



Предикторы полного патоморфологического ответа на неоадъювантную химиотаргетную терапию по схеме ТСНР у пациенток с ранним HER2-положительным раком молочной железы: опыт одного центра

М. С. Рубан[✉], Л. В. Болотина, Ю. Б. Карагодина

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
[✉] ruban.m.s@yandex.ru

Аннотация

Неоадъювантная химиотерапия с двойной анти-HER2 блокадой является стандартом лечения раннего HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ), позволяя достичь полного патоморфологического ответа (pCR) у значительной части пациенток. Однако ответ на терапию гетерогенен, и выявление доступных клинико-морфологических предикторов pCR остается актуальной задачей для персонализации лечения и прогнозирования его эффективности.

Цель исследования. Оценить эффективность неоадъювантной терапии по схеме ТСНР (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб) и выявить независимые клинико-морфологические предикторы достижения pCR у пациенток с HER2-положительным РМЖ IIA–IIIA стадии.

Пациенты и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена. В анализ включены данные 120 пациенток с HER2-положительным РМЖ IIA–IIIA стадии, получивших неоадъювантную терапию по схеме ТСНР в период с 2022 по 2025 г. Основным оцениваемым исходом была частота pCR (ypT0/is ypN0). Для выявления предикторов ответа применялся однофакторный сравнительный анализ и многофакторный анализ с использованием бинарной логистической регрессии. Для определения порогового значения предиктора использовался ROC-анализ.

Результаты. Полный патоморфологический ответ был достигнут у 70 (58,3 %) из 120 пациенток. По результатам многофакторного анализа, единственным независимым предиктором достижения pCR оказался уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР). Установлено, что с увеличением экспрессии ЭР на 1 балл по шкале Allred шансы на достижение pCR снижались на 16,1 % (ОШ 0,839; 95 % ДИ 0,753–0,934; $p = 0,001$). Методом ROC-анализа определено оптимальное пороговое значение уровня экспрессии ЭР ≤ 6 баллов для прогнозирования pCR (AUC = 0,665; $p = 0,001$).

Заключение. Уровень экспрессии ЭР является ключевым независимым предиктором ответа на неоадъювантную терапию по схеме ТСНР у пациенток с HER2-положительным РМЖ. Оценка экспрессии ЭР может использоваться в клинической практике как доступный биомаркер для стратификации пациенток и идентификации группы с меньшей вероятностью достижения pCR, которая может нуждаться в альтернативных или усиленных режимах терапии.

Ключевые слова:

HER2-положительный рак молочной железы, неоадъювантная терапия, полный патоморфологический ответ, эстрогеновые рецепторы

Для цитирования: Рубан М. С., Болотина Л. В., Карагодина Ю. Б. Предикторы полного патоморфологического ответа на неоадъювантную химиотаргетную терапию по схеме ТСНР у пациенток с ранним HER2-положительным раком молочной железы: опыт одного центра. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(4): 34-43. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-4-3> EDN: KBOBFP

Для корреспонденции: Рубан Максим Сергеевич – врач-аспирант отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: ruban.m.s@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-2009>, eLibrary SPIN: 2319-2693, AuthorID: 1170985, Scopus Author ID: 59501818300

Соблюдение этических стандартов: работа выполнена в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Ввиду ретроспективного дизайна и анализа обезличенных данных получение отдельного информированного согласия от пациентов на участие в данном исследовании не требовалось.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: автор статьи Л. В. Болотина является членом редколлегии журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятию в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 12.09.2025; одобрена после рецензирования 31.10.2025; принята к публикации 26.11.2025.

Predictors of complete pathological response to neoadjuvant TCHP therapy in patients with early HER2-positive breast cancer: a single-center experience

M. S. Ruban[✉], L. V. Bolotina, Yu. B. Karagodina

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ ruban.m.s@yandex.ru

Abstract

Neoadjuvant chemotherapy with dual anti-HER2 blockade is the standard of care for early HER2-positive breast cancer (BC), leading to a complete pathological response (pCR) in a significant proportion of patients. However, the response to therapy is heterogeneous, and the identification of accessible clinicopathological predictors of pCR remains a key challenge for treatment personalization and efficacy prediction.

Purpose of the study. To evaluate the efficacy of the TCHP (docetaxel, carboplatin, trastuzumab, pertuzumab) neoadjuvant regimen and to identify independent clinicopathological predictors of achieving pCR in patients with stage IIA–IIIA HER2-positive BC.

Patients and methods. A single-center retrospective study was conducted at the P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. The analysis included data from 120 patients with stage IIA–IIIA HER2-positive BC who received neoadjuvant TCHP therapy between 2022 and 2025. The primary endpoint was the rate of pCR (ypT0/is ypN0). Univariate comparative analysis and multivariate binary logistic regression were used to identify predictors of response. ROC analysis was used to determine the optimal cutoff value for the predictor.

Results. Complete pathological response was achieved in 70 out of 120 patients (58.3%). In the multivariate analysis, estrogen receptor (ER) expression level was the only independent predictor of pCR. For each one-point increase in the Allred score for ER expression, the odds of achieving pCR decreased by 16.1% (OR 0.839; 95% CI 0.753–0.934; $p = 0.001$). ROC analysis identified an optimal cutoff value for ER expression of ≤ 6 points for predicting pCR (AUC = 0.665; $p = 0.001$).

Conclusion. ER expression level is a key independent predictor of response to neoadjuvant TCHP therapy in patients with HER2-positive breast cancer. ER expression assessment can be used in clinical practice as an accessible biomarker for patient stratification and for identifying a group with a lower likelihood of achieving pCR who may require alternative or intensified therapeutic regimens.

Keywords:

HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, complete pathological response, estrogen receptors

For citation: Ruban M. S., Bolotina L. V., Karagodina Yu. B. Predictors of complete pathological response to neoadjuvant TCHP therapy in patients with early HER2-positive breast cancer: a single-center experience. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2025; 12(4): 34–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-4-3> EDN: KBOBFP

For correspondence: Maksim S. Ruban – PhD Student, Department of Chemotherapy, Division of Drug Treatment of Tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: ruban.m.s@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-2009>, eLibrary SPIN: 2319-2693, AuthorID: 1170985, Scopus Author ID: 59501818300

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Because of the retrospective nature of the study and the analysis of de-identified data, separate informed consent from patients was not required.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Larisa V. Bolotina is the Member of the Editorial Board of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 12.09.2025; approved after reviewing 31.10.2025; accepted for publication 26.11.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

HER2-положительный рак молочной железы (PMЖ), который определяется гиперэкспрессией или амплификацией гена ERBB2, представляет собой отдельный молекулярно-биологический подтип, охватывающий 15–20 % всех случаев заболевания [1]. Он характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, что обусловлено постоянной активацией рецептора HER2 и связанных с ним внутриклеточных сигнальных путей – в первую очередь PI3K/Akt/mTOR и Ras/Raf/MAPK. Данная гиперактивация стимулирует неконтролируемый рост, пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток, что детерминирует его высокий злокачественный потенциал [2, 3].

Фундаментальная трансформация терапевтических подходов в лечении HER2-положительного PMЖ была обусловлена внедрением таргетной терапии. Ключевым этапом стало появление трастузумаба, а затем и пертузумаба – моноклональных антител, которые комплементарно блокируют рецептор HER2 на разных уровнях. Их совместное применение обеспечивает более полную и эффективную блокаду HER2-зависимого сигналинга [4, 5].

Эффективность и безопасность двойной анти-HER2 блокады в комбинации с химиотерапией в предоперационном режиме была убедительно доказана в ключевых клинических исследованиях, что утвердило данный подход в качестве мирового стандарта для пациенток с PMЖ II–III стадии [6, 7].

Проведение неoadъювантной химиотаргетной (НАПХТ) терапии на первом этапе у пациенток с ранним HER2-позитивным PMЖ является сегодня предпочтительной стратегией, так как позволяет не только повысить шанс выполнения органосохраняющей операции, но и служит важнейшим инструментом прогнозирования. Ответ опухоли на лечение позволяет стратифицировать пациенток по риску рецидива [8]. Ключевым суррогатным маркером долгосрочного прогноза является достижение полного патоморфологического ответа (pCR/RCB 0), определяемого как отсутствие инвазивной карциномы в молочной железе и регионарных лимфоузлах (ypT0/is ypN0) [9]. Доказано, что достижение pCR напрямую коррелирует со значительным улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости [10, 11]. Кроме того, оценка патоморфологического ответа определяет дальнейшую тактику адъювантной терапии: при наличии резидуальной опухоли показана ее эскалация [12].

Несмотря на высокую эффективность современных режимов, позволяющих достичь pCR у большинства пациенток, сохраняется значительная их доля

с резидуальной опухолью после завершения неoadъювантного лечения, что обуславливает высокий риск рецидива [13]. Этот факт указывает на внутреннюю гетерогенность HER2-положительного подтипа и актуализирует задачу поиска надежных предикторов ответа. Их идентификация позволила бы персонализировать терапию: рассматривать деэскалацию лечения для пациенток с изначально благоприятным прогнозом и, напротив, своевременно интенсифицировать терапию при выявлении потенциальной резистентности опухоли [14].

В качестве потенциальных предикторов ответа традиционно рассматриваются стандартные клинико-морфологические характеристики. Особое внимание уделяется статусу гормональных рецепторов эстрогена (ЭР) и прогестерона, поскольку их экспрессия указывает на наличие перекрестных взаимодействий между эстрогеновым и HER2-сигнальными путями, что может снижать зависимость опухоли от HER2-сигналинга и влиять на эффективность таргетной терапии [15]. Другие изучаемые факторы включают уровень пролиферативной активности Ki-67 и степень злокачественности опухоли [16]. Однако независимое предиктивное значение этих маркеров в эру рутинного применения двойной таргетной блокады требует дальнейшего уточнения.

Цель исследования: оценить эффективность неoadъювантной терапии по схеме TCHP (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб) и выявить независимые клинико-морфологические предикторы достижения pCR у пациенток с HER2-положительным PMЖ IIА–IIIА стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и когорты пациенток

Было проведено одноцентровое ретроспективное исследование на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена. В анализ была включена когорта из 120 пациенток, проходивших лечение по поводу раннего HER2-положительного PMЖ в период с 2022 по 2025 г.

Критерии включения: впервые установленный и морфологически верифицированный инвазивный PMЖ IIА–IIIА стадии (cT1–3N0–1M0) согласно классификации AJCC, 8-е издание; возраст от 18 до 75 лет; удовлетворительное общее состояние (ECOG 0–1). Обязательным условием являлось наличие подтвержденного HER2-положительного статуса опухоли (ИГХ 3+ или ИГХ 2+ с амплификацией гена ERBB2 по данным FISH).

Из исследования исключались пациентки с отдаленными метастазами, первично-множественными злокачественными новообразованиями в анамнезе,

а также получавшие ранее какое-либо противоопухолевое лечение по поводу РМЖ.

Медиана возраста на момент установления диагноза составила 47 лет (39–58). Детальные клинико-морфологические характеристики когорты представлены в табл. 1.

В исследуемой группе преобладал неспецифицированный морфологический тип рака (98,34 %). Наиболее часто встречалась IIA стадия заболевания (61,7 %) и категория cT2 (85,0 %). Исходное поражение регионарных лимфатических узлов (cN1) было выявлено у 50 (41,7 %) пациенток.

При анализе биологических характеристик опухоли 69 (57,5 %) случаев были отнесены к люминальному подтипу (ЭР+ и/или ПР+). Подавляющее большинство опухолей (89,2 %) имели гиперэкспрессию HER2

по данным ИГХ (3+). В когорте преобладали опухоли умеренной (G2, 52,5 %) и высокой (G3, 47,5 %) степени злокачественности, что согласуется с высоким уровнем пролиферативной активности: медиана индекса Ki-67 составила 58 % (35–70), при этом у 97 (80,8 %) пациенток данный показатель превышал 30 %.

Методы обследования и стадирования

Первичное стадирование основывалось на результатах комплексного обследования, включавшего физикальный осмотр, цифровую маммографию и ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных зон лимфооттока. Для исключения отдаленного метастазирования проводилась оценка состояния органов грудной клетки посредством компьютерной томографии (КТ), органов брюшной поло-

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patients' characteristics

Характеристика / Characteristics	Количество пациентов (%) / Number of patients n (%)
Морфологический тип / Morphological type:	
• неспецифицированный / unspecified	118 (98,34 %)
• муцинозный / mucinous	1 (0,83 %)
• микропапиллярный / micropapillary	1 (0,83 %)
Стадия / Stage:	
IIA	74 (61,7 %)
IIB	41 (34,1 %)
IIIA	5 (4,2 %)
T-статус / T status:	
1c	8 (6,7 %)
2	102 (85,0 %)
3	10 (8,3 %)
N-статус / N status:	
0	70 (58,3 %)
1	50 (41,7 %)
Люминальный подтип / Luminal subtype	69 (57,5 %)
Нелюминальный подтип / Non-luminal subtype	51 (42,5 %)
HER2 2+ FISH+	13 (10,8 %)
HER2 3+	107 (89,2 %)
G:	
1	–
2	63 (52,5 %)
3	57 (47,5 %)
Индекс Ki-67 / Ki-67 index, Me (Q1;Q3)	58 (35;70)
Группы по индексу Ki-67: / Ki-67 index groups:	
≤ 20	9 (7,5 %)
20–30	14 (11,7 %)
> 30	97 (80,8 %)
Уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов по шкале Allred (0–8) / Estrogen receptor expression level by Allred score (0–8), Me (Q1;Q3)	6 (0;8)
Уровень экспрессии прогестероновых рецепторов по шкале Allred (0–8) / Progesterone receptor expression level by Allred score (0–8), Me (Q1;Q3)	1 (0;6)

сти и малого таза (КТ или УЗИ), а также костей скелета с помощью остеосцинтиграфии. ПЭТ-КТ выполнялась при наличии клинических показаний для уточнения распространенности опухолевого процесса.

Протокол неoadъювантной терапии и оценка патоморфологического ответа

Все пациентки, включенные в исследование, получили 6 циклов НАПХТ по схеме TCHP. Протокол включал в себя внутривенное введение доцетаксела в дозе 75 мг/м², карбоплатина (с расчетом дозы по формуле Кальверта до AUC 6), трастузумаба (нагрузочная доза 8 мг/кг, поддерживающая – 6 мг/кг) и пертузумаба (нагрузочная доза 840 мг, поддерживающая – 420 мг). Все препараты вводились в первый день каждого 21-дневного цикла.

После завершения неoadъювантного этапа всем пациенткам было выполнено хирургическое вмешательство. Оценка патоморфологического ответа проводилась централизованно в патологоанатомическом отделении института на послеоперационном материале. Степень лекарственного патоморфоза классифицировалась по системе RCB (Residual Cancer Burden). Основной конечной точкой исследования служило достижение полного патоморфологического ответа, определяемого как RCB 0 (ypT0/is ypN0).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics v. 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) на основе базы данных, сформированной в Microsoft Office Excel 2016. Правильность распределения количественного признака оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова ($n > 50$) и критерия Шапиро – Уилка ($n < 50$). Категориальные данные представляли в виде абсолютных частот (n) и процентных долей (%). При распределении количественного признака, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и квартилей ($Q1$; $Q3$). При распределении количественного признака, отличном от нормального, для сравнения двух групп использовали U-критерий Манна – Уитни.

Для сравнения двух групп по качественному признаку применялся критерий χ^2 Пирсона при ожидаемых частотах > 5 , в остальных случаях применяли точный критерий Фишера. Сравнение частот качественного признака в многопольных таблицах проводилось с использованием χ^2 Пирсона.

Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациенток по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95 % доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность терапии

По результатам послеоперационного гистологического исследования pCR (ypT0/is ypN0) был достигнут у 70 (58,3 %) из 120 пациенток. У 50 (41,7 %) пациенток был зафиксирован неполный ответ (наличие резидуальной опухоли). Распределение по степени остаточной опухоли было следующим: I степень (минимальная остаточная опухоль) – у 18 (15,0 %) пациенток, II степень (умеренная) – у 27 (22,5 %) и III степень (выраженная) – у 5 (4,2 %) пациенток.

Факторы, ассоциированные с достижением pCR

Для выявления клинко-морфологических предикторов эффективности неoadъювантной терапии был проведен сравнительный анализ двух групп: 1-ю группу составили пациентки с pCR ($n = 70$), 2-ю группу – пациентки с резидуальной опухолью ($n = 50$). Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 2.

Группы были сопоставимы по возрасту, морфологическому типу опухоли, исходной клинической стадии (включая категории T и N) и степени злокачественности (G) ($p > 0,05$ для всех сравнений).

Статистически значимые различия были выявлены в отношении биологических характеристик опухоли. Нелюминальный подтип достоверно чаще встречался в группе полного ответа по сравнению с группой неполного ответа (54,3 % против 26,0 % соответственно; $p = 0,002$). Это согласуется с данными по экспрессии гормональных рецепторов: медиана балла Allred для ЭР (0 (0–7) против 7 (3–8); $p = 0,001$) и прогестероновых рецепторов (0 (0–6) против 5 (0–6); $p = 0,017$) была значимо ниже у пациенток, достигших pCR.

Также была установлена связь между исходным уровнем экспрессии HER2 и ответом на терапию: в группе pCR доля пациенток с гиперэкспрессией

HER2 (ИГХ 3+) была выше, чем в группе с неполным ответом (94,3 % против 82,0 %; $p = 0,033$).

Аналогичная тенденция наблюдалась для индекса пролиферативной активности Ki-67. Хотя медианы Ki-67 в группах не имели статистически значимых различий ($p = 0,08$), при категориальном анализе было показано, что доля пациенток с высоким Ki-67 (>30 %) была достоверно выше в группе полного ответа (88,6 % против 70,0 %; $p = 0,039$).

Многофакторный анализ предикторов pCR

Для выявления предикторов, ассоциированных с достижением pCR, был выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ. Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

Таблица 2. Сравнительный анализ клинико-морфологических характеристик в группах с полным (pCR) и неполным патоморфологическим ответом
Table 2. Comparative analysis of clinical and morphological characteristics in groups with complete (pCR) and incomplete pathological response

Показатель / Parameter	Полный ответ / Complete response, n = 70	Неполный ответ / Incomplete response, n = 50	p-value
Возраст / Age	47 (41;58)	48 (38;58)	0,558
Морфологический тип / Morphological type:			
• неспецифицированный / unspecified	69 (98,6 %)	49 (98,0 %)	0,347
• муцинозный / mucinous	1 (1,4 %)	—	
• микропапиллярный / micropapillary	—	1 (2,0 %)	
Стадия / Stage:			
IIA	43 (61,43 %)	31 (62,0 %)	0,139
IIB	22 (31,43 %)	19 (38,0 %)	
IIIA	5 (7,14 %)	—	
T-статус / T status:			
1c	4 (5,7 %)	4 (8,0 %)	0,1
2	57 (81,4 %)	45 (90 %)	
3	9 (12,9 %)	1 (2,0 %)	
N-статус / N status:			
0	43 (61,4 %)	27 (54,0 %)	0,416
1	27 (38,6 %)	23 (46,0 %)	
Люминальный подтип / Luminal subtype	32 (45,7 %)	37 (74,0 %)	0,002
Нелюминальный подтип / Non-luminal subtype	38 (54,3 %)	13 (26,0 %)	
HER2 2+ FISH+	4 (5,7 %)	9 (18,0 %)	0,033
HER2 3+	66 (94,3 %)	41 (82,0 %)	
G:			
2	34 (48,6 %)	29 (58,0 %)	0,308
3	36 (51,4 %)	21 (42,0 %)	
Индекс Ki-67 / Ki-67 index, Me (Q1;Q3)	60 (40;70)	45 (29;71)	0,080
Индекс Ki-67 / Ki-67 index:			
≤ 20	3 (4,3%)	6 (12,0%)	0,039
20–30	5 (7,1%)	9 (18,0%)	
> 30	62 (88,6%)	35 (70,0%)	
Уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов по шкале Allred (0–8) / Estrogen receptor expression level by Allred score (0–8), Me (Q1;Q3)	0 (0;7)	7 (3;8)	0,001
Уровень экспрессии прогестероновых рецепторов по шкале Allred (0–8) / Progesterone receptor expression level by Allred score (0–8), Me (Q1;Q3)	0 (0;6)	5 (0;6)	0,017

где p – вероятность полного ответа опухоли, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов риска, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии.

Зависимой переменной выступил полный ответ на лечение (1 = «полный ответ», 0 = «неполный ответ»).

В модель в качестве независимых переменных были включены все факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость в однофакторном анализе: гормональный статус (люминальный/нелюминальный подтипы), статус HER2 (ИГХ 3+ и 2+/FISH+), уровень Ki-67 (> 30 % и ≤ 30 %), а также уровень экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов как непрерывные переменные.

При проведении анализа путем пошагового включения независимых переменных выявлена только одна статистически значимая переменная («уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов») (табл. 3),

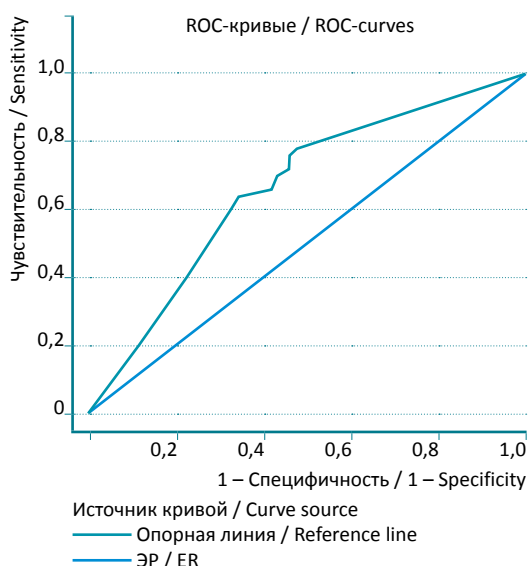


Рис. 1. ROC-кривая прогностической значимости полученной модели в отношении вероятности полного ответа опухоли на лечение

Fig. 1. ROC curve demonstrating the prognostic value of the obtained model for predicting the probability of complete tumor response to treatment

включенная в итоговую прогностическую модель. Построенная логистическая регрессионная модель оказалась статистически значимой ($\chi^2 = 10,972, p = 0,001$). Тест Хосмера – Лемешоу ($\chi^2 = 4,06, p = 0,255$), процент правильно классифицируемых случаев – 65,0 % (AUC = 0,665 (95 % ДИ: 0,567–0,763); $p = 0,001$).

По данным ROC-анализа выявили, что значение зависимой переменной $\geq 0,493$ увеличивает вероятность полного ответа опухоли на лечение. Данное значение после перерасчета соответствует уровню экспрессии ЭР по шкале allred ≤ 6 . Чувствительность полученной модели составила 65,7 %, специфичность – 64 %, диагностическая эффективность – 64,9 % (AUC = 0,665 (95 % ДИ: 0,567–0,763); $p = 0,001$) (рис. 1).

При этом при увеличении уровня экспрессии ЭР на 1 единицу вероятность достижения полного ответа снижается на 16,1 % (ОШ = 0,839 (95 % ДИ: 0,753–0,934), или наоборот – при снижении уровня экспрессии ЭР на 1 единицу вероятность достижения полного ответа увеличивается на 16,1 % (табл. 3).

Анализ ответа в регионарных лимфатических узлах

Дополнительно был проведен анализ ответа в регионарных лимфатических узлах у 50 пациенток с исходным статусом cN1. Элиминация метастазов (ypN0) была достигнута у 34 (68,0 %) из них.

При сравнении групп с ответом ($n = 34$) и без ответа ($n = 16$) в лимфоузлах было установлено, что ключевым фактором, ассоциированным с элиминацией метастазов, вновь оказалась экспрессия ЭР. В группе с положительным ответом в лимфоузлах медиана экспрессии ЭР была значимо ниже, чем в группе без ответа (0 (0–7) баллов против 8 (0–8) баллов соответственно, $p = 0,030$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в исследовании данные демонстрируют высокую частоту pCR, составившую 58,3 %, что соответствует результатам крупных международных исследований по применению двойной анти-HER2

Таблица 3. Параметры бинарной логистической регрессии для прогнозирования положительного ответа опухоли на лечение

Table 3. Binary logistic regression parameters for prediction of positive tumor response to therapy

Переменная / Value	Коэффициент / Coefficient	Стандартная ошибка / Standard error	Критерий Вальда / Wald test	p-value	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI
Экспрессия ЭР / ER expression	-0,176	0,055	10,222	0,001	0,839	0,753-0,934
Константа / Constant	1,112	0,321	11,988	< 0,001	–	–

блокады в сочетании с химиотерапией, где этот показатель варьируется от 45 % до 70 % в зависимости от схемы лечения и характеристик популяции [17–19]. Достижение столь высокого уровня pCR подтверждает эффективность применяемого терапевтического подхода в нашей когорте пациенток.

Основной задачей нашего исследования был поиск факторов, позволяющих прогнозировать достижение pCR. В результате однофакторного анализа мы выявили несколько потенциальных предикторов, включая нелюминальный подтип, высокий уровень Ki-67 (> 30 %), гиперэкспрессию HER2 (ИГХ 3+) и, что наиболее важно, низкий уровень экспрессии гормональных рецепторов. Однако при построении многофакторной регрессионной модели уровень экспрессии ЭР оказался единственным независимым и статистически значимым предиктором pCR.

Эта находка имеет биологическое обоснование. Известно, что HER2-положительные опухоли являются гетерогенной группой, и чувствительность к анти-HER2 терапии во многом определяется их зависимостью от альтернативных сигнальных путей. Опухоли с высокой экспрессией ЭР (люминальный В HER2+ подтип) могут сохранять зависимость от эстрогенового сигнального пути, что делает их относительно более резистентными к терапии, направленной исключительно на блокаду HER2-рецептора [20, 21]. Наши данные наглядно это подтверждают: каждый дополнительный балл по шкале Allred для ЭР снижал шансы на достижение pCR на 16,1 %. Этот результат согласуется с данными других работ, которые также показывают, что гормон-рецептор-негативный статус является одним из самых сильных предикторов pCR при HER2-положительном РМЖ [22, 23].

Интересно, что другие факторы, такие как Ki-67, потеряли свою прогностическую значимость в многофакторной модели. Вероятно, это связано с тем, что высокий Ki-67 и низкая экспрессия гормональных рецепторов часто являются взаимосвязанными характеристиками, и именно гормональный статус является первичным биологическим драйвером, определяющим ответ на лечение в данной подгруппе.

Данный аспект заслуживает отдельного внимания в контексте сравнения с ранее изученными предикторами эффективности НАПХТ [22]. В то время как большинство исследований справедливо указывает на гормон-рецептор-негативный статус как на один из ключевых факторов, ассоциированных с достижением pCR, наш анализ позволяет детализировать эту взаимосвязь [16, 23]. Мы демонстрируем не просто бинарную зависимость (люминальный/нелюминальный подтип), а количественную обратную корреляцию между уровнем экспрессии ЭР по шкале Allred и вероятностью достижения полного патоморфоло-

гического ответа. Такой подход обладает большей предиктивной точностью, чем рассмотрение других известных факторов. Более того, клинические предикторы, такие как стадии T и N, являющиеся основополагающими факторами прогноза выживаемости, в задаче предсказания непосредственного ответа на системную терапию уступают по своей специфичности внутренним биологическим характеристикам опухоли. Таким образом, новизна и практическая значимость нашего исследования состоят в валидации количественной оценки экспрессии ЭР как доступного, воспроизводимого и, что ключевое, более мощного независимого предиктора pCR по сравнению с другими рутинно оцениваемыми маркерами.

С клинической точки зрения, наши результаты могут иметь практическое применение. Разработанная нами модель и определенное пороговое значение экспрессии ЭР ≤ 6 баллов могут использоваться для стратификации пациенток и консультирования относительно ожидаемой эффективности терапии. Более того, подтверждение ключевой роли ЭР в ответе на лечение не только в первичной опухоли, но и в метастатически пораженных лимфатических узлах, усиливает значимость этого биомаркера. Для пациенток с высоким уровнем экспрессии ЭР, у которых вероятность pCR ниже, в будущем могут быть рассмотрены стратегии по интенсификации лечения, например, путем добавления эндокринотерапии к неоадъювантной схеме, что является предметом текущих клинических исследований [24, 25].

Наше исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, в работе не представлены данные об отдаленных результатах, таких как безрецидивная и общая выживаемость, что обусловлено недостаточным сроком последующего наблюдения за пациентками на момент проведения анализа. Несмотря на то, что достижение pCR является общепризнанным суррогатным маркером благоприятного долгосрочного прогноза при HER2-положительном РМЖ, клиническое подтверждение прогностической ценности нашей модели через анализ выживаемости является ключевой будущей задачей. Во-вторых, ретроспективный дизайн может быть сопряжен с риском систематической ошибки отбора и неполнотой данных. В-третьих, одноцентровый характер исследования означает, что результаты, полученные на базе одного учреждения, могут обладать ограниченной внешней валидностью и требуют подтверждения в мультицентровых работах. Наконец, относительно небольшой размер выборки ($n = 120$) мог повлиять на статистическую мощность анализа и не позволить выявить другие потенциально значимые предикторы с меньшим размером эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное исследование подтверждает высокую эффективность неoadъювантной терапии по схеме ТЧП у пациенток с ранним HER2-положительным РМЖ, демонстрируя частоту pCR на уровне 58,3 %. Ключевым и единственным независимым предиктором достижения полного патоморфологического ответа является низкий уровень экспрессии ЭР.

Оценка уровня ЭР по шкале Allred может служить важным, доступным и надежным инструментом для стратификации пациенток и персонализации терапевтических подходов в этой гетерогенной группе больных. В дальнейшем это может стать основой для изучения новых терапевтических стратегий, включая деэскалацию лечения у пациенток с высоким шансом достижения pCR и интенсификацию терапии у больных с прогнозируемой резистентностью.

Список источников / References

- Li YW, Dai LJ, Wu XR, Zhao S, Xu YZ, Jin X, et al. Molecular Characterization and Classification of HER2-Positive Breast Cancer Inform Tailored Therapeutic Strategies. *Cancer Res.* 2024 Nov 4;84(21):3669-3683. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-4066>
- Pan L, Li J, Xu Q, Gao Z, Yang M, Wu X, Li X. HER2/PI3K/AKT pathway in HER2-positive breast cancer: A review. *Medicine (Baltimore).* 2024 Jun 14;103(24):e38508. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000038508>
- Cheng X. A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes (Basel).* 2024 Jul 11;15(7):903. <https://doi.org/10.3390/genes15070903>
- Xu L, Xie Y, Gou Q, Cai R, Bao R, Huang Y, Tang R. HER2-targeted therapies for HER2-positive early-stage breast cancer: present and future. *Front Pharmacol.* 2024 Sep 16;15:1446414. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1446414>
- Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov.* 2023 Feb;22(2):101-126. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00579-0>
- van der Voort A, Liefwaard MC, van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Sanders J, Wesseling J, et al. Efficacy of neoadjuvant treatment with or without pertuzumab in patients with stage II and III HER2-positive breast cancer: a nationwide cohort analysis of pathologic response and 5-year survival. *Breast.* 2022 Oct;65:110-115. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.07.005>
- Canino F, Barbolini M, De Giorgi U, Fontana T, Gaspari V, Gianni C, et al. Safety and efficacy analysis of neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and standard chemotherapy for HER2-positive early breast cancer: real-world data from NeoPower study. *BMC Cancer.* 2024 Jun 15;24(1):735. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12506-0>
- Dowling GP, Keelan S, Toomey S, Daly GR, Hennessy BT, Hill ADK. Review of the status of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer. *Front Oncol.* 2023 Jan 30;13:1066007. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1066007>
- Campbell JL, Yau C, Krass P, Moore D, Carey LA, Au A, et al. Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Aug;165(1):181-191. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4303-8>
- Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00589-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00589-1)
- Lee SY, Yoo TK, Lee SB, Kim J, Chung IY, Ko BS, et al. Prognostic value of residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a comprehensive subtype-specific analysis. *Sci Rep.* 2025 Apr 22;15(1):13977. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98176-9>
- Geyer CE Jr, Untch M, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Wolmark N, et al.; KATHERINE Study Group. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2025 Jan 16;392(3):249-257. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2406070>
- Ma Y, Zhu M, Lv M, Yuan P, Chen X, Liu Z. Impact of residual disease biomarkers on the prognosis of HER2-positive breast cancer following neoadjuvant therapy. *Cancer Med.* 2023 May;12(10):11293-11304. <https://doi.org/10.1002/cam4.5839>
- Fang Y, Zhang Q, Wu Y, Wu J. HER2-positive is an independent indicator for predicting pathological complete response to neoadjuvant therapy and Ki67-changed after neoadjuvant chemotherapy predicts favorable prognosis in Chinese women with locally advanced breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2024 Feb 9;103(6):e37170. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037170>
- Pegram M, Jackisch C, Johnston SRD. Estrogen/HER2 receptor crosstalk in breast cancer: combination therapies to improve outcomes for patients with hormone receptor-positive/HER2-positive breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2023 May 31;9(1):45. <https://doi.org/10.1038/s41523-023-00533-2>
- Hännikäinen EN, Mattson J, Karihtala P. Predictors of successful neoadjuvant treatment in HER2 positive breast cancer. *Oncol Lett.* 2023 Aug 22;26(4):434. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.14021>
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)00163-7)

18. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2278-84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>
19. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, 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. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30570-9)
20. Mehta A, Tripathy D. Co-targeting estrogen receptor and HER2 pathways in breast cancer. *Breast*. 2014 Feb;23(1):2-9. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.09.006>
21. Schettini F, Buono G, Cardalesi C, Desideri I, De Placido S, Del Mastro L. Hormone Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive breast cancer: Where we are now and where we are going. *Cancer Treat Rev*. 2016 May;46:20-6. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.012>
22. Luz P, Lopes-Brás R, de Pinho IS, Patel V, Esperança-Martins M, Gonçalves L, et al. Predictive factors for pCR and relapse following neoadjuvant dual HER2-blockade in HER2+ breast cancer: an international cohort study. *Clin Transl Oncol*. 2025 Nov;27(11):4160-4169. <https://doi.org/10.1007/s12094-025-03937-7>
23. Ding J, Yang Y, Jiang L, Wu W, Shao Z. Predictive factors of pathologic complete response in HER2-positive and axillary lymph node positive breast cancer after neoadjuvant paclitaxel, carboplatin plus with trastuzumab. *Oncotarget*. 2017 May 19;8(34):56626-56634. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17993>
24. Gianni L, Bisagni G, Colleoni M, Del Mastro L, Zamagni C, Mansutti M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and pertuzumab plus palbociclib and fulvestrant in HER2-positive, ER-positive breast cancer (NA-PHER2): an exploratory, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):249-256. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30001-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30001-9)
25. Litton JK, Regan MM, Pusztai L, Rugo HS, Tolaney SM, Garrett-Mayer E, et al. Standardized Definitions for Efficacy End Points in Neoadjuvant Breast Cancer Clinical Trials: NeoSTEEP. *J Clin Oncol*. 2023 Sep 20;41(27):4433-4442. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00435>

Информация об авторах:

Рубан Максим Сергеевич ✉ – врач-аспирант отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-2009>, eLibrary SPIN: 2319-2693, AuthorID: 1170985, Scopus Author ID: 59501818300

Болотина Лариса Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, eLibrary SPIN: 2787-5414, AuthorID: 594953, Scopus Author ID: 50960914200, WoS ResearcherID: U-5441-2019

Карагодина Юлия Борисовна – научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, eLibrary SPIN: 2409-7696, AuthorID: 1170902

Information about authors:

Maksim S. Ruban ✉ – PhD Student, Department of Chemotherapy, Division of Drug Treatment of Tumors, P. Hertsens Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-2009>, eLibrary SPIN: 2319-2693, AuthorID: 1170985, Scopus Author ID: 59501818300

Larisa V. Bolotina – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Chemotherapy Department, Division of Drug Treatment of Tumors, P. Hertsens Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, eLibrary SPIN: 2787-5414, AuthorID: 594953, Scopus Author ID: 50960914200, WoS ResearcherID: U-5441-2019

Yulia B. Karagodina – Researcher, Division of Drug Treatment of Tumors, P. Hertsens Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, eLibrary SPIN: 2409-7696, AuthorID: 1170902

Участие авторов:

Рубан М. С. – написание текста, анализ и интерпретация результатов, статистическая обработка данных, итоговые выводы;
Болотина Л. В. – анализ зарубежной литературы, организация и контроль за выполнением исследования;
Карагодина Ю. Б. – техническое редактирование, оформление библиографии.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Ruban M. S. – manuscript writing, analysis and interpretation of results, statistical processing, and formulation of final conclusions;
Bolotina L.V. – analysis of foreign literature, organization and supervision of the research;
Karagodina Yu. B. – technical editing and preparation of the bibliography.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.