

<https://doi.org/10.56598/2957-6377-2024-3-13-30-34>

УДК614.8; 615.849

МРНТИ 76.29.49; 76.29.62

Краткое сообщение

Оценка лечебного патоморфоза после неоадъювантной терапии Her2- положительного рака молочной железы

[Умерзакова Б.Г.](#)¹, [Ахбетова А.Г.](#)²

¹ Заведующая центра химиотерапии с дневным стационаром, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан. E-mail: bahyt-06@mail.ru

² Резидент-онколог, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.
E-mail: aruzhan_zhandos@mail.ru

Резюме

В Казахстане заболеваемость и смертность от рака молочной железы занимает первое место в структуре всей онкопатологии и в структуре онкозаболеваний у женщин.

Цель исследования: оценка непосредственных результатов эффективности лечения на примере Национального онкологического центра.

Методы. В исследование были включены 30 пациентов с раком молочной железы, проходившие лечение в период с 2021 по 2023 г., которые получали на дооперационном этапе химиотерапии.

Результаты. Анализ показал, что у 15 пациентов, получавших двойную блокаду, отмечается патоморфоз IV степени (50%). В 6 случаях отмечена патоморфоз III степени (20%), в 5 случаях – патоморфоз II степени (16,6%), в 2 случаях – патоморфоз I степени (6,6%). У 2 пациентов на фоне проводимого лечения было прогрессирование онкологического процесса, метастаз в костях в обоих случаях.

Выводы. Исследование показывает, что проведение неоадъювантной терапии с двойной блокадой при раке молочной железы приводит к полной регрессии опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, Her2-позитивный тип, неоадъювантная лекарственная терапия, лечебный патоморфоз, регрессия опухоли.

Corresponding author: Akhbetova Aruzhan, Resident-oncologist, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

Postal code: Z05K4F3

Address: Kazakhstan, Astana, Kerey Zhanibek khandar str., 3

Tel.: +7 705 222 19 47

E-mail: aruzhan_zhandos@mail.ru

Oncology.kz 2024; 3 (13): 30-34

Received: 03-07-2024

Accepted: 09-09-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) встречается во всех странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2020 году РМЖ стал причиной 685 000 случаев смерти [1].

По состоянию на конец 2020 г. в живых оставались 7,8 млн женщин, у которых за последние 5 лет был диагностирован РМЖ, в связи с чем данный вид рака является самым распространенным онкологическим заболеванием в мире [1]. Кроме того, РМЖ заметно молодеет: нередкие случаи заболевания тридцатилетних и даже двадцатилетних женщин. Смертность женщин от РМЖ стоит на первом месте.

Заболеваемость РМЖ в Республике Казахстан занимает 1-ое место в структуре всей онкопатологии и в структуре онкологических заболеваний у женщин, составляя в 2021 году - 26,3 случаев на 100 тыс. населения, в 2022 году - 26,5 случаев. В целом, по сравнению с 2021 годом, структура заболевших РМЖ женщин достаточно стабильна [2].

Гиперэкспрессия HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) наблюдается у 15-20% больных

Материалы и методы

Материалом для данного ретроспективного анализа послужил архив Национального онкологического центра. В исследование были включены больные РМЖ, проходившие лечение в центре химиотерапии (ХТ) в период с 2021 по 2023 годы, которые получали на дооперационном этапе ХТ.

В исследование вошли пациенты только с морфологически верифицированными случаями аденокарциномы молочной железы с HER2 - позитивным подтипом. Кандидатами на предоперационную системную терапию при HER2 - положительном РМЖ являются пациенты, у которых cT $\geq$ 2 или cN $\geq$ 1 [5].

В исследование были включены 30 пациенток женского пола. Возраст пациенток колебался от 26 до 67 лет. Из них 20 пациенток с люминальным В подтипом, 10 пациенток с не люминальным вариантом. У 4 пациентки – I стадия, у 17 пациенток – II стадия, у 9 пациенток – III стадия была. Всем пациенткам на предоперационном этапе проводился курс ХТ. Часть больных (15 пациенток) получили ХТ двойной блокадой (DCp/D+HerPer), что составило (50%).

Также остальным пациенткам проводились схемы: Трастузумаб с таксанами (D/P+HER), антрациклины (AC). При выборе схемы лечения учитывались такие факторы, как возраст пациента, сопутствующие заболевания, наличие/отсутствие препарата. Количество предоперационных курсов колебалось от 4 до 8.

Непосредственные результаты предоперационной ХТ оценивались по данным объективного эффекта лечения. Лечебный патоморфоз определялся по методике Лавниковой Г.А. [6]:

- при I степени повреждения заметных изменений в общей структуре опухоли отметить не удастся, имеется лишь не свойственный данной опухоли полиморфизм и дистрофия клеток, подавление митозов;

- при II степени в облученных опухолях основная масса паренхимы сохранена, но на

инвазивным РМЖ и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом в случае отсутствия специфической системной терапии [3]. HER2 относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста, куда помимо самого HER2 (HER2/neu или ERBB2) относятся также HER1 (EGFR или ERBB1), HER3 (ERBB3) и HER4 (ERBB4).

Замечательный путь открытия HER2 в качестве онкогена, биомаркера и мишени для лечения очень агрессивной формы РМЖ привело к беспрецедентному улучшению выживаемости. Этот успех является результатом хорошего ответа рецептора HER2 на терапию, нацеленную на HER2, которая сохраняется даже после нескольких линий лечения. Огромный интерес к дальнейшему развитию и открытию лекарств для этой целенаправленной группы РМЖ подтверждается 1922 клиническими испытаниями для HER2+ РМЖ [4].

Цель исследования: оценка непосредственных результатов эффективности неоадъювантной лекарственной терапии РМЖ.

гистотопографических срезах отчетливо видны очаги регрессивных изменений различного характера при наличии выраженных дистрофических изменений в клетках. Отмечается нарушение деления с появлением гигантских клеток, сосудистые изменения, активизацию клеток соединительной ткани;

- при III степени - структура опухоли резко нарушена за счет фиброзного замещения или обширного некроза, или круглоклеточной инфильтрации, выраженных в разных опухолях в неодинаковой степени; на этом фоне определяют остатки опухоли в виде разрозненных групп паренхиматозных клеток обычно с резкими дистрофическими изменениями. Отмечаются выраженные сосудистые расстройства в виде кровоизлияния и лимфостаза: в окружающих нормальных тканях нарастают явления атрофии и дистрофии;

- к IV степени повреждения относят полное исчезновение паренхиматозных элементов опухоли, установленное на гистотопографических срезах, в этих случаях в препаратах могут иногда определяться лишь «следы» бывшей опухоли либо в виде гранулем вокруг роговых масс, либо очагов некроза, лишенных клеточных элементов, либо озера слизи (при слизееобразующих опухолях); выявляется также замещение некротизированной опухоли соединительной тканью, импрегнация ее солями извести, кистообразование.

Примечание. AC - Доксорубицин+Эндоксан, Her - Трастузумаб, Per - Пертузумаб, D - Доцетаксел, P - Паклитаксел, Cp - Карбоплатин.

Проведено исследование объективных показателей эффективности проводимого неоадъювантного лечения.

Лечебный патоморфоз изучался после проведения курсов ХТ, при окончательном морфологическом исследовании операционного материала.

Результаты

Анализ показал, что у 15 пациентов, получавших двойную блокаду, отмечается патоморфоз IV степени (50%). В 6 случаях отмечена патоморфоз III степени (20%), в 5 случаях – патоморфоз II степени (16,6%), в 2

случаях – патоморфоз I степени (6,6%). У 2 пациентов на фоне проводимого лечения было прогрессирование онкологического процесса, мтс в костях в обоих случаях (Рисунок 1).

Таблица №1 - Данные пациентов, получивших предоперационную химиотерапию

№	Возраст пациента	стадия	ИГХ (HER2-положительный)	Схема лечения	Количество курсов	Лечебный патоморфоз
1	60 лет	2а	Люминальный В	РСр+ Her	4	2-3 ст
2	44 года	2а	Люминальный В	4 к АС, 12 еженед Р+6 к Her	12	4 ст
3	54 года	3с	Люминальный В	DCp+HerPer	6	4 ст
4	46 лет	2б	Люминальный В	3к АС, 5к D+Her	8	3 ст
5	26 лет	2а	Люминальный В	DCp+HerPer	6	4 ст
6	42 года	2б	Люминальный В	DCp+HerPer	6	4 ст
7	45 лет	IIa	Люминальный В	DCp+HerPer	4	3ст.
8	58 лет	2б	Не люминальный	5 к АС, 3к Д+ Her	8	2 ст
9	42 года	3а	Не люминальный	DCp +Her+Per	6	4 ст
10	54 года	1	Не люминальный	4 к АС, 4 к D+Her	8	3 ст
11	41 лет	1а	Люминальный В	4АС, 4Д+Her	8	4 ст
12	56 лет	1а	Люминальный В	3АС, 4Д+Her	7	2ст
13	37 лет	2а	Люминальный В	4 к АС+ 4 к Д+Her	8	4 ст
14	59 лет	2	Люминальный В	4к АС, 4к D+HerPer	8	4 ст
15	67 лет	2	Не люминальный	4 к АС, 4 к D+HerPer	8	4 ст
16	54 года	2б	Люминальный В	DCp+HerPer	6	4 ст
17	38 лет	3а	Не люминальный	DCp+HerPer	6	3ст
18	59 лет	2б	Люминальный В	3к АС, 5 к Д+Her	8	2ст
19	62 года	2б	Не люминальный	4к АС, 4к D+Her	8	4ст
20	37 лет	2б	Не люминальный	4к АС, 4к DCp+HerPer	8	4ст
21	57 лет	3а	Люминальный В	2 к АС, 6 к DCp+HerPer	8	1ст
22	56 лет	1	Люминальный В	Д+Her	7	2ст
23	64 года	2	Не люминальный	3 к АС, 4 к Д+Her	7	4ст
24	36 лет	3с	Люминальный В	4 к АС, 4 к D+HerPer	8	1ст
25	59 лет	2б	Не люминальный	3 к АС, 3 к Her	6	4ст
26	40 лет	3	Люминальный В	DCp+HerPer	6	3ст
27	35 лет	3	Люминальный В	DCp+HerPer	6	3ст
28	40 лет	2	Не люминальный	DCp+HerPer	8	4ст
29	60 лет	3	Люминальный В	АС	4	
30	58 лет	3	Люминальный В	АС	4	



Рисунок 1 - Эффективность неoadъювантной терапии на основании лечебного патоморфоза

Обсуждение

По объективным данным, у пациентов до курсов неoadъювантной ХТ при пальпации молочных желез пальпировались плотные образования, с нечеткими контурами, с вовлечением кожи и болезненные; пальпировались увеличенные аксиллярные лимфатические узлы. В динамике после 6-8 курсов ХТ молочные железы становились мягче, размеры образований становились меньше, безболезненные; пораженные лимфатические узлы не пальпировались/уменьшались в размере.

Принимая во внимание положительные результаты исследования CLEOPATRA, Пертузумаб в комбинации с доцетаксолом и трастузумабом был рекомендован для первой линии терапии HER2 - позитивного РМЖ [7,8].

Пациентам с HER2 - положительным РМЖ, которые являются кандидатами на предоперационную системную терапию, рекомендуется ХТ и терапия на основе таргетных препаратов [9].

ХТ и двойная анти - HER2-блокада, связанная с трастузумабом и пертузумабом, показали значительное улучшение показателей лечебного патоморфоза

по сравнению с ХТ и одной анти-HER2-блокадой в предоперационной ХТ [10-12].

Выводы

Таким образом, проведение неоадъювантной терапии с двойной блокадой при РМЖ приводит к полной регрессии опухоли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данное исследование является инициативной работой, каких-либо внешних источников финансирования не было.

Литература

1. World Health Organization. Breast cancer. Website. [Cited 13 March 2024]. Available from URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. [Cited 1 February 2024]. Available from URL: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>
3. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785): 177-182. [Crossref]
4. State of the Art Breast Cancer Care in Central Oregon. Surgical plans tailored to you. 2021. Available from URL: https://www.bendbreastcare.com/?gad_source=1&gclid=EAIaIqobChMIg8Ref-eDAiwMVEheiAx2kgv2kEAAAYASAAEgInjFD_BwE
5. NCCN Guidelines. Breast Cancer. Version 1.2025. Available from URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
6. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // Вестник Академии медицинских наук СССР. - 1976. - № 6. - С. 13-19.
Lavnikova G.A. Nekotory'e zakonomernosti lucheвого patomorfoza opuxolej cheloveka i ix prakticheskoe ispol'zovanie (Some patterns of radiation pathomorphosis of human tumors and their practical use) [in Russian]. Vestnik Akademii medicinskih nauk SSSR. 1976; 6: 13-19.
7. Traynor K. FDA approves pertuzumab for breast cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2012; 69(14): 1178. [Google Scholar]
8. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast*. 2014; 23(5): 489-502. [Google Scholar]
9. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M. et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anti-cancer drugs*. 2011; 22(2): 128-135. [Crossref]
10. Piccart-Gebhart M, Holmes A.P, De Azambuja E, Di Cosimo S. et al. Abstract S1-01: The association between event-free survival and pathological complete response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab or their combination in HER2-positive breast cancer. Survival follow-up analysis of the NeoALTTO study (BIG 1-06). *Cancer Research*, 2013; 73(24): S1-01. [Crossref]
11. Gianni L, Pienkowski T, Im Y.H., Roman L. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 25-32. [Google Scholar]
12. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab. *Journal of Clinical Oncology*, 2015; 33. [Crossref]

HER2 - оң сүт безі қатерлі ісігінің неоадъювантты терапиясынан кейінгі емдік патоморфозды бағалау

Умерзакова Б.Г.¹, Ахбетова А.Ф.²

¹ Химиотерапия және күндізгі бөлімнің меңгерушісі, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: bahyt-06@mail.ru

² Резидент-онколог, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: aruzhan_zhandos@mail.ru

Түйіндеме

Қазақстанда сүт безінің қатерлі ісігімен сырқаттанушылық пен өлім-жітім барлық онкопатологияның құрылымында және әйелдердегі онкологиялық аурулардың құрылымында бірінші орын алады.

Зерттеу мақсаты: Ұлттық ғылыми онкология орталығы базасында HER2 - оң сүт безі қатерлі ісігінің неоадъювантты терапиясының тиімділіктің тікелей нәтижелерін бағалау.

Әдістері. Зерттеуге 2021 және 2023 жылдар аралығында химиотерапия орталығында емделген сүт безі обыры бар 30 пациент енгізілді, олар операцияға дейінгі кезеңде химиотерапия алған.

Нәтижелері. Талдау көрсеткендей, қос блокада алған 15 пациентте IV дәрежелі патоморфоз (50%) анықталды. 6 жағдайда III дәрежелі патоморфоз (20%), 5 жағдайда II дәрежелі патоморфоз (16,6%) байқалды, 2 жағдайда I дәрежелі патоморфоз (6,6%) анықталды. Жүргізіліп жатқан емдеу аясында 2 пациентте онкологиялық процесстің күшеюі, сүйектерде метастаз болды.

Қорытынды. Зерттеу сүт безі қатерлі ісігінде қос блокадалы неоадъювантты терапияны жүргізу ісіктің толық регрессиясына әкелетінін көрсетеді.

Түйін сөздер: сүт безі обыры, HER2-оң түрі, неоадъювантты дәрілік терапия, емдік патоморфоз, ісік регрессиясы.

Assessment of therapeutic pathomorphosis after neoadjuvant therapy of HER2-positive breast cancer

[Bakhyzhan Umerzakova](#)¹, [Aruzhan Akhbetova](#)²

¹ National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: bahyt-06@mail.ru

² Resident-oncologist, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: aruzhan_zhandos@mail.ru

Abstract

In Kazakhstan, the incidence and mortality from breast cancer occupies the first place in the structure of the structure of all oncopathology and in the structure of oncological diseases in women.

The purpose of the study: is to evaluate the immediate results of effectiveness at the level of one organization at the national level, using the example of the National Research Oncology Center.

Methods. The study included 30 patients with breast cancer who were treated at the chemotherapy center between 2021 and 2023, who received CT at the preoperative stage.

Results. The analysis showed that 15 patients receiving double blockade had grade IV pathomorphosis (50%). In 6 cases, pathomorphosis of the III degree (20%) was noted, in 5 cases – pathomorphosis of the II degree (16,6%), in 2 cases – pathomorphosis of the I degree (6,6%). In 2 patients, the cancer process progressed against the background of the treatment, and bone metastasis in both cases.

Conclusions. The study shows that the implementation of neoadjuvant therapy with double blockade in breast cancer leads to complete regression of the tumor.

Key words: breast cancer, Her2 - positive type, neoadjuvant drug therapy, therapeutic pathomorphosis, tumor regression.