

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННЫХ И БЕЗАНТРАЦИКЛИНОВЫХ РЕЖИМОВ В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**Е. И. Коваленко, Я. А. Жуликов, М. В. Хорошилов, А. В. Петровский, Д. А. Денчик, И. К. Воротников, А. Р. Миннибаева, Е. В. Артамонова**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**Введение.** Эффективность адъювантной дозоуплотненной химиотерапии (dd) доказана в многочисленных клинических исследованиях и мета-анализе. Однако остается неясным, влияет ли уплотнение режима AC (доксорубин/циклофосфамид) на частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR) при HER2+ подтипе, поскольку эффективность режима ddAC-ТНР (доцетаксел/трастузумаб/пертузумаб) с двойной анти-HER2-блокадой в неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) не изучалась. Схемы лечения, содержащие антрациклины (А) — AC-ТНР и не содержащие А (ТСНР — доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб/пертузумаб) считаются равноэффективными, хотя на сегодняшний день полномасштабные прямые сравнительные исследования отсутствуют.

**Целью** исследования было оценить частоту достижения pCR при использовании НАХТ в режиме ddAC (один раз в две недели)-ТНР в сравнении с режимом ACq3w (один раз в три недели)-ТНР и режимом ТСНР при HER2+ раке молочной железы (РМЖ) II–III стадии.

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с HER2+ РМЖ II–III стадии, которые получали НАХТ в одном центре с января 2017 по ноябрь 2022 г.

**Статистическая гипотеза:** исследование состоит из двух этапов. Предполагается, что частота достижения pCR при использовании режима ddAC составит  $\geq 65\%$ , а ACq3w  $\leq 50\%$ . При односторонней ошибке I рода ( $\alpha$ ) = 0,05 и ошибке II рода ( $\beta$ ) = 0,2 в каждую группу следует включить по 170 пациентов. При отсутствии достоверных различий между ddAC и ACq3w группы могут быть объединены в одну когорту для проведения последующего сравнения с группой ТСНР. Предполагается, что схемы, содержащие А (H1 — pCR равно 55%), не уступают схеме, не содержащей А (H0 — pCR равно 55%). Запланирован дизайн non-inferiority, при дельте равной 15%, ошибке I рода ( $\alpha$ ) = 0,05 и ошибке II рода ( $\beta$ ) = 0,2, в каждую группу необходимо включить по 173 пациента. В данной статье представлены предварительные результаты исследования.

**Результаты.** Всего было включено 400 пациентов, из которых 138 получали 4ddAC-4ТНР, 102 — 4ACq3w-4ТНР, 160 — 6ТСНР. Большинство пациентов (77,5%) имели III стадию заболевания. Частота pCR во всей группе ddAC-ТНР составила 55,8%. После проведения псевдорандомизации в каждую группу, содержащую А, было включено по 102 пациента. Частота pCR составила 50% в группе ddAC против 48% в группе ACq3w ( $p = 0,67$ ). Подгрупповой анализ, включавший показатели T, N, возраст, статус ER, G, ki67, не выявил преимуществ режима ddAC ни в одной из подгрупп. Затем обе группы (дозоуплотненная и обычная), содержащие А, были объединены, и, после проведения псевдорандомизации, в группу А и в группу ТСНР было включено по 143 пациента. Частота pCR составила 53,8% в группе А против 60,1% в группе ТСНР ( $p = 0,34$ ). Анализ подгрупп не продемонстрировал преимуществ режима А.

**Заключение.** Предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют, что схемы, содержащие антрациклины и безантрациклиновая схема ТСНР эквивалентны с точки зрения достижения pCR. В случае выбора AC-ТНР в качестве НАХТ нет необходимости проводить дозоуплотненный режим лечения, поскольку это не повышает эффективность.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, HER2-позитивный, адъювантная химиотерапия, дозоуплотненный режим, эффективность, толерантность.

## EFFECTIVENESS OF DOSE-DENSE AND ANTHRACYCLINE-FREE REGIMENS IN NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR HER2-POSITIVE BREAST CANCER. PRELIMINARY RESULTS OF SINGLE-CENTER COHORT STUDY

**E. I. Kovalenko, Ya. A. Zhulikov, M. V. Khoroshilov, A. V. Petrovskiy, D. A. Denchik, I. K. Vorotnikov, A. R. Minnibaeva, E. V. Artamonova**

Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Introduction.** Effectiveness of adjuvant dose-dense (dd) chemotherapy has been proven in numerous clinical trials and meta-analysis. However, it remains unclear whether densification of AC (doxorubicin/cyclophosphamide) regimen affects the rate of achieving pathological complete response (pCR) in the HER2+ subtype, since the effectiveness of ddAC-THP (docetaxel/trastuzumab/pertuzumab) regimen with dual anti-HER2 blockade in neoadjuvant chemotherapy (NACT) has not been studied. Treatment regimens containing anthracyclines (A) – AC-THP and non-anthracycline containing (non-A) (TCHP – docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab) are considered to be equally effective, although to date there are no full-scale direct comparative studies.

**Objective of the study** was to estimate the rate of achieving pathological complete response (pCR) using neoadjuvant chemotherapy (NACT) with ddAC (once every 2 weeks) – THP regimen compared to ACq3w (once every 3 weeks) – THP and to TCHP regimens in HER2+ stage II-III breast cancer.

**Materials and Methods.** The study comprised patients with HER2+ stage II-III breast cancer, who had received neoadjuvant chemotherapy (NACT) in the same center for the period from January 2017 to November 2022. Statistical hypothesis: the study consists of two stages. The rate of achieving pathological complete response (pCR) using ddAc regimen is assumed to be  $\geq 65\%$ , and using ACq3w  $\leq 50\%$ . With a one-tailed type I error ( $\alpha$ ) = 0.05 and type II error ( $\beta$ ) = 0.2, 170 patients should be included in each group. In the absence of significant differences between ddAC and ACq3w, the groups can be combined into a single cohort for subsequent comparison with TCHP group. It is assumed that regimens containing A ( $H1$  – pCR is equal to 55%) are not inferior to non-A containing regimen ( $H0$  – pCR is equal to 55%). A non-inferiority design is planned, with a delta ( $\delta$ ) of 15%, type I error ( $\alpha$ ) = 0.05 and type II error ( $\beta$ ) = 0.2, 173 patients should be included in each group. This article presents preliminary results of the study.

**Results.** A total of 400 patients were included, of whom 138 received 4ddAC-4THP, 102 – 4ACq3w-4THP, 160 – 6TCHP. The majority of patients (77,5%) had stage III cancer. The pCR rate in the entire ddAC-THP group was 55,8%. After pseudorandomization 102 patients were included in each group of regimen containing A. The rate of pCR was 50% in the ddAC group versus 48% in the ACq3w group ( $p = 0,67$ ). Subgroup analysis, that included T, N, age, ER status, G, ki67 indicators didn't reveal any advantages of ddAC regimen in any of the subgroups. Then both groups (dose-dense and conventional) of regimen containing A, were combined, and after pseudorandomization 143 patients were included in group A and the TCHP group. The pCR rate was 53,8% in group of regimen containing A versus 60,1% in the TCHP group ( $p = 0,34$ ). Subgroup analysis didn't reveal any advantages of regimen containing A.

**Conclusion.** Preliminary results of our study certify that anthracycline-containing and anthracycline-free TCHP regimens are equivalent in terms of achieving pathological complete response (pCR). If AC-THP is chosen as neoadjuvant chemotherapy (NACT), there is no need to administer a dose-dense treatment regimen, since this does not increase efficiency.

**Keywords:** breast cancer, HER2-positive, adjuvant chemotherapy, dose-dense regimen, effectiveness, tolerance

На долю HER2-позитивного рака молочной железы (HER2+ РМЖ), ассоциированного с гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста HER-2/neu или амплификацией гена HER2/neu, приходится около 15–25% всех случаев [1]. С 2017 г., после практически единодушного голосования экспертов на конференции в Сан-Галлене, стандартным подходом при HER2+ РМЖ, начиная со II стадии, является неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) [2]. При местнораспространенном первично-неопера-

бельном РМЖ НАХТ прежде всего способствует переводу опухоли в операбельное состояние. При первично операбельном — позволяет уменьшить объем оперативного вмешательства, а также персонализировать постнеoadъювантную адъювантную терапию. В обоих клинических ситуациях тактика постнеoadъювантной лекарственной терапии базируется на морфологической оценке эффекта НАХТ. Полный патоморфологический ответ на НАХТ (pCR) является суррогатным маркером для прогнозирования

отдаленных результатов лечения, таких как безрецидивная выживаемость (БРВ), бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ), а его прогностическая ценность является наибольшей при агрессивных подтипах РМЖ, в том числе HER2-позитивном, что было продемонстрировано в двух крупных мета-анализах с включением, соответственно, 12 и 49 исследований [3, 4]. Кроме pCR, класс RCB (Residual Cancer Burden) также является независимым прогностическим фактором при всех подтипах РМЖ, в том числе при HER2+. Влияние индекса RCB на БСВ отражено в крупном мета-анализе [5]. Так, пятилетняя БСВ при RCB 0 и I при люминальном (ЭР+) HER2+ подтипе составляет 94 % (95 % ДИ 91–97 %) и 91 % (95 % ДИ 85–96 %), а при нелюминальном (ЭР-) HER2+ — 94 % (95 % ДИ 91–97 %) и 85 % (95 % ДИ 76–96 %). При RCB II–III эти показатели составляют соответственно 76 % (95 % ДИ 70–82 %) и 54 % (95 % ДИ 40–71 %) при ЭР+HER2+ и 63 % (95 % ДИ 52–75 %) и 60 % (95 % ДИ 42–86 %) при ЭР- HER2+ подтипе [5].

В схемы неоадьювантной терапии HER2+ РМЖ II–III стадии в обязательном порядке должна включаться анти-HER2-блокада. В исследовании Noah добавление трастузумаба к ХТ позволило увеличить частоту полного ответа с 19 до 38 %, что транслировалось в увеличение трехлетней БСВ с 56 до 71 %, а пятилетней — с 43 до 58 % (ОР 0,64,  $p = 0,016$ ) [6]. В исследованиях по изучению эффективности двойной анти-HER2 блокады — комбинации пертузумаба и трастузумаба с ХТ отмечено дальнейшее увеличение частоты полного ответа. В исследовании NeoSphere добавление пертузумаба к комбинации доцетаксела и трастузумаба увеличило частоту ответов почти в 2 раза — с 21,5 до 39 %, пятилетнюю БРВ — с 81 до 84 % [7]. В исследовании TRYRNAENA двойная анти-HER2 блокада позволила достичь полного патоморфоза в 63,6 % (в группе, получавшей шесть курсов Пертузумаб + Трастузумаб + Доцетаксел + Карбоплатин), 54,7 % (три курса FEC, далее три курса Пертузумаб + Трастузумаб + Доцетаксел) и 56,2 % (три курса FEC + Пертузумаб + Трастузумаб, далее три курса Пертузумаб + Трастузумаб + Доцетаксел) [8].

В настоящее время стандартом НАХТ является либо назначение антрациклинов с последующим таксановым этапом в комбинации с двойной анти-HER2-блокадой, либо безантрациклиновый режим ТСНР (Доцетаксел/Карбоплатин/Трастузумаб/Пертузумаб). Режимы считаются эквивалентными, хотя прямых сравнительных исследований на сегодняшний момент нет. Исследование TRYRNAENA, включившее всего 125 пациенток II–III стадии и в основном сфокусированное на оценке кардиальной безопасности двойной анти-HER2 блокады, показало, что частота pCR и отдаленные результаты (БРВ) сопоставимы на режимах ТСНР и 3FEC-3ТНР, хотя и не обладало мощностью для их прямого сравнения [8, 9].

Одним из вариантов выбора неоадьювантной терапии, особенно при прогностически неблагоприятных подтипах, являются дозоуплотненные режимы ХТ, которые сравнивались со стандартными схемами в целом ряде рандомизированных исследований III фазы [10–16]. Крупный мета-анализ, включивший 37 298 пациенток из 26 исследований по адьювантной химиотерапии (ХТ), показал, что назначение дозоуплотненных антрациклин-содержащих режимов (каждые две недели с поддержкой granulocytarным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ)) по сравнению со стандартным режимом (каждые три недели) достоверно улучшает безрецидивную и опухоль-специфическую выживаемость вне зависимости от экспрессии ЭР и является безопасным, так как не влияет на смертность от других причин [17]. Тем не менее в настоящее время остается неясным, влияет ли интенсификация современных антрациклин-таксан-содержащих режимов неоадьювантной терапии на частоту полных патоморфологических регрессий при различных подтипах РМЖ, в том числе HER2-позитивном при условии применения двойной анти-HER2-блокады. В значительной части исследований по НАХТ, в том числе вошедших в мета-анализ, сравнивались устаревшие режимы ХТ, а эффективность оценивалась на всю группу без выделения отдельных подтипов РМЖ; современных исследований, посвященных этому вопросу, на сегодняшний момент нет [18].

**Целью** нашего ретроспективного наблюдательного исследования явилась оценка эффективности антрациклин-содержащих дозоуплотненных режимов НАХТ в сравнении со стандартными и антрациклиновыми режимами с безантрациклиновым (ТСНР) при HER2-положительном РМЖ II–III стадии.

## Материалы и методы

### Пациенты

В анализ включались пациентки с HER2+ РМЖ IIА–IIIС стадии, получившие НАХТ в отделении химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России с января 2017 по ноябрь 2022 г. Все включенные пациенты имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, подтвержденный HER-положительный статус по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) или FISH-реакции (Fluorescence in situ hybridization), удовлетворительную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), состояние по ECOG 0–1.

### Процедуры

У всех пациенток был гистологически подтвержденный с помощью core-биопсии первичной опухоли/регионарных лимфоузлов диагноз — инвазивный рак молочной железы. Положительная экспрессия HER2 определялась по данным ИГХ как 3+ или 2+ при наличии амплификации гена HER2 по данным FISH. Всем пациентам выполняли маммографию и УЗИ регионарных лимфоузлов (+/– МРТ молочных желез по показаниям) исходно, после завершения одного блока НАХТ (или трех курсов ТСНР) и перед хирургическим лечением. При подозрении на метастатическое поражение регионарных лимфоузлов до начала лечения выполняли тонкоигольную пункцию с целью верификации, при планировании органосохранной операции проводили установку рентген-контрастной метки в опухоль. До начала лечения и после четырех курсов НАХТ всем больным выполняли ЭКГ, ЭхоКГ.

Антрациклин-содержащая НАХТ включала четыре курса АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> + ци-

клофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) в традиционном режиме — 1 раз в три недели (АСq3w) или в дозоуплотненном — 1 раз в две недели с профилактическим введением Г-КСФ (ddAC), далее четыре курса Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> раз в три недели + двойная блокада — Трастузумаб+Пертузумаб (ТНР). Безантрациклиновый режим ТСНР включал шесть курсов доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + карборплатина АУС6 + двойная блокада (Трастузумаб + Пертузумаб).

Хирургическое лечение выполнялось не позднее шести недель от завершения химиотерапии. Выбор объема операции основывался на стадии заболевания, клиническом эффекте НАХТ и предпочтениях пациентки.

Эффективность НАХТ оценивалась при послеоперационном гистологическом исследовании по частоте pCR и по системе RCB. Также оценивали такой показатель, как axillary clearance — элиминация метастазов из исходно пораженных регионарных лимфатических узлов, что является фактором благоприятного прогноза и может потенциально де-эскалировать объем операции [19].

Адьювантная лучевая терапия назначалась согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России. Всем пациенткам назначалась постнеоадьювантная анти-HER2-терапия в зависимости от морфологического ответа (Трастузумаб до года при RCB 0–I, Трастузумаб-эмтазин при RCB II–III), при наличии положительных ЭР назначалась гормонотерапия сроком на пять лет.

### Статистическая гипотеза

Исследование имеет двухэтапный дизайн. Предполагается, что частота pCR при ddAC составит  $\geq 65\%$ , а при АСq3w  $\leq 50\%$ . При односторонней ошибке I типа ( $\alpha$ ) = 0,05 и ошибке II типа ( $\beta$ ) = 0,2 в каждую группу следует включить по 170 пациентов. При отсутствии существенных различий между ddAC и 4АСq3w группы можно объединить в одну когорту и сравнить с группой ТСНР. Предполагается, что схемы, содержащие антрациклины (H1 — pCR 55%), не уступают схемам без антрациклинов (H0 — pCR 55%). Планируется дизайн non-inferiority с дельтой 15%, ошибкой I типа



Рис. 1. Схема исследования

( $\alpha$ ) = 0,05 и ошибкой II типа ( $\beta$ ) = 0,2, в каждую группу следует включить 173 человека.

В данной работе представлены предварительные результаты нашего исследования.

### Результаты

В исследование включены 400 пациенток, из которых 138 получили четыре курса ddAC, далее четыре TNP, 102 — четыре ACq3w, далее четыре курса TNP, 160 пациенток получили шесть курсов TCHP (рис. 1).

Для уравнивания дисбаланса в исходных клинико-морфологических характеристиках между группами применялся метод псевдорандомизации (Matching-adjusted indirect comparison, MAIC). После проведения псевдорандомизации по возрасту, стадии заболевания, поражению регионарных лимфоузлов, подтипу (люминальный/нелюминальный) в финальный анализ включены по 102 пациентки в каждую антрациклин-содержащую группу (ddAC и ACq3w). Далее обе антрациклин-содержащие группы были объединены в одну и после псевдорандомизации по 143 пациентки были включены в подгруппы антрациклин-содержащей НАХТ и безантрациклинового режима TCHP.

В группе из 138 пациенток, получивших ddAC, средний возраст составил 46,4 года (мин. — 24, макс. — 74 года), у большинства (77,5 %) имела III стадия заболевания, местнораспространенный первично-неоперабельный процесс (ШВ–ШС) выявлен у 96 (69,6 %), поражение лимфоузлов уровня N3 — у 39 (28,3 %). На долю люминального HER2-пози-

тивного подтипа пришлось 55,1 % ( $N = 76$ ), нелюминального — 44,9 % ( $N = 62$ ) (табл. 1).

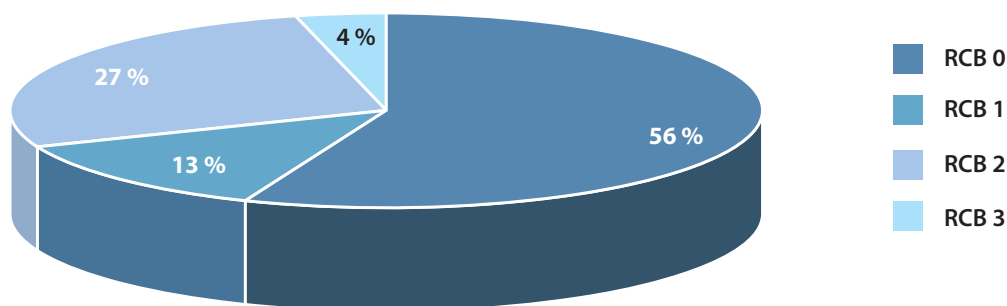
Частота полных морфологических регрессий (pCR = RCB 0) во всей группе составила 55,8 % (77/138), при местнораспространенном РМЖ (ШВ–ШС) — 45,2 %, при операбельном (IIA–IIIA) — 62,5 % (рис. 2). При люминальном HER2+ подтипе частота полных морфологических регрессий была ниже, чем при нелюминальном, — 45,2 % против 64,5 %.

Следующим этапом проведено сравнение эффективности дозоуплотненных и стандартных режимов НАХТ. Сбалансированные характеристики пациентов после псевдорандомизации представлены в табл. 2.

Таблица 1

### Характеристика пациентов, получивших режим ddAC-TNP

Характеристика	ACq2w ( $N = 138$ )
Возраст, среднее (мин/макс)	46,4 (26–70)
Стадия, N (%)	
I	31 (25,5)
II	107 (77,5)
N+, N (%)	
N1	115 (83,3)
N2	49 (35,5)
N3	27 (19,6)
N3	39 (28,3)
Распространенность, N (%)	
Операбельный	42 (30,4)
Местнораспространенный	96 (69,6)
Гистология, N (%)	
НСТ	134 (97,1)
Другие (дольковый, папиллярный)	4 (2,9)
Подтип, N (%)	
Люминальный	62 (44,9)
Нелюминальный	76 (55,1)



**Рис. 2.** Распределение морфологического ответа по системе RCB во всей когорте пациентов, получивших режим ACq2w-THP

В группе ddAC все пациентки достигли операбельности, в группе ACq3w — у двух (2 %) операбельность не достигнута. Частота pCR в группе ddAC составила 50 % (50/102) против 48 % (49/102) в группе ACq3w ( $p = 0,67$ ) (рис. 3). Axillary clearance достигнут в 76,3 % (61/80) в группе ddAC и в 78,5 % (62/79) в группе ACq3w ( $p = 0,71$ ). Подгрупповой анализ, включающий стадию T, N, возраст, статус ЭР, G, ki67, не выявил преимуществ дозоуплотненных режимов, тенденция к увеличению pCR при N2–N3 тмечалась в группе ddAC (рис. 4).

С учетом отсутствия преимущества режима ddAC над стандартным антрациклин-содержа-

щие группы были объединены и после проведения псевдорандомизации в группу антрациклинов и ТСНР были включены по 143 пациентки (рис. 1, табл. 3).

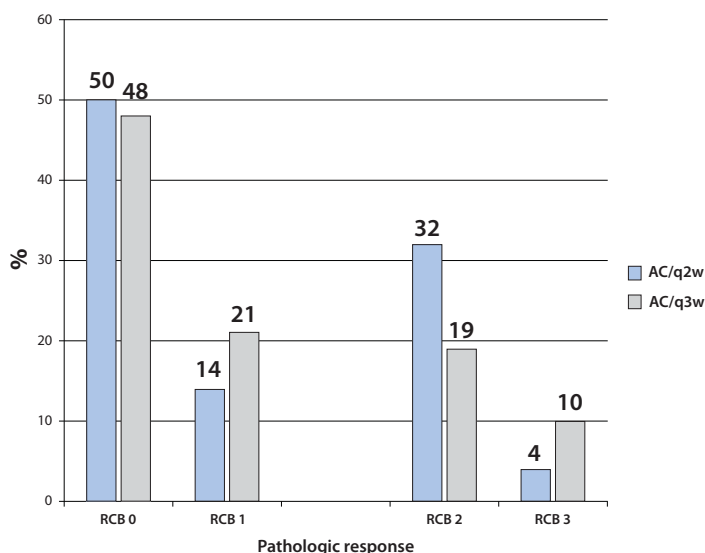
В обеих группах по одной пациентке (0,7 %) не достигли операбельности. Частота pCR была численно выше при применении режима ТСНР — 60,1 % (86/143) против 53,8 % (77/143), однако различия статистически недостоверны ( $p = 0,34$ ) (рис. 5).

Различий в частоте axillary clearance также не выявлено (77,5 % против 77,3 %,  $p = 0,87$ ). Таким образом, эффективность антрациклин-овых режимов и ТСНР была сопоставимой. При

Таблица 2

**Сбалансированные характеристики пациентов, получивших режимы ACw2w/ACq3w-THP**

Характеристика	ACq2w, N = 102	ACq3w, N = 102	p
Возраст, среднее (мин/макс)	47,7 (26–70)	48,4 (24–74)	0,887
Стадия, N (%)			
II	31 (30,4)	39 (38,2)	0,3
III	71 (69,6)	63 (61,8)	
N+, N (%)	80 (83,3)	79 (77,5)	0,477
N1	35 (34,3)	40 (39,2)	
N2	16 (15,7)	20 (19,6)	
N3	29 (28,4)	19 (18,6)	
Распространенность, N (%)			
Операбельный	40 (39,2)	44 (43,1)	0,67
Местнораспространенный	62 (60,8)	58 (56,8)	
Гистология, N (%)			
НСТ	100 (98,0)	100 (98,0)	
Другие (дольковый, папиллярный)	2 (2)	2 (2)	
Подтип, N (%)			
Люминальный	40 (39,2)	47 (46,1)	0,396
Нелюминальный	62 (60,8)	55 (53,9)	
Grade, N (%)			
2	68 (66,7)	63 (61,8)	0,559
3	34 (33,3)	39 (38,2)	



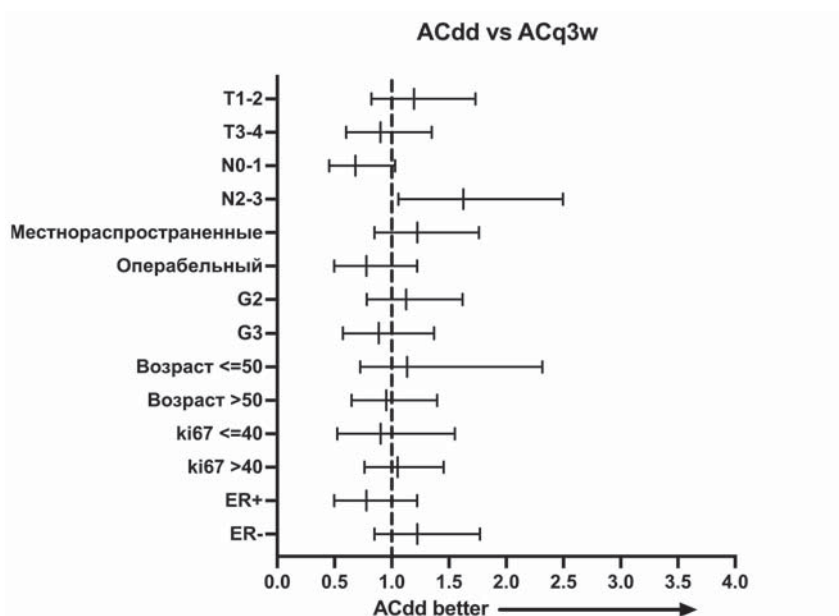
**Рис. 3.** Распределение морфологического ответа по системе RCB в когортах пациентов, получивших режим ACq2w-THP и ACq3w-THP

проведении подгруппового анализа категории пациентов, имеющей преимущество от антрациклинов, выявлено не было (рис. 6).

### Обсуждение

Согласно современным представлениям, в схемы НАХТ HER2+ РМЖ в обязательном порядке входит двойная анти-HER2-блокада: она применяется либо после антрациклинового этапа совместно с таксаном (четыре курса), либо в составе шести курсов безантрациклинового режима ТСНР. В настоящее время оста-

ется неясным, нуждается ли антрациклиновый этап в интенсификации в условиях применения двойной блокады и можно ли без ущерба для эффективности отказаться от антрациклинов при проведении НАХТ. В нашем исследовании методом псевдорандомизации впервые проведено ретроспективное сравнение когорт дозуплотненных и стандартных антрациклин-содержащих схем НАХТ HER2+ РМЖ, а также последующее сопоставление эффективности антрациклиновых режимов и безантрациклинового режима ТСНР.



**Рис. 4.** Подгрупповой анализ для пациентов, получивших режим ACq2w-THP и ACq3w-THP

Сбалансированные характеристики пациентов, получивших режимы АС-ТНР и ТСНР

Характеристика	АС-ТНР, N = 143	ТСНР, N = 143	p
Возраст, среднее	48,6 (24–68)	47,9 (27–76)	0,23
Стадия, N (%)			
II	68 (47,6)	72 (50,4)	0,723
III	75 (52,4)	71 (44,4)	
N+, N (%)			
N1	101 (70,6)	89 (62,2)	1,00
N2	55 (38,5)	44 (27,5)	
N3	30 (21)	20 (14)	
N3	16 (11,2)	25 (17,5)	
Распространенность, N (%)			
Операбельный	75 (52,4)	77 (53,8)	0,9
Местнораспространенный	68 (47,6)	66 (41,3)	
Гистология, N (%)			
НСТ	140 (97,9)	138 (96,5)	0,635
Другие (дольковый, папиллярный)	3 (2,1)	5 (3,5)	
Подтип, N (%)			
Люминальный	76 (53,1)	81 (56,6)	0,635
Нелюминальный	67 (46,9)	62 (38,8)	
Grade, N (%)			
2	89 (62,2)	89 (62,2)	1,00
3	54 (37,8)	54 (37,8)	

Частота полных морфологических регрессий при проведении четырех курсов дозоуплотненной НАХТ по схеме АС и далее четырех курсов доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба составила 55,8 %, что в целом соответствует результатам, полученным в других исследованиях при применении стандартного антрациклинового этапа, — 54,7–67 % [8, 9, 20, 21]. Ранее мы сообщали первые результаты соб-

ственного исследования по применению режима ddАС–ТНР на относительно небольшом клиническом материале (N = 86) — частота pCR составила 54,7 %, что также существенно не отличалось от стандартных режимов в других исследованиях. Тогда впервые было высказано предположение, что, возможно, при данном подтипе РМЖ нет необходимости в проведении дозоуплотненной НАХТ [22]. В данной работе

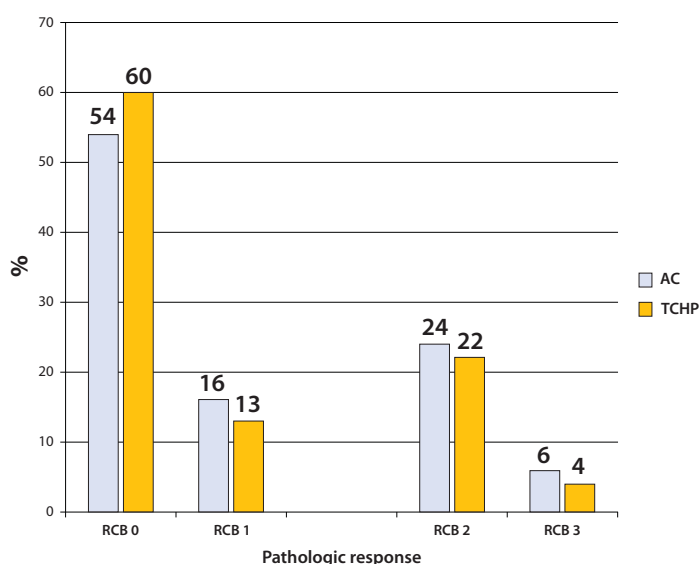


Рис. 5. Распределение морфологического ответа по системе RCB в когортах пациентов, получивших режим АС-ТНР и ТСНР



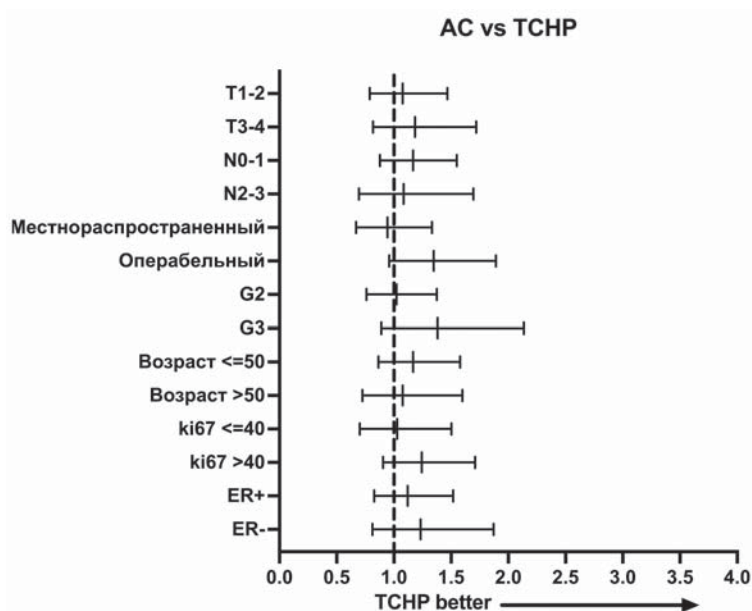


Рис. 6. Подгрупповой анализ для пациентов, получивших режим АС-ТНР и ТСНР

при сопоставлении результатов НАХТ в группах с дозоуплотненным и стандартным антрациклиновым этапами различий ни в частоте pCR, ни в axillary clearance получено не было ни во всей популяции, ни в отдельных подгруппах. Таким образом, в условиях применения двойной анти-HER2-блокады антрациклиновый этап не нуждается в эскалации. Полученные сопоставимые результаты позволили объединить обе антрациклиновые группы в одну и, после проведения псевдорандомизации, провести сравнительный анализ с режимом ТСНР. Режим ТСНР (шесть курсов) не уступал антрациклин-таксан-содержащему режиму (восемь курсов) ни по частоте полных регрессий, ни по axillary clearance во всей популяции, ни в отдельных подгруппах, в том числе при люминальном подтипе. Таким образом, подтверждена эквивалентность антрациклин-содержащей и безантрациклиновой НАХТ. Полученные данные позволяют с уверенностью говорить о том, что

можно избежать применения антрациклинов при HER2+ РМЖ.

Ограничением данного исследования является его ретроспективный характер, однако включение в анализ всех пациентов, начавших/получивших НАХТ в одном центре за указанный период времени, применение метода псевдорандомизации позволяют нивелировать возможные bias. Исследование продолжается до достижения заявленного объема выборки.

### Вывод

Наши предварительные результаты свидетельствуют, что схемы, содержащие антрациклины, и ТСНР эквивалентны с точки зрения достижения pCR. В случае выбора режима АС-ТНР для НАХТ нет необходимости в интенсификации антрациклинового этапа и проведении его в дозоуплотненном режиме, поскольку это не повышает эффективность лечения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Wolff A. C., Hammond M. E.H., Allison K. H. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist clinical practice guideline update. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:1364–1382.
2. Curigliano G., Burnstein H., Weiner E. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Annals of Oncology, Volume 28, Issue 8, 1 August 2017, Pages 1700–1712.

3. Cortazar P, Zhang L, Untch M. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CT-NeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164–72.
4. Spring L., et al. AASR Annual Meeting 2016, abstr.1439.
5. Yau C., Osdoit M., van der Noordaa M., Shad S., et al. I-SPY 2 Trial Consortium; Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):149–160. doi: 10.1016/S1470–2045(21)00589–1.
6. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377–84.
7. Gianni L., Pienkowski T., Im Y. H., 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 Jan;13(1):25–32.
8. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. 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; 24:2278–2284.
9. 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 Jan;89:27–35
10. Swain S. M. et al. / NSABP B-38: Definitive analysis of a randomized adjuvant trial comparing dose-dense (DD) AC→paclitaxel (P) plus gemcitabine (G) with DD AC→P and with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in women with operable, node-positive breast cancer. ASCO 2012, abstr. LBA1000.
11. Citron M. L., Berry D. A., Cirincione C., et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741 Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21 (8): 1431–1439.
12. Citron M. L., Berry D. A., Cirincione C., et al. Dose-dense (DD) AC followed by paclitaxel is associated with moderate, frequent anemia compared to sequential (S) and/or less DD treatment: update by CALGB on Breast Cancer Intergroup Trial C9741 with ECOG, SWOG, & NCCTG. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16): Abstr. 620, 33s.
13. Kummel S., Krockner J., Kohls A. et al. Randomised trial: survival benefit of adjuvant dose-dense chemotherapy for node-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 2006; 94 (9): 1237–44.
14. Moebus V., Jackisch Ch., Lueck H.-J. et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *JCO* 2010, V 28 (17): 2874–2880.
15. Hudis C., Citron M., Berry D., et al. Five year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. *Breast Cancer Res and Treat* 2005; 94 (Suppl 1): Abstr. 41.
16. Bonilla L., Ben-Aharon I., Vidal L. et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102 (24): 1845–1854.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the Dose Intensity of Chemotherapy by More Frequent Administration or Sequential Scheduling: A Patient-Level Meta-Analysis of 37,298 Women With Early Breast Cancer in 26 Randomised Trials. *Lancet*. 2019 Apr 6;393(10179):1440–1452.
18. Reinisch M., Ataseven B., Kummel S. Neoadjuvant Dose-Dense and Dose-Intensified Chemotherapy in Breast Cancer — Review of the Literature. *Breast Care (Basel)*. 2016 Feb;11(1):13–20.
19. Mougalian S. S., Hernandez M., Lei X., et al. Ten-Year Outcomes of Patients With Breast Cancer With Cytologically Confirmed Axillary Lymph Node Metastases and Pathologic Complete Response After Primary Systemic Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2016 Apr; 2(4):508–16. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4935.
20. van Ramshorst M. S., van der Voort A., van Werkhoven E. D., et al. Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). 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 Dec;19(12):1630–1640
21. Berg T., Jensen M. B., Jakobsen E. H., Al-Rawi S., Kenholm J., Andersson M. Neoadjuvant chemotherapy and HER2 dual blockade including biosimilar trastuzumab (SB3) for HER2-positive early breast cancer: Population based real world data from the Danish Breast Cancer Group (DBCG). *Breast*. 2020 Dec;54:242–247.
22. Неoadъювантная химиотерапия HER2-позитивного рака молочной железы с применением дозоуплотненных режимов и двойной анти-нек2-блокады пертузумабом и трастузумабом (предварительные результаты) / Е. И. Коваленко, Е. В. Аргамонова, Я. А. Жуликов, М. В. Хорошилов // Медицинский алфавит. — 2021. — № 31. — С. 38–44.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

*Коваленко Елена Игоревна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: eikovalenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>

*Kovalenko Elena I.*, M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of the Department of Chemotherapy № 1 of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, 115478, Kashirskoye highway, 24. <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>, eikovalenko@mail.ru

*Жуликов Ярослав Андреевич*, врач отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24. <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>

*Zhulikov Yaroslav A.*, M. D., Physician of the Department of Chemotherapy № 1 of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, 115478, Kashirskoye highway, 24. <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>

*Хорошилов Максим Викторович*, врач отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24. <https://orcid.org/0000-0002-3770-5173>

*Khoroshilov Maxim V.*, M. D., Physician of the Department of Chemotherapy № 1 of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, 115478, Kashirskoye highway, 24. <https://orcid.org/0000-0002-3770-5173>

*Петровский Александр Валерьевич*, кандидат медицинских наук, заместитель директора по образовательной деятельности, заведующий хирургическим отделением № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, доцент кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, врач-онколог, врач-хирург. <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>

*Petrovskiy Alexander V.*, M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Deputy Director of Educational Programs, Chief of Surgical Department № 15 (of combination treatment for breast tumors) of Scientific Research Institute of Clinical Oncology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, 115478, Kashirskoye highway, 24, Associate Professor of the Department of Oncology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Oncologist, Surgeon. <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>

*Денчик Данила Александрович*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник хирургического отделения № 15 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24. <https://orcid.org/0000-0003-2572-2547>

*Denchik Danila A.*, M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Research Associate of Surgical Department № 15 of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, 115478, Kashirskoye highway, 24. <https://orcid.org/0000-0003-2572-2547>

*Воротников Игорь Константинович*, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 15 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24. <https://orcid.org/0000-0001-6699-0738>

*Vorotnikov Igor K.*, M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Leading Research Associate of Surgical Department № 15 of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, 115478, Kashirskoye highway, 24. <https://orcid.org/0000-0001-6699-0738>

*Миннибаева Аделя Руслановна*, аспирант отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24. ORCID: 0009-0008-3876-4117

*Minnibaeva Adel R.*, Post-Graduate Student of the Department of Chemotherapy № 1 of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, 115478, Kashirskoye highway, 24. ORCID: 0009-0008-3876-4117

*Артамонова Елена Владимировна*, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского». <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

*Artamonova Elena V.*, M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief of Department of Chemotherapy № 1 of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, 115478, Kashirskoye highway, 24; Professor of the Department of Oncology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovskiy”; <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>