

Для цитирования: Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Калабанова Е.А., Сторожакова А.Э., Кабанов С.Н., Снежко Т.А., Миташок И.С., Светицкая Я.В., Саманева Н.Ю., Корнилова И.С., Пржедецкий Ю.В., Позднякова В.В., Абрамова Н.А., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Льянова А.А., Новоселова К.А., Рядинская Л.А. Опыт применения пертузумаба в противоопухолевой лекарственной терапии Her2-позитивного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 85–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-85-92

For citation: Kit O.I., Vladimirova L.Yu., Kalabanova E.A., Storozhakova A.E., Kabanov S.N., Snezhko T.A., Mitashok I.S., Svetitskaya Ya.V., Samaneva N.Yu., Kornilova I.S., Przhedetskiy Y.V., Pozdnyakova V.V., Abramova N.A., Popova I.L., Tikhonovskaya N.M., Lyanova A.A., Novoselova K.A., Ryadinskaya L.A. Experience of using pertuzumab in anticancer therapy for Her2-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 85–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-85-92

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРТУЗУМАБА В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.И. Кит, Л.Ю. Владимирова, Е.А. Калабанова, А.Э. Сторожакова,  
С.Н. Кабанов, Т.А. Снежко, И.С. Миташок, Я.В. Светицкая, Н.Ю. Саманева,  
И.С. Корнилова, Ю.В. Пржедецкий, В.В. Позднякова, Н.А. Абрамова,  
И.Л. Попова, Н.М. Тихановская, А.А. Льянова, К.А. Новоселова,  
Л.А. Рядинская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия  
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63. E-mail: alenakalabanova@mail.ru

### Аннотация

**Актуальность.** Рак молочной железы (РМЖ) по заболеваемости и смертности среди женского населения в Российской Федерации занимает лидирующие позиции. Прогноз течения заболевания во многом определяется биологическим подтипом опухоли. Для Her2-позитивного РМЖ характерны агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. Внедрение в клиническую практику пертузумаба, являющегося рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к рецепторам эпидермального фактора роста человека 2-го типа, позволило значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. **Цель исследования** – оценка результатов лечения больных раком молочной железы с Her2-положительным молекулярно-генетическим подтипом при проведении химиотерапии в сочетании с двойной анти-Her2-блокадой, а также степени выраженности и частоты встречаемости побочных эффектов. **Материал и методы.** В период с 2015 по 2018 г. 37 пациенткам с Her2-положительным молекулярно-генетическим подтипом рака молочной железы проведена химиотерапия в сочетании с двойной анти-Her2-блокадой (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг), внутривенно, в 1-й день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг), внутривенно, в 1-й день, 1 раз в 3 нед). На момент установления диагноза средний возраст был 45,6 ± 11,6 года. **Результаты.** Применение в неoadъювантном режиме пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом позволило получить полный патоморфологический ответ у 12 % больных, патоморфоз III степени – у 36 %. При использовании данной схемы противоопухолевой лекарственной терапии в неoadъювантном режиме в настоящее время к III клинической группе относятся 64 % пациенток, прогрессирование выявлено у 4 %. Чаще выявлялись следующие побочные эффекты: общая слабость и повышенная утомляемость – в 5,4 %, гематологическая токсичность в виде лейкопении I–II степени – в 5,4 % случаев. **Заключение.** Результаты подтверждают полученную ранее в рандомизированных исследованиях эффективность противоопухолевой лекарственной терапии пертузумабом в комбинации с трастузумабом и доцетакселом у больных Her2-положительным раком молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, Her2-положительный подтип, пертузумаб, прогноз.

## EXPERIENCE OF USING PERTUZUMAB IN ANTICANCER THERAPY FOR HER2-POSITIVE BREAST CANCER

O.I. Kit, L.Yu. Vladimirova, E.A. Kalabanova, A.E. Storozhakova, S.N. Kabanov, T.A. Snezhko, I.S. Mitashok, Ya.V. Svetitskaya, N.Yu. Samaneva, I.S. Kornilova, Y.V. Przhedetskiy, V.V. Pozdnyakova, N.A. Abramova, I.L. Popova, N.M. Tikhanovskaya, A.A. Lyanova, K.A. Novoselova, L.A. Ryadinskaya

National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia  
63, 14<sup>th</sup> Line Street, Rostov-on-Don, 344037, Russia.  
E-mail: alenakalabanova@mail.ru

### Abstract

**Background.** Breast cancer is one of the most common malignancies and one of the leading causes of cancer deaths among women in the Russian Federation. The prognosis of the disease is largely determined by the biological subtype of the tumor. Her2-positive breast cancer is characterized by an aggressive course and unfavorable prognosis. The use of pertuzumab, a recombinant humanized monoclonal antibody to the human epidermal growth factor receptor 2, significantly improved immediate and long-term treatment outcomes. **The aim of the study** was to evaluate treatment outcomes in patients with Her2-positive molecular subtype of breast cancer receiving chemotherapy combined with a dual anti-Her2 blockade, and to assess the intensity and incidence of side effects. **Material and methods.** Between 2015 and 2018, 37 patients with Her2-positive breast cancer received chemotherapy combined with a dual anti-HER2 blockade (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i/v on day 1 + trastuzumab 6 mg/kg (loading dose 8 mg/kg) i/v on day 1 + pertuzumab 420 mg (loading dose 840 mg) i/v on day 1 once every 3 weeks). The mean age of the patients was 45.6 ± 11.6 years. **Results.** Neoadjuvant pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel resulted in pathological complete response in 12 % of patients and pathological partial response in 36 % of patients. Among patients who received the above neoadjuvant therapy regimen, disease progression was observed in 4 % of patients. The most common side effects were weakness and fatigue (5.4 % of cases) and grade I–II leukopenia (5.4 %). **Conclusion.** The study demonstrated the efficacy of antitumor therapy with pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel as well as the absence of severe side effects associated with this treatment regimen in patients with Her2-positive breast cancer.

**Key words:** breast cancer, Her2-positive subtype, pertuzumab, forecast.

Рак молочной железы (РМЖ) среди женского населения России занимает ведущую позицию. Ежегодно в России диагностируется около 50 000 новых случаев заболевания РМЖ [1]. В 2017 г. абсолютное число женщин с впервые установленным диагнозом рак молочной железы составило 70 569. Известно, что в структуре смертности женщин наибольший удельный вес имеют злокачественные образования молочной железы, поэтому улучшение результатов лечения РМЖ является актуальным вопросом современной онкологии.

Течение и прогноз заболевания зависят от молекулярно-генетического подтипа РМЖ. В настоящее время известно о многочисленных различиях между подтипами РМЖ, например в уровне экспрессии рецепторов белков, участвующих в процессе апоптоза: p53 и BCL-2. Так, положительный Her2-статус опухоли наиболее сильно коррелирует с высоким уровнем экспрессии p53 [2]. По данным Всероссийского исследования «Эпидемиологическая программа скрининга Her2-статуса у больных раком молочной железы», 16 % пациентов имеют Her2-положительный статус [3]. Гиперэкспрессия

Her2 в опухоли ведет к усилению пролиферации и ангиогенеза, нарушению регуляции апоптоза. Поэтому Her2-положительный рак молочной железы характеризуется агрессивным течением и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Согласно исследованиям В.Е. Плотниковой и соавт. [4], в которых изучались факторы риска метастатического поражения головного мозга при РМЖ, в данной группе достоверно чаще встречались больные с гиперэкспрессией Her2/neu ( $p < 0,05$ ).

Применение неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии при первично-операбельном РМЖ (II стадия) значительно увеличивает число случаев проведения органосохраняющего лечения, а при местнораспространенном РМЖ (III стадия) неoadъювантная терапия необходима для перевода опухоли из неоперабельного состояния в операбельное и выполнения хирургического вмешательства после уменьшения размера опухоли [5]. Показателем эффективности неoadъювантной лекарственной терапии является значительное уменьшение опухоли в размерах (объективный ответ) или даже её исчезновение

(полный ответ или полный патоморфологический ответ). Полный патоморфологический ответ ассоциируется с лучшими отдаленными результатами лечения (безрецидивной выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования). М. Kim et al. представлен анализ 14 рандомизированных клинических исследований, выявивших снижение риска смерти почти наполовину у пациентов, получивших полный патоморфологический ответ, по сравнению с теми лицами, у кого сохранялась резидуальная опухоль на момент хирургического этапа лечения [6]. Поэтому целесообразным является назначение наиболее эффективных лекарственных комбинаций на этапах неоадьювантной лекарственной терапии РМЖ.

Результаты проведенных рандомизированных исследований II фазы NeoSphere и TRYNAENA позволили сделать выводы о высокой эффективности комбинации пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом в составе антрациклин-содержащей и безантрациклиновой схемы неоадьювантной терапии первично-операбельного и местнораспространенного (в том числе отечно-инфильтративного) Her2-положительного РМЖ. Частота полного патоморфологического ответа достигла 66 %, объективный ответ на терапию пертузумабом и трастузумабом отмечался у 95 % пациенток при одной из схем химиотерапии. Неоадьювантная терапия комбинацией пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом снижала риск рецидива на 40 % (5-летняя безрецидивная выживаемость отмечена у 84 % пациентов). Необходимо отметить благоприятный профиль безопасности данной схемы лечения, тип и частота нежелательных явлений были обусловлены применяемыми химиопрепаратами [7–10].

Целью адьювантного этапа лечения РМЖ является профилактика возможного рецидива заболевания. При Her2-положительном РМЖ адьювантное лечение анти-Her2-препаратами продолжается 1 год (включая дооперационный этап в случае проведения неоадьювантной терапии). Несмотря на применение стандартной адьювантной терапии трастузумабом в течение 1 года у пациенток с ранним Her2-положительным РМЖ, более 25 % пациенток рецидивируют в течение первых 10 лет. Чаще всего рецидив заболевания наблюдается у пациенток с метастазами в лимфатические узлы на момент диагностики, а также у пациенток с Her2-положительным гормон-отрицательным вариантом опухоли [11, 12]. Применение комбинации пертузумаба и трастузумаба в адьювантном режиме позволяет снизить риск рецидива у пациенток с Her2-положительным РМЖ с метастазами в лимфатические узлы или отрицательным статусом гормональных рецепторов до 24 % [13].

У больных РМЖ IV стадии противоопухолевая лекарственная терапия направлена на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

У больных метастатическим Her2-положительным раком молочной железы в первой линии терапии применение комбинации пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом позволило достичь общей выживаемости, равной 56,5 мес (значимое увеличение на 15,7 мес,  $OR=0,68$ ,  $p<0,001$ ). Особенно актуальным у данной категории больных является благоприятный профиль безопасности комбинации пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел. Выявленные нежелательные явления были характерны для доцетаксела [14, 15].

Нами представлен опыт проведения двойной анти-Her2-блокады у пациенток с наличием гиперэкспрессии Her2/Neu. В период с 2015 по 2018 г. 37 пациенткам с Her2-положительным молекулярно-генетическим подтипом РМЖ проведена химиотерапия в сочетании с двойной анти-Her2-блокадой. Нелюминальный Her2-положительный подтип выявлен у 16 (43,2 %), люминальный В Her2-положительный подтип – у 21 (56,8 %) пациентки.

В анализируемой группе больных I стадия РМЖ выявлена у 1 (2,7 %) пациентки, IIa стадия – у 6 (16,2 %), IIb стадия – у 12 (32,5 %), IIIa стадия – у 2 (5,4 %) больных, IIIb стадия – у 9 (24,3 %), IIIc стадия – у 5 (13,5 %) больных. При первичном обращении IV стадия РМЖ выявлена у 2 (5,4 %) больных (табл. 1). На момент установления диагноза пациентки были в возрасте от 28 до 68 лет, средний возраст –  $45,6 \pm 11,6$  года.

В неоадьювантном режиме противоопухолевая лекарственная терапия по схеме: доцетаксел  $75 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно, в 1-й день + трастузумаб  $6 \text{ мг/кг}$  (нагрузочная доза –  $8 \text{ мг/кг}$ ), внутривенно, в 1-й день + пертузумаб  $420 \text{ мг}$  (нагрузочная доза –  $840 \text{ мг}$ ), внутривенно, в 1-й день, 1 раз в 3 нед проведена 25 больным (67,6 % от общего числа наблюдаемых пациенток). Из них IIa стадия РМЖ диагностирована у 4 (16 %), IIb стадия – у 11 (44 %), IIIa стадия – у 2 (8 %), IIIb стадия – у 5 (20 %), IIIc стадия – у 3 (12 %) больных. Люминальный В Her2-положительный подтип выявлен у 15 (60 %), нелюминальный Her2-положительный подтип – у 10 (40 %) пациенток.

После неоадьювантной химиотерапии в сочетании с двойной анти-Her2-блокадой полный ответ по критериям RECIST 1.1 (2009 г.) выявлен у 5 (20 %) пациенток, частичный ответ – у 10 (40 %), стабилизация – у 10 (40 %) больных. Полный патоморфологический ответ по Г.А. Лавниковой выявлен у 3 (12 %), патоморфоз III степени – у 9 (36 %) больных. В остальных случаях, у 13 (52 %) больных по результатам послеоперационного гистологического анализа выявлен лекарственный патоморфоз II степени.

Из 25 больных РМЖ, получивших противоопухолевую лекарственную терапию по схеме трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел в неоадьювантном режиме, 16 (64 %) пациенток на момент

Таблица 1/Table 1

## Распределение больных РМЖ по стадиям и системе TNM (7-е издание, 2010 г.)

## Distribution of patients by stages and the TNM classification (7th edition, 2010)

Стадия/ Stage	TNM	Количество больных (абсолютное)/ Number of patients (abs)	Процент от общего числа пациенток (n=37)/ Percentage from the total number of patients (n=37)
I	T1N0M0	1	2,7
IIa	T1cN0M0	1	2,7
	T2N0M0	5	13,5
IIb	T2N1M0	12	32,5
IIIa	T1N2M0	1	2,7
	T2N2M0	1	2,7
IIIb	T4N0M0	1	2,7
	T4N1M0	5	13,5
	T4N2M0	3	8,1
IIIc	T2N3M0	4	10,8
	T4N3M0	1	2,7
IV	T2NxM1	1	2,7
	T2N3M1	1	2,7

подачи статьи в редакцию журнала относятся к III клинической группе, в процессе адъювантной лекарственной терапии находятся 8 (32 %) больных. В адъювантном режиме комбинация пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом была проведена 2 (5,4 %) пациенткам группы высокого риска. Прогрессирование с метастазами в кожу послеоперационного рубца, контрлатеральную молочную железу выявлено у 1 (4 %) пациентки.

**Клинический пример**

Пациентка Т., 48 лет, в мае 2017 г. обратилась в клинко-диагностическое отделение нашего центра с жалобами на образование в левой молочной железе. При выполнении КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза в левой молочной железе определялась опухоль 4×3 см, аксиллярные лимфоузлы слева 1,6 см, в других органах метастазы не определялись. Выполнена трепан-биопсия опухоли левой молочной железы, патоморфологическое заключение – инвазивная карцинома. По данным иммуногистохимического исследования: экспрессия рецепторов эстрогена – 85 %, экспрессия рецепторов прогестерона – 50 %, экспрессия Ki67 – 60 % ядер, Her2/Neu на уровне 3 (+). Установлен клинический диагноз: рак левой молочной железы St IIb, cT2N1M0, люминальный В подтип с гиперэкспрессией Her2/Neu.

С 1.06.17 проведено 4 курса неоадъювантной полихимиотерапии по схеме AC (доксорубин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно, в 1-й день, циклофосфамид – 600 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно, в 1-й день, цикл – 21 день). С 5.09.17 проведено 4 курса неоадъювантной полихимиотерапии по схеме: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг), внутривенно, в 1-й день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг), внутривенно, в 1-й день, 1 раз в 3 нед. Проведение химиотера-

пии в комбинации с двойной анти-Her2-блокадой какими-либо клинически значимыми осложнениями не сопровождалось (отмечена тошнота I степени). По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка до начала таргетной терапии составила 62,4 %, после завершения неоадъювантного этапа противоопухолевой лекарственной терапии – 61,7 %.

После 8 курсов неоадъювантной полихимиотерапии при контрольной КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза в левой молочной железе обнаружен узел размером 1 см, аксиллярные лимфоузлы не определяются. Таким образом, по критериям RECIST 1.1 выявлен частичный ответ. 30.11.17 выполнена радикальная мастэктомия слева по Маддену. При гистологическом исследовании на месте опухоли выявлен фиброз, полный морфологический ответ опухоли на лечение, RCB 0 (рис. 1–2).

Далее была проведена конформная дистанционная лучевая терапия на послеоперационный рубец на месте левой молочной железы и зоны лимфооттока слева, СОД 50 изогр. Продолжено введение трастузумаба в дозе 6 мг/кг, внутривенно капельно, 1 раз в 21 день, до 12 мес (с учетом дооперационного этапа) и гормонотерапия антиэстрогенами. В настоящее время пациентка жива, находится в III клинической группе. Период наблюдения от момента установления диагноза до времени подачи статьи в редакцию журнала составил 22 мес без признаков прогрессирования.

Медиана наблюдения за группой больных, получивших химиотерапию таксанами в сочетании с двойной анти-Her2-блокадой в неоадъювантном и адъювантном режиме, составила 14 мес. Медиана общей выживаемости к настоящему времени не достигнута.

При генерализации Her2-положительного РМЖ данная схема была использована у 10 (27 %)



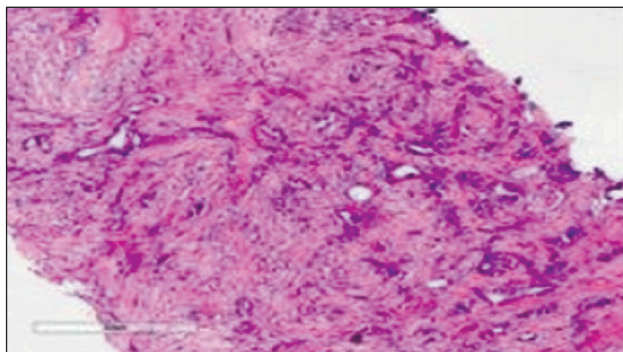


Рис. 1. Микрофото. Биоптат РМЖ до начала противоопухолевой лекарственной терапии. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 5$

Fig. 1. Microphoto. Breast cancer biopsy material before anticancer therapy. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 5$

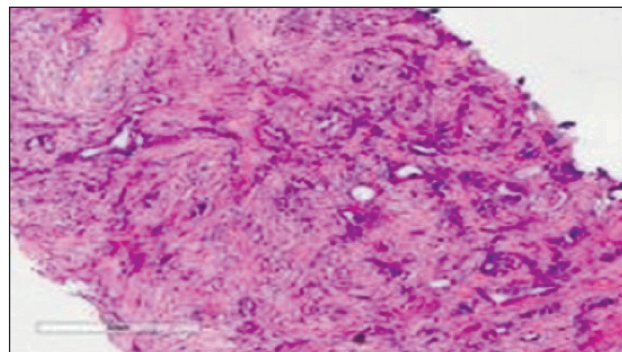


Рис. 2. Микрофото. После неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии – фиброзная ткань на месте опухоли с единичными сохранившимися железами молочной железы нормального строения. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 5$

Fig. 2. Microphoto. After neoadjuvant anticancer medical therapy – fibrous tissue in place of the tumor with single preserved glands of the breast with the normal structure. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 5$

пациенток, у двух из них на момент обращения был выявлен первично-генерализованный Her2-положительный РМЖ. Частота объективного ответа, по нашим данным, составила 60 % (6 больных), при этом полный ответ выявлен у 1 (10 %) пациентки. Прогрессирование выявлено у 4 (40 %) больных. Эти значения ниже, чем представленные в результатах исследования CLEOPATRA (изучение пертузумаба, трастузумаба, доцетаксела в лечении Her-2-положительного метастатического РМЖ), где частота объективного ответа составила 80,2 %, что, возможно, связано с небольшой группой наблюдаемых нами больных. По нашим данным, при генерализованном РМЖ медиана общей выживаемости составила 56 мес, общая трехлетняя выживаемость – 68 %, больные продолжают наблюдаться. Согласно данным двойного слепого рандомизированного исследования CLEOPATRA, медиана общей выживаемости составила 56,5 мес. Таким образом, полученные нами данные по отдаленным результатам лечения не отличаются от показателей в исследовании CLEOPATRA.

При противоопухолевой терапии пертузумабом в комбинации с трастузумабом и доцетакселом нами отмечены следующие нежелательные явления: общая слабость и повышенная утомляемость – в 5,4 % случаев, гематологическая токсичность в виде лейкопении I–II степени – в 5,4 % случаев. Реже отмечались – нейтропения I степени (2,7 %), сыпь на коже I степени (2,7 %), тошнота I степени (2,7 %), тахикардия II степени (2,7 %), повышение уровней АЛТ и АСТ – печеночная токсичность I степени (2,7 %). Нежелательные явления были контролируемы, поддавались медикаментозной коррекции, не требовали отсрочки курса противоопухолевой терапии или снижения дозы лекарствен-

ных препаратов. Включение пертузумаба в схемы противоопухолевой лекарственной терапии не изменяло профиль токсичности. Всем пациенткам до начала терапии пертузумабом и трастузумабом и каждые 3 мес оценивалась фракция выброса левого желудочка, которая в среднем до начала лечения составила  $67 \pm 3\%$ , через 3 мес –  $64 \pm 3\%$ . Таким образом, не отмечалось клинически значимого изменения данного показателя.

При сравнении полученных нами данных о степени патоморфологического ответа после неoadъювантной терапии комбинацией пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом с данными исследования II фазы NeoSphere выявлены некоторые различия. По данным исследования NeoSphere, в 45,8 % случаев был получен полный патоморфологический ответ, в нашей группе он наблюдался у 12 % пациенток. Возможное объяснение этих различий – преобладание в нашей группе люминального В подтипа опухоли, при котором реже достигается патоморфоз III–IV степени.

В группе больных РМЖ, получивших противоопухолевую лекарственную терапию по схеме трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел в неoadъювантном и/или адъювантном режиме, медиана общей выживаемости не достигнута, общая однолетняя выживаемость – 100 %.

Полученные данные подтверждают эффективность противоопухолевой лекарственной терапии у пациенток с Her2-положительным раком молочной железы пертузумабом в комбинации с трастузумабом и доцетакселом. Отмечена хорошая переносимость этих комбинаций, применение данной схемы не сопровождалось серьезными нежелательными явлениями.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А., Комов Д.В., Карселадзе А.И., Ермилова В.Д., Вишневецкая Я.В. Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение. Злокачественные опухоли. 2015; 1: 35–45. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A., Komov D.V., Karseladze A.I., Ermilova V.D., Vishnevskaya Y.V. Heterogeneity of stage I breast cancer: biological and prognostic value. Malignant tumours. 2015; 1: 35–45. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2015-1-31-40.
2. Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Владимиров Л.Ю., Ульянова Е.П., Комова Е.А., Кеchedжиева Э.Э. Экспрессия p53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы. Фундаментальные исследования. 2014; 10: 85–88. [Kit O.I., Shatova Yu.S., Novikova I.A., Vladimirova L.Yu., Ulianova E.P., Komova E.A., Kechedzhieva E.E. P53 and BCL2 expression in different breast cancer subtypes. Fundamental Research. 2014; 10: 85–88. (in Russian)].
3. Поддубная И.В., Франк Г.А., Ягудина Р.И., Королева Н.И., Завалишина Л.Э. Результаты эпидемиологической программы скрининга HER2-статуса у пациенток с раком молочной железы в федеральных округах Российской Федерации за 2015 год. Современная онкология. 2016; 3(18): 19–26. [Poddubnaya I.V., Frank G.A., Yagudina R.I., Koroleva N.I., Zavalishina L.E. The results of epidemiological screening program of HER2 status in patients with breast cancer in the federal districts of the Russian Federation in 2015. Modern Oncology. 2016; 3(18): 19–26. (in Russian)].
4. Плотникова В.Е., Непомнящая Е.М., Григоров С.В. Факторы риска метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2013; 11(154) (22): 84–89. [Plotnikova V.E., Nepomnyashchaya E.M., Grigorov C.V. Risk factors for brain metastases in breast cancer. Scientific Statements. Medicine Series. Pharmacy. 2013; 11(154) (22): 84–89. (in Russian)].
5. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. 2018; 113–144. [Rossiyskoye obshchestvo klinicheskoy onkologii (RUSSCO). Practical recommendations for the medical treatment of invasive breast cancer. 2018; 113–144. (in Russian)].
6. Kim M.M., Allen P., Gonzalez-Angulo A.M., Woodward W.A., Meric-Bernstam F., Buzdar A.U., Hunt K.K., Kuerer H.M., Litton J.K., Hortobagyi G.N., Buchholz T.A., Mittendorf E.A. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. Ann Oncol. 2013 Aug; 24(8): 1999–2004. doi: 10.1093/annonc/mdt131.
7. Nagayama A., Hayashida T., Jinno H., Takahashi M., Seki T., Matsumoto A., Murata T., Ashrafian H., Athanasiou T., Okabayashi K., Kitagawa Y. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014 Sep 15; 106(9): dju203. doi: 10.1093/nci/dju203.
8. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., Tausch C., Seo J.H., Tsai Y.F., 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 (TRYPHANA). Ann Oncol. 2013; 24(9): 2278–84. doi: 10.1093/annonc/mdt182.
9. 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., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G., Szado T., Ratnayake J., Ross G., Valagussa P. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
10. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.-H. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). J Clin Oncol. 2015; 33(15\_suppl): 505. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.505.
11. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J., Jeong J.H., Sledge G., Geyer C.E.Jr., Martino S., Rastogi P., Gralow J., Swain S.M., Winer E.P., Colon-Otero G., Davidson N.E., Mamounas E., Zujewski J.A., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol. 2014 Nov 20; 32(33): 3744–52. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730.
12. Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azavedo J., Castro G.Jr., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017 Mar 25; 389(10075): 1195–1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
13. Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P., Gnant M., Dubsky P., Loibl S., Colleoni M., Regan M.M., Piccart-Gebhart M., Senn H.J., Thürlimann B.; St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017, André F., Baselga J., Bergh J., Bonnefoi H., Brucker S.Y., Cardoso F., Carey L., Ciruelos E., Cuzick J., Denkert C., Di Leo A., Ejlersten B., Francis P., Galimberti V., Garber J., Gulluoglu B., Goodwin P., Harbeck N., Hayes D.F., Huang C.S., Huober J., Hussein K., Jakesz R., Jiang Z., Karlsson P., Morrow M., Orecchia R., Osborne K.C., Pagani O., Partridge A.H., Prichard K., Ro J., Rutgers E.J.T., Sedlmayer F., Semiglazov V., Shao Z., Smith I., Toi M., Tutt A., Viale G., Watanabe T., Whelan T.J., Xu B. 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. Ann Oncol. 2017 Aug 1; 28(8): 1700–1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
14. Swain S.M., Miles D., Kim S.B., Im Y.H., Im S.A., Semiglazov V., Ciruelos E., Schneeweiss A., Loi S., Monturus E., Clark E., Knott A., Restuccia E., Benyunes M.C., Cortés J.; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020 Apr; 21(4): 519–530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
15. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Cortés J.; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015 Feb 19; 372(8): 724–34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.

Поступила/Received 31.05.2019  
Принята в печать/Accepted 28.06.2019

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кит Олег Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

**Владимирова Любовь Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4857-6202. AuthorID (РИНЦ): 289090.

**Калабанова Елена Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9090-3007. AuthorID (РИНЦ): 734992. ORCID: 0000-0003-0158-3757.

**Сторожакова Анна Эдуардовна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2804-7474. AuthorID (РИНЦ): 734057. ORCID: 0000-0003-0965-0264.

**Кабанов Сергей Николаевич**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6369-0824. AuthorID (РИНЦ): 794858. ORCID: 0000-0001-8628-4240.

**Снежко Татьяна Александровна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4479-1414. AuthorID (РИНЦ): 706064. ORCID: 0000-0002-9661-9312.

**Миташок Ирина Степановна**, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6338-4453. AuthorID (РИНЦ): 799108. ORCID: 0000-0002-0121-5906.

**Светицкая Яна Владимировна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6821-0327. AuthorID (РИНЦ): 571593. ORCID: 0000-0001-5371-0709.

**Саманева Наталья Юрьевна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1181-0659. AuthorID (РИНЦ): 734488. ORCID: 0000-0003-0843-6012.

**Корнилова Ирина Сергеевна**, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2612-2949. AuthorID (РИНЦ): 909978. ORCID: 0000-0003-1651-5685.

**Пржедецкий Юрий Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реконструктивно-пластической хирургии и онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3888-6265. AuthorID (РИНЦ): 702006.

**Позднякова Виктория Вадимовна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела опухолей мягких тканей и костей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7306-2034. AuthorID (РИНЦ): 700139.

**Абрамова Наталья Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1784-8819. AuthorID (РИНЦ): 734048.

**Попова Ирина Леонидовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4542-1937. AuthorID (РИНЦ): 413304.

**Тихановская Наталья Михайловна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9000-4877. AuthorID (РИНЦ): 734051.

**Льянова Аза Ахмедовна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5292-6017. AuthorID (РИНЦ): 734487.

**Новоселова Кристина Александровна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3492-1620. AuthorID (РИНЦ): 734634.

**Рядинская Людмила Алексеевна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6146-2396. AuthorID (РИНЦ): 795116.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Кит Олег Иванович:** научное редактирование.

**Владимирова Любовь Юрьевна:** концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

**Калабанова Елена Александровна:** сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, обработка материала.

**Сторожакова Анна Эдуардовна:** концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных.

**Кабанов Сергей Николаевич:** сбор, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование.

**Снежко Татьяна Александровна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Миташок Ирина Степановна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Светицкая Яна Владимировна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Саманева Наталья Юрьевна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Корнилова Ирина Сергеевна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Пржедецкий Юрий Валентинович:** научное редактирование.

**Позднякова Виктория Вадимовна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Абрамова Наталья Александровна:** сбор данных, техническое редактирование.

**Попова Ирина Леонидовна:** сбор данных, оформление библиографии.

**Тихановская Наталья Михайловна:** сбор данных, оформление библиографии.

**Льянова Аза Ахмедовна:** сбор данных, техническое редактирование.

**Новоселова Кристина Александровна:** анализ и интерпретация данных, техническое редактирование.

**Рядинская Людмила Алексеевна:** сбор данных, оформление библиографии.

#### Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### Конфликт интересов

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Oleg I. Kit**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Centre of Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.



**Liubov Yu. Vladimirova**, MD, DSc, Professor, Head of Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Elena A. Kalabanova**, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0158-3757

**Anna E. Storozhakova**, MD, PhD, Head of Tumor Drug Therapy Department No. 2, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0965-0264.

**Sergey N. Kabanov**, MD, PhD, Researcher, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-8628-4240.

**Tatiana A. Snezhko**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department No. 2, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9661-9312.

**Irina S. Mitashok**, MD, Tumor Drug Therapy Department no.2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-0121-5906.

**Yana V. Svetitskaya**, MD, PhD, Researcher, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-5371-0709.

**Natalia Yu. Samaneva**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department No. 2, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0843-6012.

**Irina S. Kornilova**, MD, Tumor Drug Therapy Department No. 2, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-1651-5685.

**Yuriy V. Przhedetskiy**, MD, DSc, Professor, Head of Department of Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Viktoria V. Pozdnyakova**, MD, DSc, Professor, Head of Department of Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Natalia A. Abramova**, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Irina L. Popova**, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Drug Therapy Department, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Natalia M. Tikhonovskaya**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Aza A. Lyanova**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Kristina A. Novoselova**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Lyudmila A. Ryadinskaya**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Oleg I. Kit:** study analysis.

**Liubov Yu. Vladimirova:** study conception and design, study analysis.

**Elena A. Kalabanova:** data collection and interpretation, writing the article, data collection and interpretation.

**Anna E. Storozhakova:** study conception and design, data collection and interpretation.

**Sergey N. Kabanov:** data collection and interpretation, technical editing.

**Tatiana A. Snezhko:** data collection and interpretation.

**Irina S. Mitashok:** data collection and interpretation.

**Yana V. Svetitskaya:** data collection and interpretation.

**Natalia Yu. Samaneva:** data collection and interpretation.

**Irina S. Kornilova:** data collection and interpretation.

**Yuriy V. Przhedetskiy:** study analysis.

**Viktoria V. Pozdnyakova:** data collection and interpretation.

**Natalia A. Abramova:** data collection, technical editing.

**Irina L. Popova:** data collection, bibliography.

**Natalia M. Tikhonovskaya:** data collection, bibliography.

**Aza A. Lyanova:** data collection and interpretation, technical editing.

**Kristina A. Novoselova:** data collection and interpretation, technical editing.

**Lyudmila A. Ryadinskaya:** data collection, bibliography.

#### **Funding**

*This study required no additional funding.*

#### **Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*