   |
|                                     | ypT0N1                                      | 3   | 4,7  |
|                                     | ypT1a – bN1                                 | 3   | 4,7  |
|                                     | ypT1cN1                                     | 8   | 12,5   |
|                                     | ypT2N0                                      | 7   | 10,9   |
|                                     | ypT2N1                                      | 8   | 12,5   |
|                                     | ypT3–4N0–1                                  | 2   | 3,1  |
|                                     | ypT2N2                                      | 4   | 6,2  |
| RCB                                 | RCB-0                                       | 10  | 15,6   |
|                                     | RCB-I                                       | 5   | 7,8  |
|                                     | RCB-II                                      | 25  | 39,1   |
|                                     | RCB-III                                     | 24  | 37,5   |

При оценке взаимосвязи класса RCB с размером опухоли и статусом ЛУ после НАХТ отмечено, что оба эти показателя значимо влияют на градацию класса RCB (табл. 5). Так, остаточная опухоль >5,0 см (ypT3–

**Таблица 4.** Соответствие класса RCB и остаточной патоморфологической стадии ypTN ( $p = 0,0001$ ), %

Table 4. Correlation between RCB class and residual pathomorphological stage ( $p = 0,0001$ ), %

| Морфологическая стадия после неоадъювантной химиотерапии, ypTN<br>Morphological stage after neoadjuvant chemotherapy, ypTN | Класс RCB<br>RCB class |        |         |
|--|------------------------|--------|---------|
|  | RCB-I                  | RCB-II | RCB-III |
| ypT1a – bN0  | 40                     | 8      | 0       |
| ypT1cN0  | 20                     | 28     | 0       |
| ypT0N1   | 20                     | 8      | 0       |
| ypT1a – bN1  | 0                      | 12     | 0       |
| ypT1cN1  | 0                      | 12     | 21      |
| ypT2N0   | 20                     | 16     | 8       |
| ypT2N1   | 0                      | 8      | 25      |
| ypT3–4N0–1   | 0                      | 4      | 4       |
| ypT2N2   | 0                      | 4      | 12,5    |
| ypT3–4N2   | 0                      | 0      | 16,7    |
| ypT1–4N3   | 0                      | 0      | 12,5    |

4) не отмечена ни в одном случае у пациенток с классом RCB-I, но была представлена в 8 % случаев при классе RCB-II и имела у 45,8 % пациенток при классе RCB-III ( $p = 0,0001$ ).

Аналогичная закономерность выявлена и при анализе ЛУ после НАХТ: поражение 4 и более ЛУ (ypN2–3 статус) не было отмечено у пациенток с классом RCB-I, однако выявлено у 4 % больных с классом RCB-II и у 41,7 % женщин с классом RCB-III. Таким образом, чем крупнее остаточная опухоль и чем больше число пораженных регионарных ЛУ после НАХТ, тем выше остаточная опухолевая нагрузка и, следовательно, класс RCB.

**Таблица 5.** Взаимосвязь класса RCB с размером остаточной опухоли и статусом лимфатических узлов после неоадъювантной химиотерапии, %

Table 5. Correlation between RCB class and residual tumor size/lymph node status after neoadjuvant chemotherapy, %

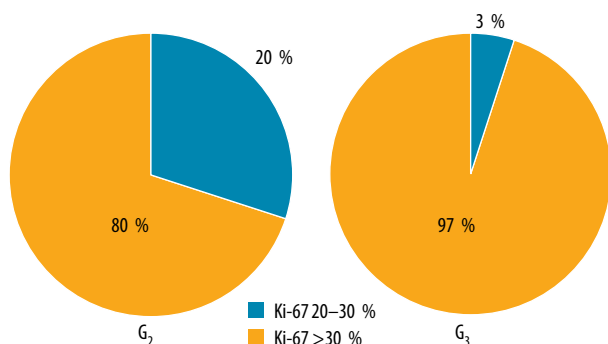
| Класс RCB<br>RCB class | Размер опухоли после неоадъювантной химиотерапии, ypT<br>Tumor size after neoadjuvant chemotherapy, ypT |      |      |        | Статус лимфатических узлов после неоадъювантной химиотерапии, ypN<br>Lymph node status after neoadjuvant chemotherapy, ypN |      |      |      |
|------------------------|---|------|------|--------|--|------|------|------|
|                        | ypT0  | ypT1 | ypT2 | ypT3–4 | ypN0   | ypN1 | ypN2 | ypN3 |
| RCB-I                  | 20  | 60   | 20   | 0      | 80   | 20   | 0    | 0    |
| RCB-II                 | 8   | 60   | 24   | 8      | 52   | 44   | 4    | 0    |
| RCB-III                | 0   | 20,8 | 33,3 | 45,8   | 8,3  | 50   | 29,2 | 12,5 |
| p                      | 0,0001  |      |      |        | 0,0001   |      |      |      |

**Факторы — предикторы достижения pCR при HR+ HER2-отрицательном РМЖ.** Оценена предикторная роль клинических и морфологических факторов для достижения pCR в первичной опухоли и регионарных ЛУ при HR+ HER2-отрицательном РМЖ. Не отмечено значимого влияния ни одного из клинических факторов на частоту достижения pCR, включая возраст больной ( $p = 0,877$ ), менструальный статус ( $p = 0,926$ ), размер опухоли сТ ( $p = 0,410$ ), статус ЛУ сN ( $p = 0,282$ ), стадию заболевания ( $p = 0,196$ ), носительство значимых герминальных мутаций ( $p = 0,921$ ) и режим НАХТ ( $p = 0,313$ ).

Значимыми факторами — предикторами достижения pCR оказались только морфологические характеристики опухоли, такие как ее степень злокачественности, гистологический тип, уровень TILs, уровень Ki-67, уровень экспрессии ER и HER2 (табл. 6).

Пролиферативная активность опухоли и степень ее злокачественности тесно коррелируют, но не совпадают у всех пациенток. В наше исследование включались только больные с уровнем Ki-67 >20 %, причем в 8 (12,5 %) случаях уровень Ki-67 соответствовал так называемой серой зоне — от 20 до 30 %. Мы проанализировали кордантность уровня Ki-67 в опухоли и степень ее злокачественности и получили важные результаты. Так, степень злокачественности G<sub>3</sub> совпала с высоким индексом пролиферации Ki-67 ≥30 % у абсолютного большинства больных — 28 (96,6 %) из 29 случаев. При умереннодифференцированных карциномах G<sub>2</sub> высокий пролиферативный потенциал был отмечен в 80 % (28/35) случаев, а у 20 % больных уровень Ki-67 в опухоли составлял от 20 до 30 % ( $p = 0,046$ ) (рис. 2). Таким образом, отмечена высокая взаимосвязь уровня Ki-67 ≥30 % и степени злокачественности G<sub>3</sub> (96,6 %), что имеет важное клиническое значение.

Оба показателя (Ki-67 и G) оказались значимыми факторами — предикторами достижения pCR при HR+ HER2-отрицательном РМЖ; так, при степени злокачественности G<sub>3</sub> полный патоморфоз на НАХТ отме-



**Рис. 2.** Взаимосвязь степени злокачественности опухоли (G) и индекса пролиферации Ki-67 у больных с HR+ HER2-отрицательным раком молочной железы

Fig. 2. Correlation between tumor grade (G) and Ki-67 proliferation index in patients with HR+ HER2-negative breast cancer

**Таблица 6.** Морфологические факторы, значимо ассоциирующиеся с достижением pCR у больных с HR+ HER2-отрицательным раком молочной железы

Table 6. Morphological factors significantly associated with pCR in patients with HR+ HER2-negative breast cancer

| Морфологическая характеристика опухоли<br>Morphological characteristics of the tumor   | Патоморфологический ответ на неoadъювантную химиотерапию, %<br>Pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy, % |                     | p     |
|--|--|---------------------|-------|
|  | pCR не достигнут<br>pCR not achieved   | pCR                 |       |
| Степень злокачественности:<br>Tumor grade:<br>G <sub>2</sub><br>G <sub>3</sub>   | 91,4<br>75,9   | 8,6<br>24,1         | 0,048 |
| Гистологический тип:<br>Histological type:<br>ductal<br>lobular<br>other   | 87,8<br>100<br>55,6  | 12,2<br>0<br>44,4   | 0,027 |
| Уровень Ki-67, %:<br>Ki-67 level, %:<br><30<br>≥30   | 100<br>82,1  | 0<br>17,9           | 0,047 |
| Уровень TILs, %:<br>Level of TILs, %:<br><10<br>10–20<br>>20   | 92,5<br>83,3<br>50,0   | 7,5<br>16,7<br>50,0 | 0,005 |
| Уровень экспрессии ER, %:<br>ER expression level, %:<br>1–10 (ER <sub>low</sub> )<br>>10   | 62,5<br>91,1   | 37,5<br>8,9         | 0,042 |
| Уровень экспрессии HER2:<br>HER2 expression level:<br>0<br>1+ (HER2 <sub>low</sub> )<br>2+ (HER2 <sub>low</sub> )<br>FISH/SISH – | 78,1<br>87,0<br>100  | 21,9<br>13,0<br>0   | 0,041 |

Примечание. ER — рецепторы эстрогенов; TILs — опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

Note. ER — estrogen receptors; TILs — tumor-infiltrating lymphocytes.

чен у каждой 4-й пациентки (24,1 %), в то время как при G<sub>2</sub> — только в 8,6 % случаев ( $p = 0,048$ ). Важно отметить, что ни в одном из случаев при Ki-67 <30 % не отмечено полного регресса опухоли, в то время как при Ki-67 ≥30 % частота pCR достигла 17,9 % ( $p = 0,047$ ).

Среди других значимых морфологических факторов следует отметить гистологический тип опухоли. Частота достижения pCR была максимальной при редких

вариантах рака (медулярном, метастатическом и др.) – 44,4 %, в то время как при протоковом раке она составила 12,2 %; все пациентки с дольковым РМЖ имели остаточную опухоль после НАХТ ( $p = 0,027$ ).

Роль уровня TILs в ответе опухоли на НАХТ значима при трижды отрицательном и HER2+ раке, но недостаточно доказана при люминальных опухолях; в нашем исследовании уровень TILs  $>30$  % ассоциировался с полным регрессом опухоли у половины пациенток с HR+ HER2-отрицательным РМЖ ( $p = 0,005$ ).

Группа опухолей с ERlow-экспрессией была немногочисленная (всего 8 случаев), однако именно у данных пациенток в 3 (37,5 %) случаях из 8 удалось достичь pCR, в то время как у пациенток с экспрессией ER  $>10$  % уровень достижения pCR составил всего 8,9 % ( $p = 0,042$ ).

Показательные данные имеют и пациентки с HER2low-экспрессией: статус HER20 ассоциировался с достаточно высокой частотой достижения pCR (21,9 %), в то время как при экспрессии HER21+ частота pCR была существенно ниже (13 %); все пациентки со статусом HER22+ имели остаточную опухоль на НАХТ ( $p = 0,041$ ).

Анализируемые факторы – предикторы достижения pCR наглядно представлены в табл. 6.

### Обсуждение и выводы

Результаты нашего исследования по оценке эффективности НАХТ у больных с агрессивным HR+ HER2-отрицательным РМЖ в рутинной практике весьма схожи с результатами ранее упомянутого метаанализа исследования CTNeoBC, в котором частота достижения pCR у больных с G<sub>3</sub>-карциномами составила 16 % (в нашем исследовании – 15,6 %) [14].

Нами отмечено, что остаточная опухолевая нагрузка у больных после НАХТ при неполном ответе весьма существенна – класс RCB-I отмечен всего у 7,8 % пациенток, а классы RCB-II и RCB-III – у 39,1 и 37,5 % больных соответственно. Увеличение размера остаточной опухоли, как и числа пораженных ЛУ, значимо

«утяжеляет» класс RCB у больных с люминальным HER2-отрицательным РМЖ.

Степень злокачественности опухоли, соответствующая G<sup>3</sup>, в подавляющем большинстве случаев (97 %) коррелирует с высоким индексом пролиферации Ki-67  $\geq 30$  %, что не отмечено при умереннодифференцированном РМЖ со степенью анаплазии G<sub>2</sub>.

Анализ отдельной когорты пациенток с агрессивным люминальным HER2-отрицательным РМЖ позволил достаточно четко сформулировать факторы – предикторы высокого ответа на НАХТ: степень злокачественности G<sub>3</sub> – частота достижения pCR 24,1 %, редкие гистологические формы РМЖ (медулярный, метастатический) – частота достижения pCR 44,4 %, уровень TILs  $\geq 30$  % – частота достижения pCR 50 %, экспрессия ERlow (1–10 %) – частота достижения pCR 37,5 %, статус HER20 – частота достижения pCR 21,9 %.

Как видно из представленных данных, реклассификация люминального РМЖ и выделение группы с низкой экспрессией ER (от 1 до 10 %) весьма востребованы, поскольку роль химиотерапии для данной клинической ситуации может стать решающей в судьбе пациенток.

Интересной и важной находкой в нашем исследовании оказался анализ уровня экспрессии HER2: ни у одной из пациенток со статусом HER22+ при отсутствии амплификации гена *HER2* не отмечено достижения pCR на современные режимы НАХТ. По-видимому, наличие даже небольшой экспрессии рецепторов HER2, которая в рутинной практике в настоящий момент пока еще трактуется как HER2-отрицательный статус, может стимулировать EGFR-зависимый сигнальный путь и отражаться на низкой эффективности стандартных цитостатических режимов [19]. Исследования по оценке таргетной терапии у пациентов с HER2low-статусом в недалеком будущем позволят ответить на вопрос, нуждается ли данная группа в ее особом выделении и особой таргетной анти-HER2 терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [Situation with cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2019. (In Russ.)].
3. 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.)].
4. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А., Комов Д.В. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию. Современная онкология 2016;18(1):50–4. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. Surgical treatment of breast cancer patients receiving preoperative



- pharmacotherapy. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2016;18(1):50–4. (In Russ.).
- Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В. и др. Факторы — предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первично-оперативного 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.).]
  - Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-оперативном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? *Современная онкология* 2017;19(1):9–16. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. Evolution of neoadjuvant approach to primary operable breast cancer in the last decade: new trend or real clinical practice? *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2017;19(1):9–16. (In Russ.).]
  - Pandy J.G.P., Balolong-Garcia J.C., Cruz-Ordinario M.V.B., Que F.V.F. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2019;19(1):1065. DOI: 10.1186/s12885-019-6253-5.
  - Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194–220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.
  - Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., Ганьшина И.П. 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., Ganshina I.P. Evaluation of the receptor status of primary breast tumors and synchronous regional metastases: their clinical and prognostic role? *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2019;18(2):78–82. (In Russ.).]
  - Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность неoadъювантной химиотерапии и выживаемость у пациентов старшей возрастной группы с трижды отрицательным раком молочной железы II–III стадий. *Современная онкология* 2019;21(3):46–51. [Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy and survival in elderly patients with triple-negative stage II–III breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2019;21(3):46–51. (In Russ.).]
  - Колядина И.В., Завалишина Л.Э., Ганьшина И.П. и др. Роль кластерной амплификации гена как маркера «особой» чувствительности к неoadъювантной анти-HER2-терапии трастузумабом при раке молочной железы II–III стадий. *Архив патологии* 2019;81(6):56–62. [Kolyadina I.V., Zavalishina L.E., Ganshina I.P. et al. Amplification of gene clusters as a marker of particular sensitivity to neoadjuvant anti-HER2 therapy with trastuzumab in patients with stage II–III breast cancer. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2019;81(6):56–62. (In Russ.).]
  - Bouchard-Fortier A. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. *Curr Oncol* 2017;24(2):e106–e114. DOI: 10.3747/co.24.3238.
  - Bonnefoi H., Litière S., Piccart M. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: A landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol* 2014;25(6):1128–36. DOI: 10.1093/annonc/mdu118.
  - 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.
  - Provenzano E., Bossuyt V., Viale G. et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015;28(9):1185–201.
  - Fayanju O.M., Ren Y., Thomas S. et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg* 2018;268(4):591–601.
  - Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020 г. Доступно по: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak\\_molochnoj\\_zhelezy.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_molochnoj_zhelezy.pdf). [Clinical Guideline “Breast cancer” of Ministry of Health of Russia, 2020. Available at: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak\\_molochnoj\\_zhelezy.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_molochnoj_zhelezy.pdf). (In Russ.).]
  - Thomssen C., Balic M., Harbeck N. et al. A brief summary of the consensus discussion on customizing therapies for women with early breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2021;16(2):135–43. DOI: 10.1159/000516114.
  - Eiger D., Agostinetto E., Saúde-Conde R., de Azambuja E. The exciting new field of HER2-low breast cancer treatment. *Cancers (Basel)* 2021;13(5):1015. DOI: 10.3390/cancers13051015.

**Вклад авторов**

Д.А. Морозов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;  
И.В. Колядина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование рукописи;  
И.В. Поддубная: научное редактирование рукописи;  
И.П. Ганьшина, С.В. Хохлова, В.В. Кометова, В.В. Родионов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

D.A. Morozov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, developing the research design, writing the text of the article;  
I.V. Kolyadina: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, developing the research design, writing the text of the article, scientific editing of the article;  
I.V. Poddubnaya: scientific editing of the article;  
I.P. Ganshina, S.V. Khokhlova, V.V. Kometova, V.V. Rodionov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>

В.В. Кометова / V.V. Kometova: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» 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 V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.