

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПОЛНЫЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ HER2+ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

PROGNOSTIC CRITERIA DETERMINING A COMPLETE PATHOMORPHOLOGICAL RESPONSE DURING NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY OF HER2+ BREAST CANCER»

I. Krivokhizhin
A. Parsadanyan

Summary. *Background:* neoadjuvant systemic therapy plays a key role in the combined treatment of HER2-positive breast cancer (BC). In this regard, it is of particular importance to identify prognostic factors that make it possible to assess the effectiveness of treatment, as well as to determine the optimal criteria for assessing the tumor response.

Aim: the purpose of the current study was to analyze and determine the most significant prognostic criteria for achieving pathological complete response (pCR) during preoperative HER2+ breast cancer therapy. The morphological response was assessed using the RCB (Residual Cancer Burden) system, and additional characteristics of the residual tumor were studied.

Materials and methods: a randomized retrospective study of 175 breast cancer patients with HER2 positive subtypes of stage II and III receiving neoadjuvant systemic therapy was conducted. The treatment took place on the basis of the Surgut District Clinical Hospital in a day hospital for surgical treatment and antitumor drug therapy from 2019–2023. Statistical data processing was performed using the SPSS statistics software version 27.0.1.

Results: as a result of the data obtained, we found out that the frequency of achieving pCR in T1 (77.8 %), T2 (51.5 %), T3 (31.3 %). No statistically significant results were achieved depending on regional metastasis (cN) and the frequency of achieving a complete response to treatment ($p=0.11$). At stage IIA, the incidence of pCR reached 59.2 %, stage IIB — 52.9 %, and at stage IIIA — 35.7 % ($p=0.041$). In comparison of luminal and non-luminal tumors, statistical significance was obtained for pCR ($p<0.001$). In luminal HER2+ patients, the incidence of complete therapeutic pathomorphosis was lower (32.5 %) compared to non-luminal ones (64.1 %). We also obtained the statistical significance of the frequency of pCR depending on the level of Ki-67 ($p=0.032$). With a Ki value of 67, 45 % or more is expected to achieve a pCR.

Conclusions: the results of the study demonstrate that an integrated approach makes it possible to identify prognostic groups of patients based on clinical and morphological factors and optimize the choice of adjuvant therapy tactics on an individual basis.

Keywords: HER2+ breast cancer, prognostic criteria, RCB, Ki-67, pathological complete response, targeted therapy.

Krivokhizhin Игорь Викторович

Аспирант, БУ ВО ХМАО-Югры

«Сургутский государственный университет»;

Врач-онколог БУ «Сургутская окружная

клиническая больница»

KrivokhizhinIV@surgutokb.ru

Парсаданян Арамат Микичович

доктор медицинских наук, профессор БУ ВО ХМАО-Югры

«Сургутский государственный университет»;

врач-онколог БУ «Сургутская окружная

клиническая больница»

parsadanyanam@surgutokb.ru

Аннотация. Введение: неоадьювантная системная терапия играет ключевую роль в комбинированном лечении HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ). В этой связи особую значимость приобретает выявление прогностических факторов, позволяющих оценить эффективность лечения, а также определение оптимальных критериев оценки ответа опухоли.

Цель: целью текущего исследования было проанализировать и определить наиболее значимые прогностические критерии достижения полной патоморфологической регрессии (пПР) при проведении предоперационной терапии HER2+ рака молочной железы. Оценка морфологического ответа проводилась с использованием системы RCB (Residual Cancer Burden), а также изучались дополнительные характеристики остаточной опухоли.

Материалы и методы: проведено рандомизированное ретроспективное исследование 175 пациентов раком молочной железы с HER2 положительный подтипов II и III стадии, получающих неоадьювантную системную терапию. Лечение проходило на базе Сургутской окружной клинической больницы в условиях дневного стационара хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии с 2019–2023 годы. Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы SPSS statistics версии 27.0.1.

Результаты исследования: в результате полученных данных, мы выяснили, что частота достижения пПР при T1 (77,8 %), при T2 (51,5 %), T3 (31,3 %). Зависимости от регионарного метастазирования (cN) и частоты достижения полного ответа на лечение статистически значимых результатов не достигнуто ($p=0,11$). При IIA стадии частота пПР достигала 59,2 %, IIB стадии — 52,9 %, при IIIA стадии заболевания 35,7 % ($p=0,041$). В сравнении люминальных и нелюминальных опухолей в отношении пПР была получена статистическая значимость ($p<0,001$). При люминальных HER2+ частота полного лечебного патоморфоза была ниже (32,5 %) относительно нелюминальных — 64,1 %. Также, нами была получена статистическая значимость частоты пПР в зависимости от уровня Ki-67 ($p=0,032$). При значении Ki-67 45 % и более ожидается достижение пПР.

Выходы: результаты исследования демонстрируют, что комплексный подход позволяет выделить, исходя из клинических и морфологических факторов, прогностические группы пациентов и оптимизировать выбор тактики адьювантной терапии в индивидуальном порядке.

Ключевые слова: HER2+ рак молочной железы, прогностические критерии, RCB, Ki-67, полный патоморфологический регресс, таргетная терапия.

Введение

Рак молочных желез остается, на сегодняшний день, самым часто диагностируемым онкологическим заболеванием у женского населения в мире: по международным данным, на его долю приходится 11,7 % всех новых случаев рака — это 2,3 миллиона диагнозов ежегодно [1]. HER2-позитивный подтип, составляющий 15–20 % случаев, демонстрирует улучшение прогноза: внедрение таргетной терапии снизило смертность на 30–40 % за последние 20 лет [2,3]. Подтверждению тому, что использование таргетных агентов, а именно двойной блокады достоверно увеличивало частоту полного патоморфологического ответа, было продемонстрировано в исследовании NeoSphere. Комбинация ТНР (трастузумаб+пертузумаб+доцетаксел) обеспечила пПР 45,8 % против 29 % в группе без пертузумаба (ТН) — абсолютный прирост +16,8 %. При этом, наблюдается максимальная эффективность в агрессивных подтипах: наивысший пПР (63,2 %) достигнут у ER/PR-отрицательных опухолей при комбинации ТНР. ER/PR-положительные опухоли хуже отвечали на терапию. Анализ подгрупп по уровню Ki67 (маркер пролиферативной активности опухоли) выявил важные закономерности в ответе на терапию. Наибольший пПР (54,1 %) достигнут в группе ТНР при высоком Ki67 — почти в 2 раза выше, чем при низком Ki67. Даже без химиотерапии (группа НР) высокий Ki67 ассоциировался с лучшим ответом (23,1 % vs 8,3 %) [4,5]. В исследовании TRYPHAENA (Schneeweiss et al., 2013) анализ пПР (патологическая полная ремиссия) по рецепторному статусу (ER/PR) выявил существенные различия в ответе на терапию. Максимальная эффективность при ER/PR-отрицательном статусе: пПР (73,1 %) достигнут в группе FEC → ТНР (антрациклины + двойная HER2-блокада). Даже в безантрациклиновой группе ТСНР пПР составил 68,4 %. Что нельзя сказать о ER/PR-отрицательном статусе, пПР не превышал 50 % независимо от режима [6].

Целью нашего исследования было определить наиболее значимые прогностические критерии достижения пПР при проведении неоадъювантной терапии HER2+ рака молочной железы.

Материал и методы

В нашем ретроспективном исследовании было включено 175 пациентов раком молочной железы с HER2 положительный подтипом II и III стадии. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты получали предоперационную системную лекарственную терапию по одной из выбранных схем:

1. 4 курса АС (доксорубицин 60мг/м² + циклофосфамид 600мг/м²), далее 4 курса паклитаксел 175мг/ м² + трастузумаб 6мг/кг (8мг/кг нагрузочная доза);

2. 4 курса АС (доксорубицин 60мг/м² + циклофосфамид 600мг/м²), далее 4 курса доцетаксел 75мг/ м² + трастузумаб 6мг/кг (8мг/кг нагрузочная доза);
3. 4 курса АС (доксорубицин 60мг/м² + циклофосфамид 600мг/м²), далее 4 курса доцетаксел 75мг / м² + трастузумаб 6мг/кг (8мг/кг нагрузочная доза) + пертузумаб 400мг (800мг нагрузочная доза);
4. 6 курсов доцетаксел 75мг/ м² + карбоплатин AUC6 + трастузумаб 6мг/кг (8мг/кг нагрузочная доза) + пертузумаб 400мг (800мг нагрузочная доза);

Таблица 1.
Общая характеристика пациентов HER2+
рака молочной железы

Критерий	n (%)
cT (первичная опухоль)	
T1	9 (5,1)
T2	134 (75,6)
T3	32 (18,3)
cN (регионарное метастазирование)	
N0	59 (33,7)
N1	78 (44,6)
N2	38 (21,7)
Стадия заболевания	
IIA	49 (28)
IIB	70 (40)
IIIA	56 (32)
Биологический подтип	
Люминальный	83 (47,4)
Нельминальный	92 (52,6)
Гистологический тип опухоли	
Протоковый	168 (96)
Дольковый	5 (2,8)
Смешанный	2 (1,2)
Степень дифференцировки опухоли	
G1	20 (11,4)
G2	105 (60)
G3	50 (28,6)

Лечение проходило отделении дневного стационара хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии на базе Сургутской окружной клинической больницы с 2019–2023 годы. Диагноз вы-

ставлялся на основании клинических, инструментальных и лабораторных данных. Показатель HER2 был определен при помощи иммуногистохимического метода диагностики. В случае результата HER2 2+, проводилось дополнительное исследование с помощью флюоресцентной гибридизации. После завершения всех курсов терапии пациентам проводилось оперативное лечение. Патоморфологический ответ на проведенное неоадьювантное лечение был оценен с помощью системы RCB и по шкале Г.А. Лавниковой [7,8].

В постнеоадьювантном режиме пациенты получали курсы лучевой терапии, трастузумаб или трастузумаб эмтансин +/— гормонотерапия. Медиана наблюдения составила 37 месяцев. Медиана возраста пациентов — 50 лет (26–72).

Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы SPSS statistics версии 27.0.1. Количественные показатели измерялись по предмету соответствия нормальному распределению, для этого использовались критерии Шапиро-Уилка (при включении ограничивающих менее 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении, хотя бы в одной ячейке меньше 10, мы рассчитывали критерии χ^2 с поправкой Йейтса. В качестве количественного измерения эффекта при соблюдении относительных показателей мы использовали показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления событий в группе. Для оценки диагностической инновации численных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты

В результате нашего исследования мы определили влияние как клинических, так и морфологических критериев для достижения полного патоморфологического ответа после завершения всех курсов предоперационной лекарственной терапии. При сравнении частоты достижения полного патоморфологического ответа в зависимости от первичной опухоли (cT) были получены статистически значимые результаты ($p=0,025$). Частота достижения пПР при T1 (77,8 %), при T2 (51,5 %), T3 (31,3 %), (рис.1). При анализе каждой cT между собой, получены статистически значимые различия между T1 и T3 ($p_{1-3}=0,037$).

Зависимости от регионарного метастазирования (cN) и частоты достижения полного ответа на лечения статистически значимых результатов не достигнуто ($p=0,11$). Но при исходном N0 и N1 (54,2 % и 52,6 % соответственно) наблюдается чаще пПР в отличие от N2 (34,2 %). При оценке частоты пПР в зависимости от стадии заболевания были получены статистически значимые различия ($p=0,041$). При IIA стадии частота пПР достигала 59,2 %, IIB стадии — 52,9 %, при IIIA стадии заболевания 35,7 % (рис. 2). При сравнении каждой стадии между собой мы выяснили, что статистически значимые различия были между IIA и IIIA стадиями ($p_{1-3}=0,049$).

Медиана индекса Ki-67 у исследуемых пациентов, получающих неоадьювантное лечение составила 40 % [5–90]. В результате мы получили статистическую значимость частоты полного патоморфологического ответа в зависимости от уровня Ki-67 ($p=0,032$). Полученная модель при помощи ROC-кривой была статистически значимой ($p=0,033$). При значении Ki-67 45 % и более ожидается достижение пПР (рис. 3).

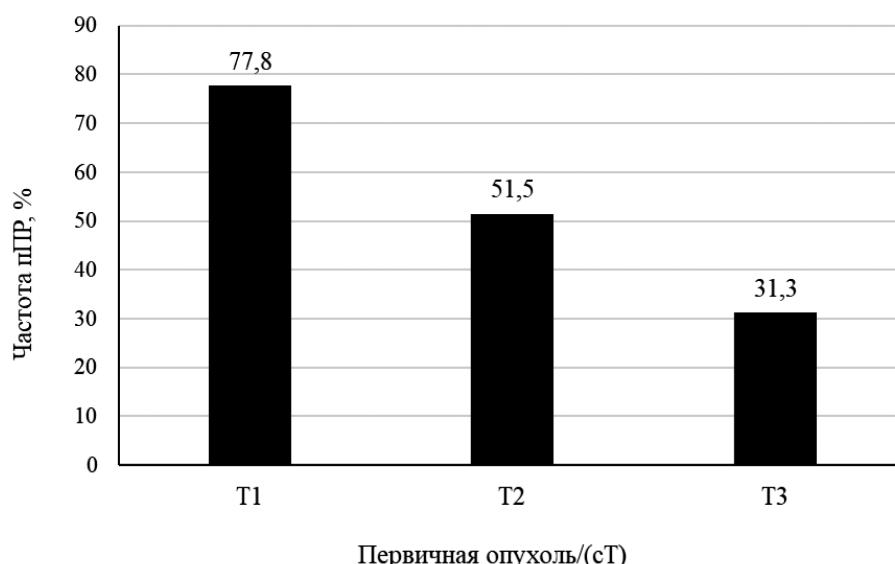


Рис. 1. Частота пПР в зависимости от первичной опухоли (cT)

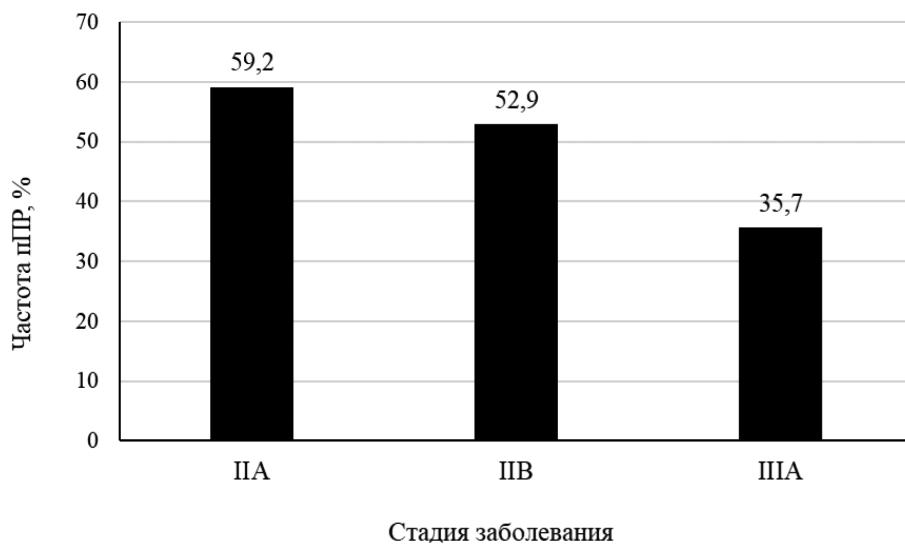


Рис. 2. Частота пПР в зависимости от стадии заболевания

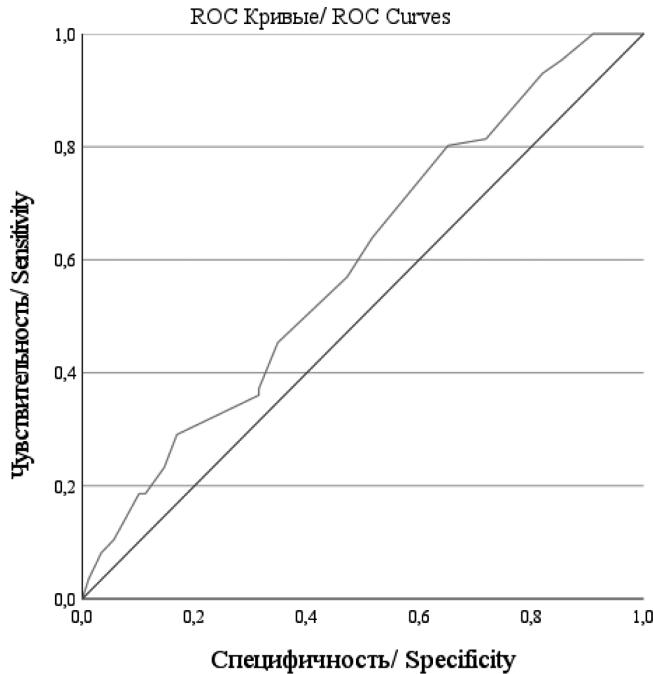


Рис. 3. ROC-кривая, демонстрирующая частоту пПР в зависимости от индекса Ki-67

Также, стоит отметить биологический подтип HER2+ РМЖ и его зависимость на частоту получения пПР. В сравнении люминальных и нелюминальных опухолей в отношении пПР была получена статистическая значимость ($p<0,001$). При люминальных HER2+ частота полного лечебного патоморфоза была ниже (32,5 %) относительно нелюминальных — 64,1 % (рис. 4), (ОШ=3,7; 95 % ДИ: 1,9–6,9).

Большая часть пациентов в исследовании была представлена в виде протоковой инвазивной карциномы (96 %). У 5 человек (2,8 %) диагностирован дольковый рак МЖ и у 2 человек (1,2 %) встречалась смешанная

форма рака. По степени дифференцировки опухоли (G) — низкую степень злокачественности (G1) имели 11,4 %, G2 составляла 60 % пациентов. Опухоли с высокой степенью злокачественности составляли 28,6 %.

Обсуждение результатов

В результате нашего исследования статистически значимыми критериями полного патоморфологического ответа на предоперационную лекарственную терапию HER2+ РМЖ являлись: cT — первичная опухоль, где пПР был достигнут у пациентов с T1 (77,8 %) лучше, чем при T3 (31,3 %). У пациентов с T2 пПР был у 51,5 % исследуемых, при T3 — 31,3 %. В нашем исследование не включались пациенты с T4. Возвращаясь к исследованию NeoSphere, где наилучший ответ на лечение наблюдался у пациентов с T2 (50,6 %) на схеме ТНР. Пациенты с опухолью ≤ 2 см (T1a/b/c) не включались в данное исследование. При T3-T4 ответ составлял 42,9 %. При этом стоит отметить, что увеличения процента достижения полного ответа на лечение (почти + 20 %) благодаря добавлению пертузумабу [4,5]. Также в исследовании говорится, что при N+ добавление пертузумаба увеличивало частоту пПР почти на 14,7 %. Исследование NADIM-HER2 показывает, что у пациентов, получавших лечение препаратами: карбоплатин+ паклитаксел+ трастузумаб с пертузумабом частота пПР выше была с T2 (68 %), с T3(50 %). Данные по T1 также отсутствуют, как и в предыдущем исследовании. Исследование NADIM-HER2 продемонстрировало четкую зависимость частоты патологического полного ответа от исходной стадии заболевания у пациенток с HER2-позитивным раком молочной железы, получавших неoadьювантную терапию. При стадии IIА (T2N0) частота пПР составила 73 % в экспериментальной группе (карбоплатин+паклитаксел+двойная HER2-блокада) против 54 % в контрольной группе (антрациклины, таксаны + двойная HER2-блокада). Однако, статистической

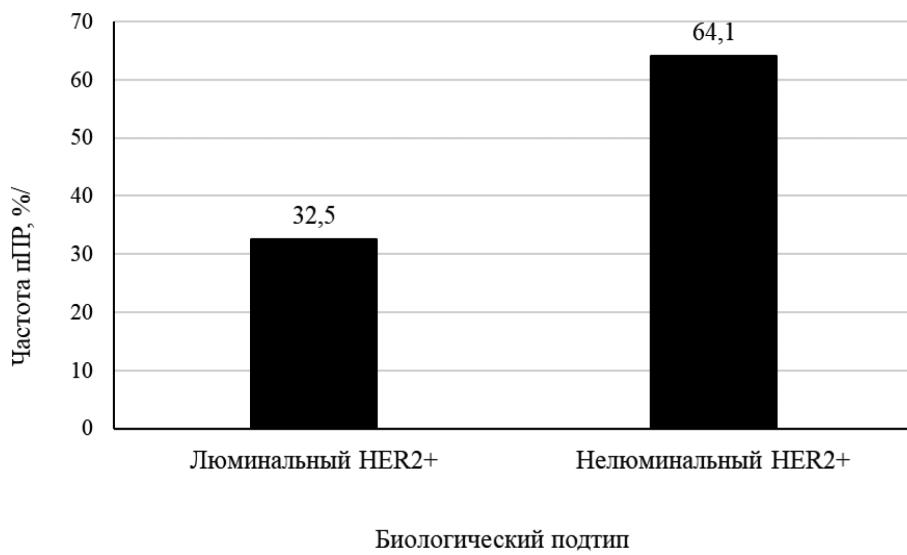


Рис. 4. Частота пPR в зависимости от биологического подтипа

значимости получено не было ($p=0,28$). При IIIA стадии самый высокий ответ был группе без антрациклинов — 50 % против 42 % ($p=0,69$) [9,10]. В нашем исследовании при IIA стадии полный лечебный патоморфоз составлял 59,2 % в общей группе пациентов, пролеченных неoadъювантной терапией HER2+ РМЖ. При внутригрупповом анализе нами была получена статистическая значимость частоты пPR между IIA и IIIA стадиями ($p=0,049$). Как и в вышеупомянутых исследованиях отличные результаты по достижению пPR показывает IIA стадия заболевания. В рандомизированном исследование фазы III KRISTINE при сравнении биологических подтипов наибольший пPR при нелюминальных HER2+ опухолях (63 % в TCHP), хуже отвечают опухоли HR+. В дополнении к результатам по биологическим подтипам, проведен анализ по уровню Ki-67, где было показано, что при уровне ≥ 20 % встречался наибольший показатель полного ответа на лечение (пPR) у пациентов при назначении TCHP (61 %) против (48 %) с T-DM1 + пертузумаб ($p=0,021$)

[11,12]. Результаты нашего исследования сопоставимы по биологическим подтипам с KRISTINE, достигая 64,1 % при нелюминальных опухолях против 32,5 % люминальных. К тому же, при исследовании уровня Ki-67, было показано, что при высоком показатели, начиная с 45 % прогнозировалось наступление полного патоморфологического ответа на проведенное лечение.

Выводы

Проведенный анализ подтвердил, что эффективность неoadъювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы II–III стадии существенно варьирует в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли. Индивидуализация неoadъювантного лечения с учетом биологии опухоли и точная оценка ответа позволяют улучшить долгосрочные исходы у пациенток с HER2-позитивным РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–249.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. (eds). SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2023. (Electronic resource). URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> (access date: 17.03.2025).
3. Slamon DJ, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122–131.
4. Gianni L, Pienkowski T, Im Y.-H., Roman L, Tseng L.-M., Liu M.-C., Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J., Im S.-A., Pedrini J. L., Poirier B., Morandi P, Semiglavov V., Srimuninnimit V., Bianchi G, Szado T, Ratnayake J., Ross G., & Valagussa P. (2012). 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. The Lancet Oncology, 13(1), 25–32.
5. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglavov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 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 Jun;17(6):791–800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. Epub 2016 May 11. PMID: 27179402.
6. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortés J. 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 Sep;24(9):2278–84. doi: 10.1093/annonc/mdt182. Epub 2013 May 22. PMID: 23704196.

7. Методологические аспекты морфологической диагностики и оценки лечебного патоморфоза тройного негативного рака молочной железы / Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина, Н.В. Данилова [и др.] // Фарматека. — 2014. — № 8(281). — С. 13–18.
8. Cortazar P, et al. «Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis». Lancet. 2014;384(9938):164-172.
9. Llombart-Cussac A, Rírez-García J.M., Bellet M., et al. Final results of NADIM-HER2: Long-term survival outcomes. Annals of Oncology 2022; 33(5): 534–543.
10. Rírez-García J.M., Cortés J., Ruiz-Borrego M., et al. Neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab plus chemotherapy for HER2-positive breast cancer (NADIM-HER2): A multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Oncology 2021; 22(3): 351–360.
11. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):115–126. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29175149.
12. Okines AF. T-DM1 in the Neo-Adjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: Impact of the KRISTINE (TRIO-021) Trial. Rev Recent Clin Trials. 2017;12(3):216–222. doi: 10.2174/157488711266170529094911. PMID: 28552047.

© Кривохижин Игорь Викторович (KrivokhizhinI@urgutokb.ru); Парсаданян Араат Микичович (parsadanyanam@surgutokb.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»