

Роль постнеоадъювантной терапии трастузумабом эмтанзином при HER2-положительном раке молочной железы

Е.В. Лубенникова✉, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Я.В. Вишневская, <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>, yana_vishn@list.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Широкое внедрение в практику анти-Her2 агентов изменило природное течение Her2-положительного рака молочной железы. Использование трастузумаба в неоадъювантных режимах, а в дальнейшем и двойной анти-Her2 блокады с пертузумабом, значимо повысило шансы на полное излечение. Однако среди больных с ранними и местнораспространенными формами Her2-положительного рака имеется когорта с крайне неблагоприятным прогнозом: не достигшие полной патоморфологической регрессии опухоли после проведенной неоадъювантной химиотерапии.

Наличие резидуальной опухоли при Her2-положительном раке молочной железы долгое время оставалось лишь прогностически неблагоприятным фактором без возможности влияния на исход болезни. Результаты международного исследования III фазы KATHERINE, продемонстрировавшие высокую эффективность постнеоадъювантной терапии трастузумабом эмтанзином (T-DM1) в данной когорте пациентов, утвердили новый стандарт лечения. Благодаря адъювантной терапии T-DM1 возможность значимо улучшить отдаленные результаты определила предиктивные характеристики морфологического ответа в отношении выбора тактики лечения, что стало важным аргументом в пользу проведения неоадъювантной терапии у больных не только местнораспространенным, но и первично резектабельным Her2-положительным РМЖ с последующей персонализацией терапии.

В данной статье представлен собственный опыт проведения постнеоадъювантной терапии трастузумабом эмтанзином у молодой пациентки с наличием резидуальной опухоли. Обобщены данные основных исследований при раннем Her2-положительном раке молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2-позитивный РМЖ, неоадъювантная терапия, адъювантная терапия, постнеоадъювантная терапия, трастузумаб эмтанзин, T-DM1, трастузумаб, пертузумаб, KATHERINE, iDFS, остаточная опухоль, патоморфологическая регрессия, pCR

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Вишневская Я.В. Роль постнеоадъювантной терапии трастузумабом эмтанзином при HER2-положительном раке молочной железы. *Медицинский совет.* 2021;(20):68–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-68-74>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of Post-Neoadjuvant therapy with trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer

Elena V. Lubennikova✉, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Yana V. Vishnevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>, yana_vishn@list.ru

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The widespread introduction of anti-HER2 agents has changed the natural course of Her2-positive breast cancer. The use of trastuzumab, and later dual anti-HER2 blockade with pertuzumab, in neoadjuvant regimens significantly increased the chances of complete cure. However, among patients with early and locally advanced forms of Her2-positive cancer, there is a cohort with an extremely unfavorable prognosis – tumors that have not achieved complete pathomorphological regression after neoadjuvant chemotherapy.

The presence of a residual tumor in Her2-positive breast cancer has long been only a prognostically unfavorable factor without the potential to influence disease outcome. The results of the international phase III study KATHERINE, which demonstrated the high efficacy of post-adjuvant therapy with trastuzumab emtansine (T-DM1) in this patient cohort, have established a new standard of care. Due to T-DM1 adjuvant therapy, the possibility to significantly improve long-term results determined the predictive characteristics of the morphological response to the choice of treatment tactics, which became an important argument in favor of neoadjuvant therapy in patients with not only locally advanced but also primarily resectable Her2-positive breast cancer, followed by personalization of therapy.

This article presents our own experience with post-neoadjuvant therapy with trastuzumab emtansine in a young patient with a residual tumor. The data of the main studies in early Her2-positive breast cancer are summarized.

Keywords: breast cancer, HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, postneoadjuvant therapy, trastuzumab emtansine, T-DM1, trastuzumab, pertuzumab, KATHERINE, iDFS, residual tumor, pathological regression, pCR

For citation: Lubennikova E.V., Vishnevskaya Y.V. Role of Post-Neoadjuvant therapy with trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-68-74>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени Her2-положительный подтип рака молочной железы (PMЖ) ассоциировался с самым неблагоприятным прогнозом. Занимая 15–20% от всех злокачественных опухолей молочных желез [1], данный вариант характеризуется агрессивной биологией и низкой чувствительностью к химио- и эндокринотерапии [2, 3]. Однако разработка и внедрение в практику таргетных анти-HER2 препаратов радикально изменили природное течение болезни, значительно улучшив прогноз для пациенток при любой распространенности [4]. Множество клинических исследований направлено на повышение эффективности терапии ранних форм Her2-положительного рака. Использование трастузумаба, а в дальнейшем и двойной анти-Her2 блокады с Пертузумабом в неoadъювантных и адъювантных режимах, значительно повысило шансы пациенток на полное излечение. Однако среди больных с ранними и местнораспространенными формами Her2-положительного рака молочной железы имеется когорта с крайне неблагоприятным прогнозом: пациентки с резидуальной опухолью после проведенной неoadъювантной химиотерапии. Применение T-DM1 в адъювантном режиме позволило значимо снизить риск прогрессирования у пациенток с остаточной опухолью и стало современным стандартом терапии раннего Her2-положительного рака.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛНОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ПРИ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РАКЕ

Современные стандарты неoadъювантной терапии, включающие таргетные препараты, позволили значительно улучшить показатели выживаемости больных с локализованными стадиями болезни [5–7]. Высокая эффективность двойной анти-Her2 блокады при метастатической болезни подтолкнула нас к изучению данного подхода в неoadъювантных режимах. Ряд исследований по изучению эффективности лапатиниба (NeoALTTO [8], CALGB 40601 [9], NSABP B-41 [10]) и пертузумаба (NeoSphere [11, 12], TRYPHAENA [13]) в комбинациях с химиотерапией и трастузумабом использовали в качестве конечной точки частоту достижения полного патоморфоза (pCR) как суррогатный маркер безрецидивной выживаемости.

В крупнейшем мета-анализе 2013 г. CTNeoBC [14], где были обобщены данные более 12 000 больных PMЖ, получивших неoadъювантную терапию, было продемон-

стрировано значительное улучшение показателей выживаемости, в т.ч. снижение риска смерти на 64% (ОР 0,36; 95% ДИ 0,31–0,42) в когорте больных, достигших полной морфологической регрессии опухоли. Наиболее значимыми различия были для трижды негативного и Her2-положительного подтипов рака молочной железы (рис. 1).

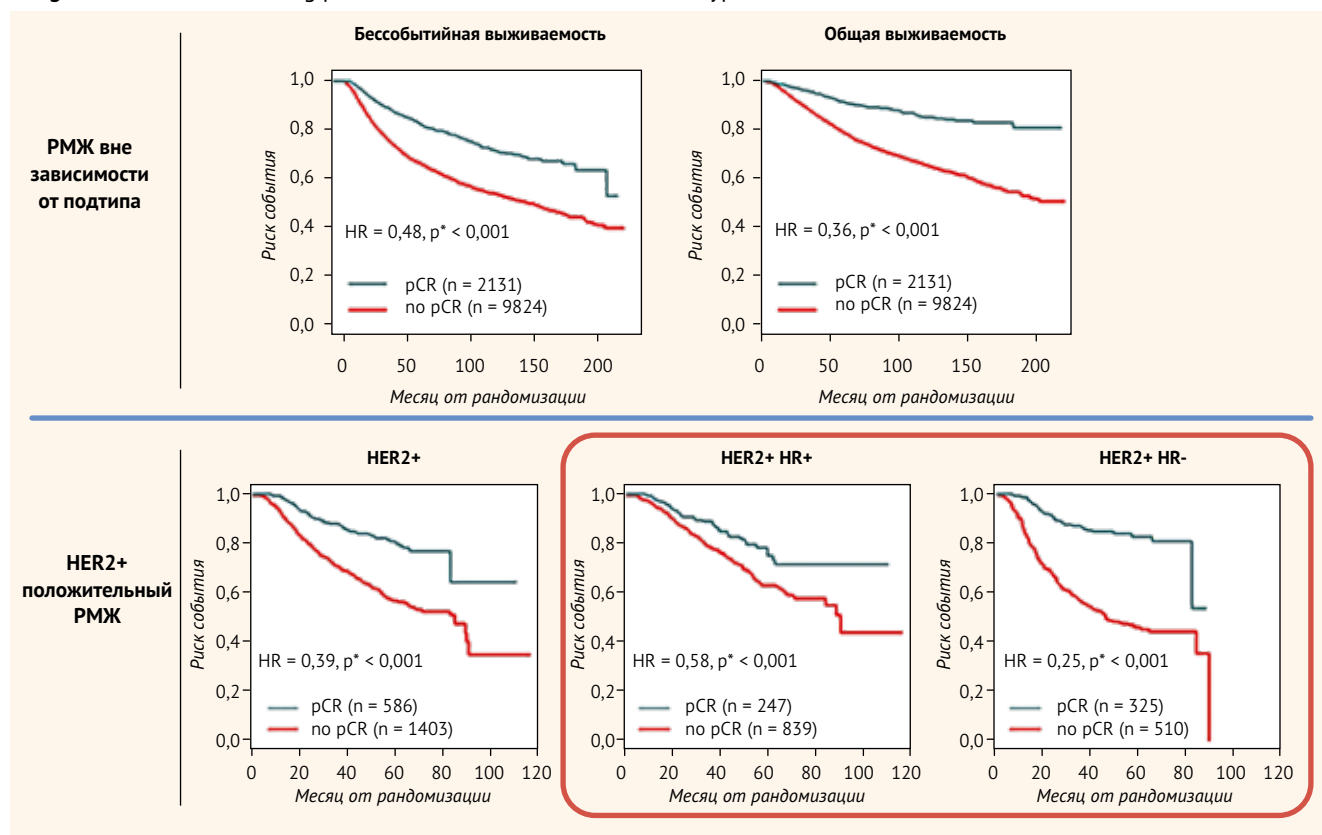
Опубликованный в 2020 г. метаанализ, целью которого было оценить значение достижения pCR при Her2-положительном PMЖ [15], включил данные 3710 больных, у 1499 из которых был достигнут полный морфологический регресс опухоли после проведенной НАХТ с включением анти-Her2 терапии. Результаты демонстрируют значительное улучшение показателей выживаемости при достижении pCR во всех подгруппах. Классические факторы неблагоприятного прогноза, такие как исходный размер и вовлеченность л/узлов, также сохраняли свое влияние на прогноз.

Любопытные результаты были получены в ходе другого мета-анализа, оценившего результаты 5 крупных неoadъювантных исследований при Her2-положительном раке: HannaH (NCT00950300), NeoSphere (NCT00545688), TRYPHAENA (NCT00976989), BERENICE (NCT02132949), и KRISTINE (NCT02131064) [16]. 1764 больных получили комбинации неoadъювантной и адъювантной химиотерапии с трастузумабом +/- пертузумабом. Достижение полной морфологической регрессии обеспечило снижение риска рецидива болезни на 67% вне зависимости от рецепторного статуса и стадии болезни (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,43). 3-летняя бессобытийная выживаемость у больных с pCR несколько отличалась в зависимости от проводимой терапии. Так, в группе, получавшей в неoadъювантном режиме трастузумаб и продолжившей терапию трастузумабом в адъювантном режиме, она составила 87% (95% ДИ 82–90%), у больных, получавших в неoadъювантном режиме трастузумаб + пертузумаб и переведенных на монотерапию трастузумабом, – 92% (95% ДИ 87–95%), максимальный показатель выживаемости – 95% (95% ДИ 90–97%) – зафиксирован для группы больных продолживших получать двойную анти-Her2 блокаду в адъювантном режиме.

СТРАТЕГИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Применение двойной анти-Her2 блокады (трастузумаб + пертузумаб) в неoadъювантных режимах химиотерапии позволило достоверно чаще достигать полного патоморфологического регресса опухоли. Однако до 40%

- **Рисунок 1.** Влияние достижения pCR на показатели выживаемости при различных подтипах РМЖ
- **Figure 1.** Effect of achieving pCR on survival rates in different subtypes of breast cancer



больных после проведенного полного курса терапии имеют остаточную опухоль [7, 14, 17]. Как было доказано, данная когорта пациентов имеет худшие показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости [8, 18].

Классический подход проведения адъювантной терапии после хирургического лечения Her2-положительного РМЖ изменился в пользу проведения неоадъювантной терапии. Несмотря на то, что данный подход не имел доказанных преимуществ относительно безрецидивной и общей выживаемости, он позволял в большей частоте случаев сократить объем хирургического вмешательства и оценить морфологический регресс опухоли (чувствительность опухоли к проводимому лечению), определяв пациенток высокого риска по возврату болезни – резистентных больных.

Вне зависимости от достигнутого результата всем пациенткам в адъювантном режиме продолжалась анти-Her2 терапия трастузумабом с пертузумабом или без него, и эндокринотерапия – по показаниям. Таким образом, наличие резидуальной опухоли имело лишь прогностическое значение. Продолжение терапии, к которой опухоль оказалась нечувствительной, казалось малоперспективным и подтолкнуло к изучению дополнительных адъювантных режимов («постнеоадъювантных»), способных повысить эффективность лечения раннего Her2-положительного рака. Результаты исследования KATHERINE [19] подтвердили эффективность терапии трастузумабом эмтанзинов в постнеоадъювантном режиме у пациенток с остаточной опухолью.

T-DM1 ПРИ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) первый в своем классе конъюгат гуманизированного моноклонального антитела (трастузумаб) и цитостатического агента (DM1, производное мейтанзина – ингибитор полимеризации тубулина), связанных стабильным тиоэфирным линкером МСС (4-(N-малиенимидометил) циклогексан-1-карбоксилат). Данный линкер обеспечивает расщепление препарата внутри опухолевой клетки-мишени, минимизируя токсическое действие на другие ткани [20]. После публикации результатов исследования III фазы EMILIA [21] терапия T-DM1 стала стандартом 2-й линии терапии метастатического Her2-положительного РМЖ. В исследование включались пациентки, ранее получившие трастузумаб-содержащую терапию, контрольная группа больных получала терапию в режиме капецитабин + лапатиниб. Использование T-DM1 позволило значительно увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) до 29,9 мес., по сравнению с 25,9 мес. в контрольной группе (ОР 0,75, 95% ДИ 0,64–0,88), улучшив переносимость лечения, сократив частоту нежелательных явлений >3 степени с 60% в контрольной группе до 48% [21].

Высокая эффективность T-DM1 подтвердилась и в исследовании III фазы TN3RESA [22], до включения в которое пациенты успели получить 2 и более линии терапии с включением анти-Her2 агентов по поводу метастатической болезни. При медиане наблюдения 30,5 мес. значительно большая медиана ОВ наблюдалась

в группе терапии трастузумабом эмтанзином: 22,7 мес. против 15,8 мес. в группе терапии по выбору врача (ОР 0,68, 95% ДИ 0,54–0,85), также продемонстрировав более благоприятный профиль безопасности. Наиболее частыми нежелательными явлениями, характерными для терапии T-DM1, были тромбоцитопения, анемии, повышение уровня печеночных ферментов [21, 22].

ТРАСТУЗУМАБ ЭМТАНЗИН ПРИ РАННЕМ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РМЖ

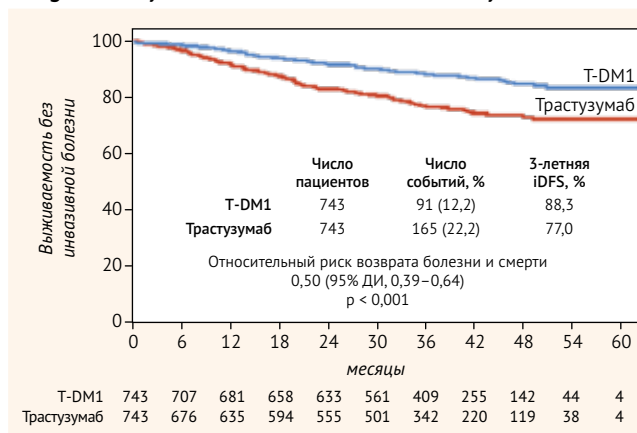
Эффективность и безопасность применения трастузумаб эмтанзина при метастатической болезни стала основанием для изучения препарата при раннем Her2-положительном РМЖ. Оптимизировать постнеоадьювантную терапию, тем самым снизить процент рецидивов заболевания, в неблагоприятной подгруппе пациентов с остаточной опухолью – актуальный вопрос лечения раннего Her2-положительного РМЖ. Именно он лег в основу исследования III фазы KATHERINE [19]. В исследование включались пациенты с остаточной инвазивной опухолью, получившие ≥ 6 циклов (16 нед.) НАХТ, включавшей ≥ 9 нед. таксансодержащей терапии и минимум 9 нед. терапии трастузумабом. Допускалась терапия антрациклинами, алкилирующими агентами и комбинация с другими анти-Her2 препаратами (около 18% больных получали комбинацию с пертузумабом в неоадьювантном режиме). Пациенты рандомизировались 1:1 для получения 14 циклов трастузумаба или T-DM1, адьювантная эндокринотерапия и адьювантная лучевая терапия проводились по показаниям одновременно с анти-Her2 терапией. Основной конечной точкой исследования была определена «выживаемость без инвазивного заболевания» (iDFS) – время от рандомизации до возникновения одного из следующих событий: рецидив инвазивного рака ipsilateralной молочной железы, рецидив локально-регионарного инвазивного РМЖ, контрлатеральный инвазивный РМЖ, отдаленный рецидив заболевания или смерти по любой причине. Вторичными конечными точками явились выживаемость без признаков заболеваний (включая неинвазивный РМЖ), общая выживаемость, выживаемость без отдаленных метастазов и безопасность.

При медиане наблюдения в 41,4 мес. 3-летняя iDFS в группе T-DM1 значительно превзошла показатели контрольной группы и составила 88,3% против 77,0% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,39 to 0,64; $p < 0,001$) (рис. 2). Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество в выживаемости без инвазивного заболевания в группе терапии T-DM1 вне зависимости от подтипа РМЖ, распространенности и варианта неоадьювантной антиHER2-терапии.

На момент промежуточного анализа отдаленные метастазы были диагностированы у 10,5% пациенток ($n = 78$) в когорте T-DM1 и у 15,9% больных ($n = 118$) в контрольной группе. Риск развития отдаленного рецидива был достоверно ниже в группе пациентов, получавших T-DM1 (ОР = 0,60; 95% ДИ 0,45–0,79).

Важно отметить, что частота поражения центральной нервной системы (ЦНС) в качестве первого сайта метастазирования была выше в группе терапии T-DM1: 5,9% про-

- **Рисунок 2.** 3-летняя iDFS в исследовании KATHERINE
- **Figure 2.** 3-year iDFS in the KATHERINE study



- **Таблица 1.** Случаи метастатического поражения ЦНС в исследовании KATHERINE
- **Table 1.** Incidence of metastatic CNS lesions in the KATHERINE study

Метастатическое поражение ЦНС в исследовании KATHERINE		
N (%)	T-DM1 (n = 743)	Трастузумаб (n = 743)
Пациенты с мтс поражением ЦНС	45 (6,1)	40 (5,4)
• мтс в ЦНС как первое iDFS событие	44(5,9)	32 (4,3)
• поражения ЦНС как второе и последующие события	1 (0,1)	8 (1,1)
Поражение ЦНС – единственное проявление мтс болезни	36 (4,8)	21 (2,8)
Медиана времени до поражения ЦНС, мес.	17,5	11,9

тив 4,3% в группе трастузумаба, тем не менее общее число больных с поражением ЦНС было сопоставимо в двух когортах: 6,1% и 5,4%, соответственно [23]. Поражение головного мозга как единственное проявление метастатической болезни чаще отмечалось в группе трастузумаба эмтанзина: 4,8% в сравнении с 2,8% в контрольной группе. Сроки реализации очагов в ЦНС были значимо большими, медиана в группе терапии T-DM1 составила 17,5 мес. против 11,9 мес. в группе трастузумаба (табл. 1).

В настоящее время мы не располагаем зрелыми данными по общей выживаемости, однако на момент первого промежуточного анализа в группе стандартного адьювантного лечения трастузумабом было зафиксировано 56 смертей, в то время как в группе терапии T-DM1 – только 42 случая.

В ходе исследования KATHERINE новых данных о безопасности применения трастузумаба эмтанзина получено не было. Одним из частых нежелательных явлений была периферическая сенсорная нейропатия, которая развилась у 138 пациентов (18,6%), в сравнении с 6,9% в группе терапии трастузумабом. Пневмониты (любой степени) были отмечены у 19 пациентов в группе T-DM1 (2,6%) и у 6 пациентов в группе трастузумаба (0,8%). Повышенные уровни аминотрансфераз любой степени чаще встречались в группе T-DM1 (АЛТ – у 23,1% и АСТ – у 28,4% пациентов), по сравнению с группой терапии трастузумабом (АЛТ – у 5,7% и АСТ – у 5,6% пациентов).

На основании полученных данных постнеоадьювант-ная терапия трастузумабом эмтанзином была зарегистрирована как терапия выбора у больных с остаточной инвазивной опухолью после проведенной неоадьювант-ной терапии по поводу Her2-положительного РМЖ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С момента регистрации нового показания в 2019 г. в России уже был накоплен собственный внушительный опыт применения трастузумаба эмтанзина в постнеоадьювантном режиме. В нашей клинике наблюдается молодая пациентка, 1996 г.р., с диагнозом «рак правой молочной железы T4N1M0». История ее болезни началась в ноябре 2019 г. через 3 месяца по окончании грудного вскармливания. Пациентка самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе, по месту жительства проводилась терапия по поводу мастита, однако эффекта от проводимого лечения не наблюдалось, образование увеличивалось в размере, появился отек и гиперемия кожи. Пациентка была направлена в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина для диагностики и определения тактики лечения.

По данным маммографического исследования и УЗИ (декабрь 2019 г.) кожа и ареола были отечны. В верхне-наружном квадранте – сливающиеся образования на площади 5,2x2,2 см. В правой аксиллярной области л/узлы до 1,7 см, в правой подключичной области л/узел до 1,0 см. Выполнена пункция лимфатических узлов, диагностирован мтс рака в подмышечном л/узле, признаки гиперплазии подключичного л/узла без опухолевых клеток. Выполнена биопсия образования правой молочной железы, при гистологическом исследовании обнаружен инфильтративный протоковый рак G2. ИГХ показала РЭ-6б, РП-6б, Her2-2+, Ki67-30%. При FISH-исследовании выявлена амплификация HER2. При комплексном обследовании данные о наличии отдаленных метастазов не получены.

Особенности лечения пациентки обсуждались на мультидисциплинарном консилиуме, учитывая распространенность и морфологические характеристики болезни, было рекомендовано проведение неоадьювантной терапии. В период с января 2020 г. по март 2020 г. было проведено 4 цикла в режиме ddAC (доцетаксел 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 2 недели на фоне терапии Г-КСФ). Клинический эффект – частичная регрессия. С марта 2020 г. по июнь 2020 г. был проведен II блок неоадьювантной терапии: 4 цикла доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мкг (нагрузочная доза 8мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) каждые 3 недели. Отмечена положительная динамика в рамках частичной регрессии опухоли. По данным контрольной маммографии и УЗИ, проведенным в июне 2020 г., сохраняется незначительный отек ареолы, в верхне-наружном квадранте наблюдается асимметрия ткани на площади 2,5 x 1,8 см. Измененные л/узлы не определились.

16 июля 2020 г. пациентке выполнена радикальная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией экспандером. При гистологическом исследовании после-

операционного материала обнаружены в ткани молочной железы остаточная опухоль 1,8 x 1,6 x 1,1 см: обширные поля фиброза с ксантогранулемами, единичными интрапротоковыми структурами рака, по периферии которых видны немногочисленные комплексы рака, RCB-II (1.477), в 5 из 12 л/узлов были признаки полного лечебного патоморфоза. ИГХ исследование показало РЭ-3б, РП-0б, Her2-3+, Ki67 – оценить невозможно.

Учитывая наличие остаточной опухоли, объем проведенной неоадьювантной терапии, исходные клинико-морфологические характеристики опухоли, пациентке было назначено адьювантное лечение, включавшее проведение 14 циклов T-DM1, адьювантную лучевую терапию, адьювантную эндокринотерапию ингибиторами ароматазы на фоне овариальной супрессии, профилактическую терапию остеомодифицирующими агентами.

С июля 2020 г. по апрель 2021 г. было выполнено 14 введений адьювантной терапии T-DM1 3,6 мг/кг, продолжены введения гозерелина. С июля 2020 г. – адьювантная терапия летрозолом 2,5мг/сут внутрь ежедневно. В августе 2020 г. была выполнена адьювантная лучевая терапия на реконструированную железу и зоны лимфооттока СОД 40,05 Гр.

Пациентка перенесла лечение удовлетворительно, были отмечены нежелательные явления, не потребовавшие коррекции доз и сроков введения препарата. Отмечено повышение уровня АЛТ (до 57 МЕ/л, норма: 4–40) и АСТ (до 44 МЕ/л, норма: 2–37) 1-й ст. на 3–5 цикле. Астения 1-й ст. и периферическая нейропатия 1-й ст. сохранялись после проведенной неоадьювантной терапии и во время терапии трастузумабом эмтанзином не усиливались.

Пациентка вернулась к привычному образу жизни, воспитывает 4-летнего сына и находится под динамическим наблюдением. На момент последнего осмотра и контрольного обследования в сентябре 2021 г. признаки прогрессирования болезни не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на проведенный полный курс неоадьювантной химиотерапии с двойной анти-Her2 блокадой, в случае с нашей пациенткой достичь полной патоморфологической регрессии не удалось. Одной из причин является люминальный подтип опухоли. Как было показано рядом исследований, наличие в опухоли рецепторов половых гормонов сопряжено со значительно более низкой частотой полных регрессий [7, 11, 12, 24]. Так, в исследовании III фазы TRAIN-2, в котором использовалась комбинация трастузумаб + пертузумаб в антрациклиновых и безантрациклиновых режимах, pCR в подгруппах люминального Her2-положительного РМЖ результат был достигнут только в 51–55% случаев, что на 28–39% ниже, чем в группах нелюминального рака [25].

Если мы обратимся к характеристикам больных, включенных в исследование KATHERIN, то увидим, что подавляющее большинство пациенток имели люминальный Her2-положительный подтип – 72% [26, 27], что также объясняется более низкой частотой pCR в этой когорте. Однако постнео-

адьювантная терапия трастузумабом эмтанзином показала свою эффективность относительно выживаемости без инвазивной опухоли вне зависимости от рецепторного статуса [23, 28]. Результаты же недавно опубликованного подгруппового анализа исследования KATHERINE [23] демонстрируют самые высокие показатели 3-летней iDFS как раз в группе исходно резектабельного гормонорецептор положительного рака с поражением л/узлов – 91,4%, в сравнении с 77,2% в контрольной группе, достоверное снижение риска прогрессирования для таких пациентов составило 57% (ОР 0,43, 95% ДИ 0,25–0,75) (табл. 2).

Наша пациентка прошла все 14 циклов терапии T-DM1 без значимой токсичности. Как и ожидалось, количество нежелательных явлений в группе терапии трастузумабом эмтанзином было выше [29], однако 71% больных завершили 14 запланированных циклов терапии полностью. Профиль токсичности предсказуем и управляем и не требует отмены лечения на время проведения лучевой терапии, комбинируется с любым режимом адьювантной эндокринологической терапии, не сказываясь на переносимости лечения при сохранении высокого качества жизни пациенток [30].

Не так давно экспрессия Her2/neu при РМЖ являлась лишь фактором неблагоприятного прогноза при любой стадии болезни. Однако внедрение в практику анти-HER2 агентов кардинально изменило отношение к данной болезни, именно пациентки с данным подтипом сегодня имеют самые высокие показатели выживаемости при распространенной болезни и самые высокие шансы на выздоровление при ранних стадиях. Именно стратегическое планирование лечения обеспечивает такие высокие результаты. Так, и с достижением полного лечебного патоморфоза еще несколько лет назад отсутствие pCR после проведенной HAXT при HER2-положительном РМЖ являлось отрицательным прогностическим фактором. Возможность значительно улучшить отдаленные результаты благодаря адьювантной терапии T-DM1 определила предиктивные характеристики

● **Таблица 2.** Показатели выживаемости без инвазивной опухоли в подгруппах высокого риска исследования KATHERINE

● **Table 2.** Survival rates without invasive tumor in high-risk subgroups of the KATHERINE study

iDFS у больных с неблагоприятным прогнозом, исследование KATHERINE			
	T-DM1	ОР (ДИ)	Трастузумаб
Нерезектабельные опухоли, вне зависимости от РЭ/РП и урN статуса • число событий, n/N (%) • 3-летняя iDFS, % (95% ДИ)	42/185 (22,7) 76,0 (70,0–82,4)	0,54 (0,37–0,80)	70/190 (36,8) 60,2 (52,7–67,8)
Резектабельные с урN+ и РЭ/РП- • число событий, n/N (%) • 3-летняя iDFS, % (95% ДИ)	14/58 (24,1) 76,0 (64,5–87,5)	0,72 (0,35–1,50)	15/52 (28,8) 69,5 (56,1–82,9)
Резектабельные с урN+ и РЭ/РП+ • число событий, n/N (%) • 3-летняя iDFS, % (95% ДИ)	19/168 (11,3) 91,4 (86,6–96,2)	0,43 (0,25–0,75)	37/167 (22,2) 77,2 (70,2–84,1)
Резектабельные с урN0 и РЭ/РП- • число событий, n/N (%) • 3-летняя iDFS, % (95% ДИ)	7/69 (10,1) 91,1 (84,3–97,9)	0,43 (0,17–1,06)	14/68 (20,6) 77,2 (66,5–87,9)

морфологического ответа в отношении выбора тактики лечения и стала важным аргументом в пользу проведения неоадьювантной терапии у больных не только местнораспространенным, но и первично резектабельным Her2-положительным РМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторы неблагоприятного прогноза при раннем и местнораспространенном раке молочной железы, такие как наличие экспрессии/амплификации Her2 и недостижение полной регрессии после проведенной неоадьювантной терапии, перешли в разряд контролируемых. Внедрение в клиническую практику адьювантной терапии T-DM1 (трастузумабом эмтанзином) – еще одна ступень персонализированного лечения, приближающая наших пациентов к полному выздоровлению.

Поступила / Received 04.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 21.10.2021
Принята в печать / Accepted 26.10.2021

Список литературы / References

- Pauletti G., Dandekar S., Rong H., Ramos L., Peng H., Seshadri R., Slamon DJ. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* 2000;18(21):3651–3664. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.21.3651>.
- Slamon DJ., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177–182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>.
- Cossetti R.J.D., Tyllesley S., Speers C., Zheng Y., Gelmon K.A. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *J Clin Oncol.* 2015;33(1):65–73. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2461>.
- Lambertini M., Pondé N.F., Solinas C., de Azambuja E. Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(1):61–74. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1264876>.
- Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., Suman V.J., Geyer Jr C.E., Davidson N.E., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673–1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273–1283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383>.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640–647. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70080-4).
- De Azambuja E., Holmes A.P., Piccart-Gebhart M., Holmes E., Di Cosimo S., Swaby R.F. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1137–1146. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70320-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70320-1).
- Carey L.A., Berry D.A., Cirrincione C.T., Barry W.T., Pitcher B.N., Harris L.N., et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):542–548. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1268>.

10. Robidoux A., Tang G., Rastogi P., Geyer Jr C.E., Azar C.A., Atkins J.N. et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1183–1192. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70411-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70411-X).
11. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C. 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(1):25–32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9).
12. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791–800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).
13. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., 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(9):2278–2284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>.
14. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
15. Spring L.M., Fell G., Arfe A., Sharma C., Greenup R., Reynolds K.L. et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838–2848. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3492>.
16. Jackisch C., Cortazar P., Geyer Jr C.E., Gianni L., Gligorov J., Machackova Z. et al. Risk-based decision-making in the treatment of HER2-positive early breast cancer: Recommendations based on the current state of knowledge. *Cancer Treat Rev.* 2021;99:102229. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102229>.
17. Untch M., Fasching PA., Konecny G.E., Hasmüller S., Lebeau A., Kreienberg R. et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3351–3357. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4930>.
18. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Waldron-Lynch M. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021>.
19. Von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>.
20. Birrer M.J., Moore K.N., Betella I., Bates, R.C. Antibody-drug conjugate-based therapeutics: state of the science. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(6):538–549. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz035>.
21. Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J. et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732–742. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1).
22. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Smitt M. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689–699. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70178-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-0).
23. Mamounas E.P., Untch M., Mano M.S., Huang C.S., Geyer Jr C.E., von Minckwitz G. et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1005–1014. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.011>.
24. Hanusch C., Schneeweiss A., Loibl S., Untch M., Paepke S., Kümmel S. et al. Dual blockade with Afatinib and trastuzumab as Neoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane-anthracycline containing chemotherapy—DAFNE (GBG-70). *Clin Cancer Res.* 2015;21(13):2924–2931. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2774>.
25. Van Ramshorst M.S., van der Voort A., van Werkhoven E.D., Mandjes I.A., Kemper I., Dezentjé V.O. et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1630–1640. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9).
26. Жукова Л.Г., Смолин С.А. Постнеоадьювантная терапия-новый подход в лечении HER2-положительного рака молочной железы (результаты исследования KATHERINE). *Медицинский совет.* 2019;(19):44–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-44-49>.
27. Zhukova L.G., Smolin S.A. Postneoadjuvant therapy: a new approach to the treatment of HER2-positive breast cancer (KATHERINE study results). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-44-49>.
28. Denkert C., Lambertini C., Fasching P.A., Pogue-Geile K.L., Mano M.S., Untch M. 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):502–502. http://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.502.
29. Huang C.S., Yang Y., Kwong A., Chen S.C., Tseng L.M., Liu M.C. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab in Chinese patients with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy for HER2-positive breast cancer in the phase 3 KATHERINE study. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;187(3):759–768. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06166-y>.
30. Wedam S., Fashoyin-Aje L., Gao X., Bloomquist E., Tang S., Sridhara R. et al. FDA Approval Summary: Ado-trastuzumab emtansine for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(16):4180–4185. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3980>.
31. Schneeweiss A., Loibl S., Mamounas E.P., Minckwitz G.V., Mano M.S., Untch M. et al. Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2020;126(13):3132–3139. <https://doi.org/10.1002/cncr.32873>.

Информация об авторах:

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; lubennikova@yandex.ru

Вишневская Яна Владимировна, к.м.н., врач патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; yana_vishn@list.ru

Information about the authors:

Elena V. Lubennikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Chemotherapy department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lubennikova@yandex.ru

Yana V. Vishnevskaya, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, yana_vishn@list.ru