



Непосредственная эффективность и профиль безопасности деэскалированного режима неоадъювантной терапии ТНР при раннем HER2-положительном раке молочной железы: предварительные результаты проспективного исследования

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

Деэскалация неоадъювантной терапии при HER2-положительном раке молочной железы (РМЖ) является одной из ключевых тенденций современной онкологии. Поиск режимов, позволяющих снизить токсичность лечения без ущерба для противоопухолевой эффективности, остается актуальной клинической задачей.

Цель исследования. Оценить непосредственную эффективность (частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR)) и профиль безопасности деэскалированного 12-недельного режима неоадъювантной терапии ТНР (паклитаксел, трастузумаб, пертузумаб) у пациенток с ранним HER2-положительным РМЖ.

Пациенты и методы. В проспективное одноцентровое исследование, проводимое на базе МНИОИ им. П. А. Герцена, включено 55 пациенток с верифицированным HER2-положительным РМЖ стадии IIA–IIB. Все пациентки получали неоадъювантную терапию по схеме ТНР: 12 еженедельных введений паклитаксела (80 мг/м²) на фоне двойной таргетной блокады (трастузумаб + пертузумаб, 4 цикла). Основным оцениваемым исходом была частота pCR (ypT0/is ypN0). Вторичные конечные точки включали профиль токсичности и частоту выполнения органосохраняющих операций.

Результаты. Полный патоморфологический ответ в общей когорте был достигнут у 34 (61,8 %; 95 % ДИ 48,6–73,5) из 55 пациенток. Анализ в подгруппах выявил статистически значимую зависимость эффективности от биологического подтипа: при нелюминальном HER2-положительном раке частота pCR составила 76,2 %, тогда как при люминальном – 52,9 % ($p = 0,04$). Также значимыми факторами, ассоциированными с высокой вероятностью pCR, стали высокая степень злокачественности (G3–87,5 %) и высокий индекс Ki-67 (> 30 % – 73,2 %). Частота эрадикации метастазов в лимфатических узлах у пациенток с исходным статусом cN1 составила 85,0 %. Профиль безопасности режима был благоприятным: не зафиксировано ни одного случая фебрильной нейтропении или токсичности 3–4 степени, редукции доз не потребовалось.

Заключение. Деэскалированный 12-недельный режим ТНР демонстрирует высокую непосредственную эффективность, сопоставимую со стандартными платиносодержащими схемами, при исключительно благоприятном профиле безопасности. Анализ полученных результатов обосновывает возможность использования данной схемы в качестве опции выбора для деэскалации терапии, особенно у пациенток с нелюминальным подтипом опухоли и высоким риском токсичности стандартных режимов.

Ключевые слова:

HER2-положительный рак молочной железы, неоадъювантная терапия, деэскалация, двойная блокада, полный патоморфологический ответ, паклитаксел, трастузумаб, пертузумаб

Для цитирования: Рубан М. С., Болотина Л. В., Карагодина Ю. Б. Непосредственная эффективность и профиль безопасности деэскалированного режима неоадъювантной терапии ТНР при раннем HER2-положительном раке молочной железы: предварительные результаты проспективного исследования. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 8–17. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-1> EDN: JZRINC

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» Минздрава России, 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: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено локальным этическим комитетом МНИОИ им. П. А. Герцена (Протокол №107 от 29.09.2023). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

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 02.02.2026; одобрена после рецензирования 02.03.2026; принята к публикации 10.03.2026.

Immediate efficacy and safety profile of a de-escalated neoadjuvant THP regimen in early HER2-positive breast cancer: preliminary results of a prospective study

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

De-escalation of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer remains one of the key trends in modern oncology. The search for treatment regimens that reduce toxicity without compromising antitumor efficacy remains a clinically relevant challenge.

Purpose of the study. To evaluate the immediate efficacy (pathological complete response rate) and safety profile of a de-escalated 12-week neoadjuvant THP regimen (paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab) in patients with early HER2-positive breast cancer.

Patients and methods. A prospective single-center study conducted at the P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute included 55 patients with verified stage IIA–IIB HER2-positive breast cancer. All patients received THP neoadjuvant therapy consisting of 12 weekly infusions of paclitaxel (80 mg/m²) combined with dual HER2 blockade (trastuzumab + pertuzumab, 4 cycles). The primary endpoint was the pathological complete response (pCR) rate (ypT0/is ypN0). Secondary endpoints included the toxicity profile and the rate of breast-conserving surgery.

Results. A pathological complete response was achieved in 34 (61.8 %; 95 % CI 48.6–73.5) of 55 patients in the overall cohort. Subgroup analysis revealed a statistically significant association between efficacy and biological subtype: the pCR rate was 76.2 % in non-luminal HER2-positive cancer compared to 52.9 % in the luminal subtype ($p = 0.04$). High tumor grade (G3, 87.5 %) and high Ki-67 index (>30 %, 73.2 %) were also significant factors associated with a high probability of pCR. The rate of lymph node metastasis eradication in patients with initial cN1 status was 85.0 %. The safety profile was favorable: no cases of febrile neutropenia or grade 3–4 toxicity were recorded, and no dose reductions were required.

Conclusion. The de-escalated 12-week THP regimen demonstrates high immediate efficacy, comparable to standard platinum-containing regimens, with an exceptionally favorable safety profile. The results support the use of this regimen as a de-escalation option, particularly for patients with non-luminal tumor subtypes and those at high risk of toxicity from standard treatment regimens.

Keywords:

HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, de-escalation, dual blockade, pathological complete response, paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab

For citation: Ruban M. S., Bolotina L. V., Karagodina Yu. B. Immediate efficacy and safety profile of a de-escalated neoadjuvant THP regimen in early HER2-positive breast cancer: preliminary results of a prospective study. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(1): 8-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-1> EDN: JZRIHC

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. The study was approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 107 of 29.09.2023) at the A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. All patients signed a voluntary informed consent form for participation in the study and processing of personal data.

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 02.02.2026; approved after reviewing 02.03.2026; accepted for publication 10.03.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неoadъювантная лекарственная терапия с двойной HER2-блокадой в комбинации с цитостатиками существенно улучшила прогноз лечения пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы (РМЖ) [1]. На сегодняшний день наиболее предпочтительным является безантрациклиновый режим ТСНР (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб), который позволяет достичь полного патоморфологического ответа (pCR) у 50–65 % больных, что напрямую коррелирует с увеличением показателей безрецидивной и общей выживаемости. Однако высокая эффективность данного режима сопряжена со значимой токсичностью: высокая частота гематологических и гастроинтестинальных осложнений, а также периферической полинейропатии остается существенной проблемой, зачастую приводящей к нарушению дозовой и интервальной интенсивности лечения [2, 3]. В связи с этим актуальным направлением современной онкологии стала деэскалация неoadъювантной терапии, целью которой является снижение токсичности без потери противоопухолевой эффективности [4].

Пилотные исследования, такие как WSG-ADAPT HER2+/HR- [5] и DAPHNE [6], продемонстрировали обнадеживающие результаты применения «облегченных» схем на основе таксана в сочетании с трастузумабом и пертузумабом. Эти данные послужили основой для инициирования крупных проспективных испытаний, результаты которых (в частности, neoCARHP и CompassHER2-pCR) были представлены на конгрессе ASCO 2025 [7, 8].

Убедительные доказательства возможности безопасного исключения карбоплатина были получены в исследовании III фазы neoCARHP, проведенном на азиатской популяции пациентов ($n = 774$). Авторы продемонстрировали, что режим ТНР на протяжении 18 нед. не уступает стандарту ТСНР по частоте достижения pCR (64,1 % против 65,9 %; P non-inferiority = 0,0089). При этом профиль безопасности деэскалированного режима оказался достоверно лучше: частота нежелательных явлений 3–4-й степени составила 20,7 % против 34,6 % в группе контроля. Следует отметить, что дизайн исследования допускал использование различных таксанов – доцетаксела, паклитаксела и наб-паклитаксела [7].

В крупном исследовании II фазы CompassHER2-pCR (EA1181) оценивалась эффективность режима ТНР у более чем 2000 пациенток. В данном протоколе также использовались различные таксаны, однако анализ результатов выявил преимущество еженедельного введения паклитаксела (12 нед.) по сравнению с 3-недельным введением доцетаксела: использова-

ние паклитаксела ассоциировалось с достоверно более высокой частотой pCR (ОШ 1,48; 95 % ДИ 1,2–1,81). Общая эффективность терапии оказалась гетерогенной: в группе гормон-рецептор-негативного (HR-негативного) рака частота pCR достигла 63,7 %, тогда как в люминальной когорте (HR-позитивный) этот показатель составил 32,5 %. Более того, была подтверждена обратная зависимость ответа от уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов: при экспрессии > 70 % вероятность достижения pCR существенно снижается [8].

В российской клинической практике опыт применения подобных режимов пока ограничен.

Целью исследования стала оценка непосредственной эффективности (частота достижения pCR) и профиля безопасности деэскалированного 12-недельного режима неoadъювантной терапии ТНР (паклитаксел, трастузумаб, пертузумаб) у пациенток с ранним HER2-положительным РМЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и когорты пациенток

В основу работы положены промежуточные результаты проспективного одноцентрового исследования, выполняемого в МНИОИ им. П. А. Герцена. Анализируемая когорта включает 55 пациенток с верифицированным ранним HER2-положительным РМЖ, неoadъювантная терапия которым была иницирована в 2023–2024 гг. и к моменту анализа полностью завершена хирургический этап.

Критерии включения: гистологически подтвержденный инвазивный РМЖ стадии II–IIb (TNM 8-го пересмотра); возраст от 18 до 75 лет и сохраненный соматический статус (ECOG 0–1). Статус HER2 определялся как положительный при наличии гиперэкспрессии (ИГХ 3+) или амплификации гена ERBB2 (FISH+ при ИГХ 2+). Не включались в исследование пациентки с наличием отдаленных метастазов, синхронными или метакронными злокачественными опухолями другой локализации, тяжелой сопутствующей кардиальной патологией (включая перенесенный инфаркт миокарда), а также получавшие какое-либо предшествующее лечение по поводу текущего заболевания.

В промежуточный анализ включено 55 пациенток. Медиана возраста в исследуемой когорте составила 52 года (диапазон 29–75 лет). Большинство пациенток имели стадию IIA (70,9 %), поражение лимфоузлов (cN1) на момент диагностики было верифицировано у 20 (36,4 %) больных. Подробные клинико-морфологические характеристики представлены в табл. 1.

В подавляющем большинстве случаев (94,5 %) гистологическая структура опухоли была представлена инвазивной карциномой неспецифического типа.

Редкие гистологические варианты (муцинозный, апокриновый и дольковый рак) встречались в единичных случаях (по 1,8 % соответственно). Опухоли характеризовались преимущественно умеренной степенью злокачественности (G2–70,9 %), однако треть случаев

(29,1 %) была представлена высокозлокачественными карциномами G3. В когорте преобладали опухоли с высокой пролиферативной активностью: медиана Ki-67 составила 55 %, при этом у 74,5 % пациенток индекс превышал 30 %.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика включенных в анализ пациентов (n = 55)
Table 1. Clinicopathological characteristics of patients included in the analysis (n = 55)

Характеристика / Characteristic	Значение / Value
Возраст, лет / Age, years	
Медиана (диапазон) / Median (range)	52 (29–75)
Стадия заболевания, n (%) / Clinical stage, n (%)	
IIA	39 (70,9 %)
IIB	16 (29,1 %)
Размер первичной опухоли (cT), n (%) / Primary tumor size (cT), n (%)	
cT1c	5 (9,1 %)
cT2	49 (89,1 %)
cT3	1 (1,8 %)
Статус регионарных лимфоузлов (cN), n (%) / Regional lymph node status (cN), n (%)	
cN0	35 (63,6 %)
cN1	20 (36,4 %)
Гистологический тип опухоли, n (%) / Histological type, n (%)	
Инвазивная неспецифицированная карцинома / Invasive carcinoma of no special type (NST)	52 (94,5 %)
Другие (муцинозный, апокриновый, дольковый) / Other (mucinous, apocrine, lobular)	3 (5,5 %)
Степень злокачественности (G), n (%) / Histological grade (G), n (%)	
G2 (умеренная) / G2 (moderate)	39 (70,9 %)
G3 (высокая) / G3 (high)	16 (29,1 %)
Иммунофенотип, n (%) / Immunophenotype, n (%)	
Люминальный HER2-положительный / Luminal HER2-positive	34 (61,8 %)
Нелюминальный HER2-положительный / Non-luminal HER2-positive	21 (38,2 %)
Статус HER2, n (%) / HER2 status, n (%)	
ИГХ 3+ / IHC 3+	52 (94,5 %)
ИГХ 2+ / FISH+ / HC 2+ / FISH-positive	3 (5,5 %)
Индекс Ki-67, n (%) / Ki-67 index, n (%)	
≤ 30 %	14 (25,5 %)
> 30 %	41 (74,5 %)
Герминальные мутации, n (%) / Germline mutations, n (%)	
BRCA1/2 или CHEK2 / BRCA1/2 or CHEK2	3 (5,5%)
Не выявлено / Not detected	52 (94,5%)

При иммуногистохимическом анализе люминальный HER2-положительный подтип выявлен у 34 (61,8 %) пациентов, нелюминальный – у 21 (38,2 %). Подавляющее большинство опухолей (94,5 %) имели гиперэкспрессию HER2 (ИГХ 3+). Патогенные герминальные мутации были обнаружены у 3 (5,5 %) пациенток: одна мутация в гене BRCA2 и две – в гене CHEK2.

Методы обследования и стадирования

Для определения распространенности опухолевого процесса применялся стандартный диагностический алгоритм: физикальный осмотр, цифровая маммография и УЗИ молочных желез с регионарными зонами лимфооттока. Поражение регионарных лимфатических узлов (cN1) верифицировалось цитологически: всем пациенткам с УЗИ-признаками метастатического поражения выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковой навигацией. При исходном планировании органосохраняющего вмешательства до начала неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) выполнялась предоперационная внутритканевая маркировка первичного опухолевого очага под ультразвуковым контролем для обеспечения точной хирургической навигации после завершения лекарственного этапа. Исключение отдаленного метастазирования проводилось с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки, комплексного обследования брюшной полости и малого таза и остеосцинтиграфии.

Оценка рецепторного статуса опухоли проводилась иммуногистохимическим методом с использованием шкалы Allred (суммарный балл 0–8, отражающий долю позитивных ядер и интенсивность окрашивания). Нелюминальный подтип констатировался при ЭР–/ПР– (Allred 0–2 балла для обоих рецепторов), люминальный подтип – при ЭР+ и/или ПР+ (Allred \geq 3 баллов).

Протокол неoadъювантной терапии и оценка патоморфологического ответа

Всем пациенткам проводилась неoadъювантная лекарственная терапия в деэскалированном режиме THP общей продолжительностью 12 нед. Схема лечения включала еженедельные инфузии паклитаксела (80 мг/м², 12 введений) на фоне введения трастузумаба (нагрузочная доза 8 мг/кг, далее 6 мг/кг) и пертузумаба (нагрузочная доза 840 мг, далее 420 мг) один раз в 3 недели (всего 4 цикла). Профилактика гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) не входила в стандартный протокол и назначалась только по клиническим показаниям.

Хирургическое лечение выполнялось после завершения лекарственного этапа. Патоморфологический

ответ оценивался централизованно на операционном материале с использованием системы Residual Cancer Burden (RCB). В качестве суррогатного маркера эффективности рассматривалось достижение pCR, соответствующего категории RCB-0 (ypT0/is ypN0). Мониторинг нежелательных явлений осуществлялся на каждом визите в соответствии со шкалой NCI CTCAE v.5.0.

При достижении ypT \leq 1a, ypN0, RCB 0–I планировалось продолжение постнеoadъювантной терапии трастузумабом до суммарной длительности анти-HER2 терапии 1 год, при люминальном РМЖ – в комбинации с гормонотерапией. При ypT \geq 1b и/или ypN+ и/или RCB II–III планировалась постнеoadъювантная терапия трастузумаб эмтанзином (3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, до 14 циклов), при люминальном РМЖ – также в комбинации с гормонотерапией. Послеоперационная лучевая терапия назначалась при наличии стандартных показаний (органосохраняющая операция и/или факторы высокого риска рецидива). При выявлении признаков клинического прогрессирования на фоне НАХТ дальнейшая тактика (смена режима лекарственного лечения и/или досрочное выполнение оперативного вмешательства) определялась решением мультидисциплинарного консилиума.

Статистический анализ

Анализ данных выполнен в программном пакете IBM SPSS Statistics v.27. Проверка нормальности распределения количественных переменных проводилась критерием Шапиро – Уилка; при отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена медианой и диапазоном значений. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами. Для выявления статистически значимых различий качественных признаков использовались точный критерий Фишера (при ожидаемых частотах менее 5) и критерий χ^2 Пирсона. Сравнение количественных переменных в двух независимых группах (pCR и non-pCR) проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Уровень значимости $p < 0,05$ принят как пороговый.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность терапии и факторы прогноза

За весь период проведения неoadъювантной терапии в исследуемой когорте случаев клинического прогрессирования заболевания зарегистрировано не было. По данным планового гистологического исследования операционного материала, полный патоморфологический ответ (pCR, RCB-0) в общей ко-

горте был достигнут у 34 (61,8 %; 95 % ДИ 48,6–73,5) из 55 пациенток. В случаях резидуальной опухоли распределение по классам остаточной опухолевой нагрузки (RCB) в общей когорте составило: RCB-I – 18,2 % (10/55), RCB-II – 18,2 % (10/55) и RCB-III – 1,8 % (1/55). При анализе в зависимости от биологического подтипа (рис. 1) распределение выглядело следующим образом: в подгруппе нелюминального РМЖ ($n = 21$) pCR был достигнут у 76,2 % (16/21) пациенток, частота RCB-I составила 19,0 % (4/21), RCB-II – 4,8 % (1/21), случаев RCB-III зафиксировано не было. В люминальной подгруппе ($n = 34$) частота RCB-0 составила 52,9 % (18/34), доля минимальной остаточной опухоли (RCB-I) – 17,6 % (6/34), умеренной (RCB-II) – 26,5 % (9/34), выраженной (RCB-III) – 2,9 % (1/34). Обращает на себя внимание, что подавляющее большинство пациенток с умеренной и выраженной остаточной опухолевой нагрузкой (RCB II–III) имели люминальный подтип: 10 из 11 (90,9 %).

Выраженный противоопухолевый эффект терапии позволил выполнить органосохраняющие операции (радикальная резекция) более чем у половины больных – в 29 (52,7 %) случаях, мастэктомия выполнена у 26 (47,3 %) пациенток. Относительно высокая доля мастэктомий в ряде случаев была обусловлена соотношением объема опухоли к объему молочной железы, мультицентричным характером роста опухоли, а также предпочтениями пациенток. В 3 (5,5 %) случаях объем операции в виде мастэктомии был обусловлен наличием подтвержденной патогенной герминальной мутации (1 случай – BRCA2, 2 случая – CHEK2), несмотря на хороший клинический ответ. Объем вмешательства на регионарных зонах лим-

фооттока определялся исходным статусом регионарных лимфоузлов и ответом на НАХТ. В подгруппе cN0 ($n = 35$) во всех случаях выполнялась биопсия сторожевого лимфатического узла (35/35; 100,0 %). В подгруппе cN1 ($n = 20$), несмотря на высокую частоту конверсии в ypN0, стандартным подходом оставалась радикальная операция на зонах лимфооттока в объеме подмышечно-подлопаточной лимфодиссекции I–II уровня с/без выделения подключичной клетчатки (19/20; 95,0 %), биопсия сторожевого лимфатического узла выполнена в 1 (5,0 %) случае.

Для идентификации предикторов эффективности был проведен однофакторный анализ, который выявил статистически значимую связь частоты достижения pCR со степенью злокачественности, пролиферативной активностью и гормональным статусом опухоли (табл. 2).

Так, опухоли высокой степени злокачественности (G3) демонстрировали существенно более высокую чувствительность к терапии: частота pCR в этой группе составила 87,5 %, тогда как при умеренной степени (G2) она не превышала 51,3 % ($p = 0,015$). Аналогичная закономерность прослеживалась и для индекса Ki-67: в группе с высокой пролиферативной активностью (> 30 %) полный ответ был зарегистрирован у 73,2 % пациенток против 28,6 % в группе с низким Ki-67 ($p = 0,005$); медиана Ki-67 у ответивших на лечение была почти в два раза выше по сравнению с группой резидуальной опухоли (62 % против 35 %, $p = 0,009$). Негативное прогностическое влияние подтвердил и люминальный фенотип: частота pCR при нелюминальном подтипе достигала 76,2 %, достоверно выше, чем при люминальном (52,9 %, $p = 0,04$),

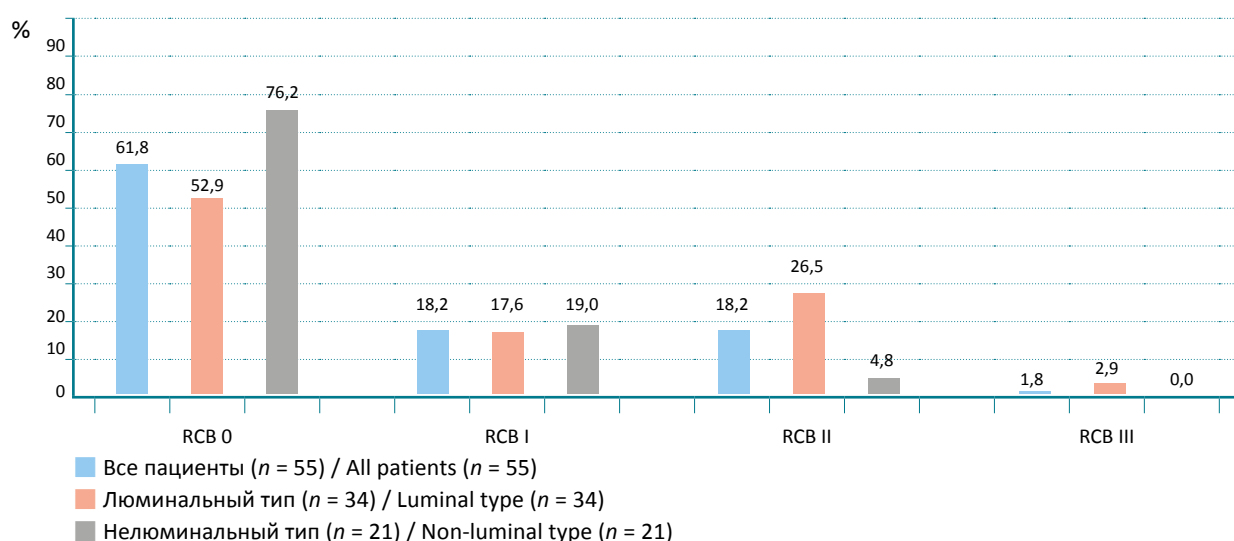


Рис. 1. Распределение классов остаточной опухолевой нагрузки (RCB) после неoadъювантной терапии ТНР

Fig. 1. Distribution of residual cancer burden (RCB) classes after neoadjuvant THP therapy

что также коррелировало с более низким уровнем экспрессии эстрогеновых рецепторов в группе полного ответа (медиана Allred 3,5 против 8,0 баллов, $p = 0,01$). В то же время размер первичной опухоли (cT) и статус регионарных лимфоузлов (cN) не показали статистически значимой ассоциации с вероятностью достижения полной регрессии.

Ответ в регионарных лимфатических узлах

Был проведен отдельный анализ эффективности терапии в отношении метастатического поражения регионарных лимфоузлов. В подгруппу с исходно

подтвержденным статусом cN1 вошли 20 пациенток. После завершения неoadъювантной терапии полная эрадикация опухолевых клеток в лимфоузлах (ypN0) была констатирована у 17 (85,0 %) из них. Следует отметить, что частота конверсии в лимфоузлах (ypN0) оказалась выше, чем частота полного ответа в первичной опухоли (ypT0) в этой же когорте (85,0 % против 60,0 %). В 5 случаях (25 % от подгруппы cN1) наблюдался феномен диссоциированного ответа: сохранение резидуальной опухоли в молочной железе при полной санации аксиллярных лимфоузлов. У больных с исходным статусом cN1 ($n = 20$) преоб-

Таблица 2. Однофакторный анализ факторов, ассоциированных с достижением pCR
Table 2. Univariate analysis of factors associated with achieving pathological complete response (pCR)

Показатель / Variable	Всего / Total, $n = 55$	pCR, $n = 34$	non-pCR, $n = 21$	Частота pCR / Rate, %	p-value
Степень злокачественности (G) / Histological grade (G)					0,015
G2	39	20	19	51,3	
G3	16	14	2	87,5	
Индекс Ki-67 / Ki-67 index					0,005
≤ 30 %	14	4	10	28,6	
> 30 %	41	30	11	73,2	
Биологический подтип / Biological subtype					0,04
Люминальный HER2+ / Luminal HER2-positive	34	18	16	52,9	
Нелюминальный HER2+ / Non-luminal HER2-positive	21	16	5	76,2	
Статус лимфоузлов (cN) / Lymph node status (cN)					0,56
cN0	35	23	12	65,7	
cN1	20	11	9	55,0	

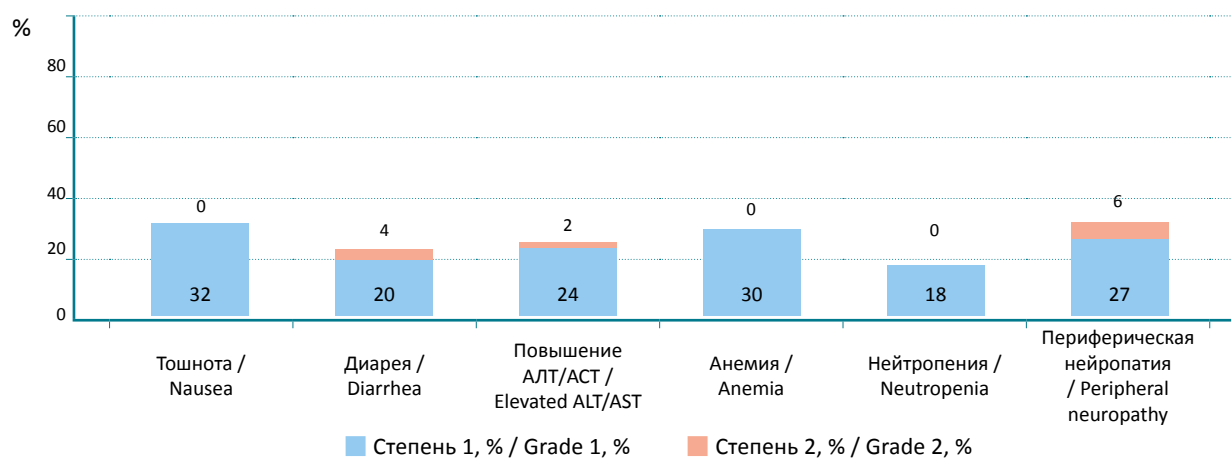


Рис. 2. Частота и степень тяжести нежелательных явлений на фоне неoadъювантной терапии THP

Fig. 2. Frequency and severity of adverse events during neoadjuvant THP therapy

ладали опухоли с высокой пролиферативной активностью: Ki-67 >30 % отмечен у 16 (80,0 %) пациенток; доля нелюминального подтипа составила 10 (50,0 %), G3–6 (30,0 %). Таким образом, высокая частота ypN0 в данной подгруппе может быть обусловлена преобладанием биологически агрессивных опухолей. Учитывая малое число случаев ypN+, данные наблюдения носят описательный характер.

Токсичность

Профиль безопасности режима ТНР оценивался у всех 55 включенных в анализ пациенток (рис. 2).

Лечение характеризовалось благоприятной переносимостью. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были гастроинтестинальная и гематологическая токсичность. Тошнота 1-й степени отмечена у 32 % больных. Диарея наблюдалась преимущественно в легкой форме (1-я степень – 20 %), у 2 (3,6 %) пациенток зафиксированы эпизоды диареи 2-й степени, купированные стандартной симптоматической терапией. Транзиторное повышение активности трансаминаз (АЛТ/АСТ) 1-й степени выявлено в 24 % случаев, повышение 2-й степени – у 1 (1,8 %) пациентки. Анемия 1-й степени зарегистрирована у 30 % пациентов. Нейтропения 1-й степени наблюдалась в 18 % случаев.

За весь период наблюдения не было зафиксировано ни одного случая фебрильной нейтропении, а также нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести. Периферическая полинейропатия 1–2-й степени зарегистрирована у 18 (32,7 %) пациенток: степень 1 – у 15 (27,3 %), степень 2 – у 3 (5,5 %). Все случаи носили легкий характер и не требовали медикаментозной коррекции. В связи с отсутствием показаний Г-КСФ не применялись ни в одном случае. Все пациентки завершили запланированный объем терапии без редукции доз и нарушения интервалов между введениями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Деэскалация неoadъювантной терапии при HER2-положительном РМЖ является одной из наиболее актуальных тенденций современной онкологии [9]. Ключевой вопрос заключается в поиске оптимального баланса: возможно ли не только исключить высокотоксичные агенты (препараты платины, антрациклины), но и сократить длительность лечения без потери его эффективности [1, 10]. Результаты нашего проспективного исследования вносят важный вклад в решение этой задачи.

В анализируемой когорте частота полного патоморфологического ответа (pCR) на фоне деэскалированного 12-недельного режима ТНР составила 61,8 %.

Этот показатель численно сопоставим с результатами, полученными в недавнем исследовании III фазы неоCARHP (64,1 % в группе 18 нед. ТНР) [7]. Примечательно, что наши данные оказались выше, чем в общей популяции исследования CompassHER2-pCR (44 %). Вероятной причиной такого различия может являться использование в нашем протоколе еженедельного введения паклитаксела, который, согласно субанализу CompassHER2-pCR, продемонстрировал достоверное преимущество перед 3-недельным введением доцетаксела (ОШ 1,48 в пользу паклитаксела) [8]. Таким образом, наш опыт подтверждает, что именно еженедельный режим таксанов является оптимальным «партнером» для двойной таргетной блокады в условиях деэскалации.

Особого внимания заслуживает высокая эффективность терапии в подгруппе нелюминального HER2-положительного РМЖ, где частота pCR достигла 76,2 %. Этот результат практически идентичен эффективности стандартных режимов (ТСНР, АС-ТНР), что подтверждает обоснованность деэскалации терапии для данной категории больных. В люминальной подгруппе частота полных ответов была ожидаемо ниже – 52,9 %, что согласуется с мировыми данными о меньшей чувствительности гормон-позитивных опухолей к цитостатикам [11–13].

Важной находкой исследования стала высокая частота эрадикации метастазов в регионарных лимфатических узлах (85,0 % у пациентов с cN1), которая превышала частоту ответа в первичной опухоли. Данный феномен «диссоциированного ответа» (ypN0 при резидуальной опухоли в молочной железе) нередко наблюдается при HER2-положительном раке и, вероятно, свидетельствует о высокой чувствительности метастатических клонов к таргетной терапии [14]. Полученные данные поддерживают обоснованность современной тенденции к минимизации объема аксиллярной хирургии (выполнение таргетной аксиллярной диссекции вместо полной лимфодиссекции) у пациенток с отличным клиническим ответом на лечение [15, 16].

Профиль токсичности режима ТНР оказался исключительно благоприятным. Полное отсутствие случаев фебрильной нейтропении, а также нежелательных явлений 3–4-й степени выгодно отличает данный режим от классической схемы ТСНР, где частота подобных осложнений остается существенной [17, 18]. Низкая гематологическая токсичность режима ТНР позволяет избежать рутинной первичной профилактики Г-КСФ, что снижает лекарственную нагрузку на пациента и обеспечивает потенциальное фармакоэкономическое преимущество по сравнению со схемой ТСНР, требующей обязательного применения Г-КСФ. Отсутствие не-

обходимости в редукции доз позволило сохранить запланированную дозовую интенсивность лечения у всех пациенток.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, представленные данные являются результатом промежуточного анализа первой когорты пациентов ($n = 55$) из продолжающегося проспективного набора, что ограничивает статистическую мощность при выявлении редких предикторов. Во-вторых, одноцентровой дизайн требует осторожности при экстраполяции результатов. В-третьих, на данный момент мы не располагаем данными о долгосрочных результатах (безрецидивная и общая выживаемость). Оценка этих показателей запланирована на следующем этапе исследования по мере увеличения сроков наблюдения. Следует учитывать, что небольшой объем выборки ($n = 55$) и малое количество событий не позволили провести полноценный многофакторный регрессионный анализ. Также, учитывая поисковый характер работы, поправка на множественные сравнения не применялась, поэтому выявленные ассоциации следует расценивать как предварительные и требующие подтверждения в более крупных когортах. Тем не менее, проспективный дизайн, строгие критерии отбора и централизованная оценка патоморфоза по системе RCB обеспечивают высокое качество полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Деэскалированный 12-недельный курс неoadъювантной терапии по схеме THP (еженедельный паклитаксел + трастузумаб + пертузумаб) продемонстрировал высокую непосредственную эффективность у пациенток с ранним HER2-положительным РМЖ, позволив достичь полного патоморфологического ответа в 61,8 % случаев. Наибольшая эффективность применения данного подхода установлена у пациенток с нелюминальным подтипом и опухолями высокой степени злокачественности – результаты были сопоставимы со стандартными режимами. Исключительно благоприятный профиль токсичности в сочетании с высокой противоопухолевой активностью обосновывает возможность использования данной схемы в клинической практике, особенно у пациенток, имеющих противопоказания к назначению карбоплатина или антрациклинов. Отсутствие необходимости в применении профилактики Г-КСФ является дополнительным клиническим и фармакоэкономическим преимуществом исследуемого режима. Исследование продолжается – дальнейшими задачами являются сравнительный анализ эффективности с группой исторического контроля (режим ТСНР), а также оценка показателей безрецидивной и общей выживаемости.

Список источников / References

1. 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>
2. Hassett MJ, Li H, Burstein HJ, Punglia RS. Neoadjuvant treatment strategies for HER2-positive breast cancer: cost-effectiveness and quality of life outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 May;181(1):43–51. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05587-5>
3. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2017;12(2):81–92. <https://doi.org/10.2174/1574887112666170202165049>
4. Tauber N, Cirkel C, Claussen A, Fick F, Kontomanolis E, Krawczyk N, Rody A, Banys-Paluchowski M. HER2-Positive Early Breast Cancer: Time for Ultimate De-Escalation? *Cancers (Basel).* 2024 Mar 11;16(6):1121. <https://doi.org/10.3390/cancers16061121>
5. Nitz U, Gluz O, Graeser M, Christgen M, Kuemmel S, Grischke EM, et al.; WSG-ADAPT investigators. De-escalated neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab therapy with or without weekly paclitaxel in HER2-positive, hormone receptor-negative, early breast cancer (WSG-ADAPT-HER2+/HR-): survival outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 May;23(5):625–635. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00159-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00159-0)
6. Waks AG, Desai NV, Li T, Poorvu PD, Partridge AH, Sinclair N, et al. A prospective trial of treatment de-escalation following neoadjuvant paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2022 May 10;8(1):63. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00429-7>
7. Gao HF, Ye GL, Lin Y, Huang Q, Dong J, Cao Y, et al. Neoadjuvant Taxane Plus Trastuzumab and Pertuzumab With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The Randomized Noninferiority Phase III neoCARHP Trial. *J Clin Oncol.* 2026 Jan 23;JCO2502176. <https://doi.org/10.1200/jco-25-02176>
8. Tung NM, et al. Predicting pathologic complete response (pCR) from clinicopathologic variables and HER2DX genomic test in stage II/III HER2+ breast cancer treated with taxane, trastuzumab, and pertuzumab (THP): Secondary results from the EA1181/CompassHER2 pCR trial. *J Clin Oncol.* 2025;43(16_suppl):501–501.
9. Wu S, Bian L, Wang H, Zhang S, Wang T, Yu Z, et al. De-escalation of neoadjuvant taxane and carboplatin therapy in HER2-positive breast cancer with dual HER2 blockade: a multicenter real-world experience in China. *World J Surg Oncol.* 2024 Aug 21;22(1):214. <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03468-5>

10. Werutsky G, Rosa ML. De-escalation of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: an overview. *Ann Palliat Med*. 2020 Jul;9(4):1352–1357. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1035>
11. 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>
12. 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>
13. Chen HL, Chen Q, Deng YC. Pathologic complete response to neoadjuvant anti-HER2 therapy is associated with HER2 immunohistochemistry score in HER2-positive early breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Nov 5;100(44):e27632. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027632>
14. Jankowski C, Michel E, Vincent L, Beltjens F, Arnould L, Ladoire S, Coutant C. Axillary pathologic response after neoadjuvant chemotherapy and surgery according to breast cancers subtypes and survival impact. *Bull Cancer*. 2023 Jun;110(6):605–615. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2023.03.009>
15. Wazir U, Mokbel K. De-Escalation of Breast Cancer Surgery Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Eur J Breast Health*. 2021 Dec 30;18(1):6–12. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-5-4>
16. Chen H, Qian X, Mao L, Tao Y, Yang Y, Gui X, et al. De-escalation of axillary surgery after neoadjuvant therapy in breast cancer: long-term outcomes of sentinel lymph node biopsy alone versus complete axillary lymph node dissection. *Ther Adv Med Oncol*. 2026 Jan 8;18:17588359251405095. <https://doi.org/10.1177/17588359251405095>
17. Bayo J, Aviñó V, Toscano F, Jiménez F. Toxicity of docetaxel, carboplatin, and trastuzumab combination as adjuvant or neo-adjuvant treatment for Her2 positive breast cancer patients and impact of colony-stimulating factor prophylaxis. *Breast J*. 2018 Jul;24(4):462–467. <https://doi.org/10.1111/tbj.12927>
18. Le D, Vargo C, Collins S, Williams N, Palettas M, Berger M. Impact of Dose Intensity on Pathologic Complete Response Rate in HER2-Positive Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab and Pertuzumab (TCHP). *Target Oncol*. 2022 Mar;17(2):167–175. <https://doi.org/10.1007/s11523-022-00874-1>

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» Минздрава России, 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» Минздрава России, 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» Минздрава России, 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. Hertsen 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. Hertsen 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. Hertsen 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, итоговые выводы;
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 data processing, final conclusions;
Bolotina L. V. – analysis of foreign literature, organization and supervision of the research, final conclusions;
Karagodina Yu. B. – technical editing, bibliography preparation.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.