



Отдаленные результаты адъювантного применения трастузумаба при раннем HER2-позитивном раке молочной железы

В.Ф. Семиглазов, д.м.н., проф., Р.В. Донских, к.м.н., А.И. Целуйко

Адрес для переписки: Владимир Федорович Семиглазов, vsemiglazov@mail.ru

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Донских Р.В., Целуйко А.И. Отдаленные результаты адъювантного применения трастузумаба при раннем HER2-позитивном раке молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 42–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-42-45

У 15–20% пациентов с ранним (операбельным) раком молочной железы (РМЖ) опухоли характеризуются сверхэкспрессией HER2-рецептора. Применение анти-HER2 таргетного препарата трастузумаба признано стандартом лечения таких больных. Долгосрочное наблюдение за пациентами с HER2+ РМЖ крайне важно для лучшего понимания истинной пользы препарата. Отдаленные результаты (спустя десять лет) применения трастузумаба в среднем в течение года показали значимое снижение риска рецидива заболевания (относительный риск 0,75–0,80) и абсолютное улучшение показателей безрецидивной выживаемости на 6–8% по сравнению с аналогичными показателями контрольных групп (групп наблюдения).

Ключевые слова: ранний HER2-позитивный рак молочной железы, адъювантная анти-HER2-терапия, трастузумаб

Введение

У 15–20% пациентов с ранним (операбельным) раком молочной железы (РМЖ) опухоли характеризуются сверхэкспрессией или амплификацией HER2-рецептора. В настоящее время применение анти-HER2 таргетного препарата трастузумаба признано стандартом лечения таких больных. Как показали результаты четырех крупных рандомизированных исследований (HERA, BCIRG 006, NCCTG

N9831, NSABP P-31), проведенных в 2000-х гг., при среднем периоде наблюдения четыре-пять лет трастузумаб демонстрирует наиболее выраженный эффект в снижении риска рецидива и смерти у пациентов с таким подтипом РМЖ [1–7]. В первоначальных клинических исследованиях эффективность лечения сравнивали в двух группах – группе трастузумаба, применявшегося в течение года, и контрольной группе – без тра-

стузумаба. В исследовании HERA (HERceptin Adjuvant trial) пациенты были рандомизированы на три группы – контрольную, группу трастузумаба, назначавшегося в течение года, и группу трастузумаба, использовавшегося в течение двух лет. Согласно полученным данным, применение трастузумаба на протяжении года считается стандартом адъювантного лечения РМЖ.

Длительное (десять лет и более) наблюдение за пациентами с HER2-позитивным РМЖ важно для лучшего понимания истинной пользы трастузумаба и его отсроченного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Результаты

В исследовании HERA [1, 4, 7] представлены отдаленные результаты адъювантного применения трастузумаба в течение одного и двух лет со средним сроком наблюдения за пациентами 11 лет. После 11-летнего периода наблюдения выяснилось, что на фоне применения в течение года

адъювантного трастузумаба в дополнение к стандартной терапии, включавшей химиотерапию (антрациклины + таксаны), достоверно улучшался исход заболевания у пациентов с HER2+ ранним (операбельным) РМЖ. При добавлении трастузумаба к стандартной терапии относительный риск (ОР) заболевания и смерти снижались на 24%. В отличие от группы наблюдения (контроль) в группе больных, получавших трастузумаб в течение года, показатель десятилетней безрецидивной выживаемости увеличился на 6,8%. Как только стало известно о высокой эффективности трастузумаба, половина пациентов из группы наблюдения перешла в основную группу (эффект crossover). Поэтому абсолютная польза трастузумаба осталась неоцененной. Фактически анализ селективной группы (crossover) показал 21%-ное снижение риска рецидива и соответственно улучшения десятилетней безрецидивной выживаемости. Эти показатели были схожи с таковыми в основной группе [7].

Подгрупповой анализ с учетом гормонально-рецепторного статуса выявил две важные закономерности. Во-первых, несмотря на сверхэкспрессию HER2-онкогена, статус гормональных рецепторов остается сильной детерминантой исхода заболевания, с большей частотой рецидивов и смертельных исходов у женщин с эстроген-рецептор-негативным (ER-) РМЖ даже после 11-летнего периода наблюдения. Более того, данные исследования HERA продемонстрировали разное время рецидивирования, первоначально более высокую частоту событий (рецидив, метастазирование, смерть) у пациентов с ER- РМЖ по сравнению с пациентками с ER+ РМЖ, хотя данные события аккумулируются к десятому году после рандомизации. Во всех органных локализациях отдаленных метастазов преобладал ER-/HER2+ РМЖ, за исключением метастазов в скелете.

Во-вторых, доказательства, подтверждающих, что эффективность трастузумаба зависит только от

гормонально-рецепторного статуса первичной опухоли, нет. Польза трастузумаба заметна и при оценке общей выживаемости с более низким ОР при использовании препарата в течение года по сравнению с группой наблюдения (контроля) в когортах ER- (ОР 0,70) и ER+ (ОР 0,81).

Несмотря на увеличивающуюся тенденцию среди пациентов с ER-позитивным РМЖ более позднего (отсроченного) рецидивирования по сравнению с пациентами с ER-негативным РМЖ, установленный ОР безрецидивной выживаемости стабилизируется к четвертому году наблюдения в обеих рецепторных когортах, что свидетельствует о существенном и перманентном влиянии адъювантного трастузумаба на микрометастазы РМЖ [7].

В исследовании BCIRG 006 3222 пациента с HER2-положительным РМЖ на ранней стадии были рандомизированы на три группы. Больным назначали доксорубин и циклофосфамид с последующим добавлением доцетаксела каждые три недели (AC-T) и AC-T плюс 52 недели трастузумаба или доцетаксел и карбоплатин плюс 52 недели трастузумаба. Основной конечной точкой исследования служила безрецидивная выживаемость, вторичными – общая выживаемость и безопасность. При среднем периоде наблюдения 10,3 года отмечалось значимое увеличение общей выживаемости в обеих группах трастузумаба по сравнению с группой только адъювантной химиотерапии ($p < 0,001$) [2]. В объединенном клиническом испытании NCCTG N9831 и NSABP B-31 [6] была предпринята попытка сравнить особенности рецидивирования ER+/HER2+ опухолей и ER-/HER2+ опухолей у больных ранним (операбельным) РМЖ, получавших адъювантную химиотерапию в комбинации с трастузумабом. В целом пациенты с ER+/HER2+ РМЖ характеризовались более высокой десятилетней безрецидивной выживаемостью по сравнению

с пациентами с ER-/HER2+ РМЖ (73,8 против 69,2%; $p < 0,001$). Период до возникновения рецидива у пациентов с ER-/HER2+ РМЖ был непродолжительным (в среднем 1,9 года), у пациентов с ER+/HER2+ РМЖ он составил 2,9 года ($p < 0,001$). При этом отмечалась схожая «пропорциональная» польза трастузумаба при ER+/HER2+ (ОР 0,46) и ER-/HER2+ опухолях (ОР 0,47; $p < 0,001$) [3, 5, 6].

У больных ER+/HER2+ РМЖ, получавших кроме химиотерапии адъювантный трастузумаб, десятилетняя безрецидивная выживаемость достигла 77,7%. У пациентов с такими же опухолями (ER-/HER2+), которым назначалась только адъювантная химиотерапия (без трастузумаба), аналогичный показатель составил лишь 59,2%.

Обсуждение

В исследованиях последних нескольких лет сравнивали стандартное 12-месячное адъювантное лечение трастузумабом, шестимесячное (PHARE, Persephore), трехмесячное (SOLD, Short-HER) и более короткое лечение (FinHER) [8–10].

Согласно трехлетней оценке, эффективность лечения в указанных исследованиях, за исключением финского, немного уступала таковой «классической» 12-месячной терапии трастузумабом (если судить по критерию non-inferiority – не меньшая эффективность).

Потенциальные стратегии для улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с ранним HER2+ РМЖ должны включать двойную анти-HER2-терапию. Результаты недавнего исследования APHINITY показали статистически достоверную, но клинически умеренную пользу от добавления пертузумаба к трастузумабу и химиотерапии [11].

Последующие клинические испытания должны фокусироваться на биомаркерах с целью идентификации пациентов с HER2+ РМЖ, нуждающихся в более или менее интенсивной терапии.

Как показывают результаты ряда клинических испытаний, у ряда пациентов с HER2+ РМЖ возможны хорошие исходы при менее интенсивной терапии [12]. Так, в исследовании АРТ женщины с HER2+ РМЖ без регионарных метастазов (Pw0), получавшие адъювантное лечение паклитакселом 12 недель и трастузумабом в течение года, характеризовались высокой трехлетней безрецидивной выживаемостью (98,7%), не уступавшей таковой в прошлых стандартах (АС×4 → паклитаксел 80 мг/м² × 12 + трастузумаб) [13]. Кроме того, в исследовании NeoSphere на фоне неoadъювантной терапии трастузумабом в комбинации с пертузумабом (без химиотерапии) в 16,8% случаев наблюдался полный патоморфологический ответ (pCR) [14, 15]. Из сказанного следует, что некоторые пациенты с HER2+ РМЖ могут получить одну таргетную терапию. Сегодня возможности идентификации маркеров ответа на анти-HER2-терапию, кроме сверхэкспрессии HER2+ (HER2 enrich), весьма ограничены. Один из многообещающих иммунологических подходов к поиску предиктивных маркеров – наличие выраженной инфильтрации опухоли лимфоцитами (TILs), а также присутствие специфической популяции Т-клеток в первичной опухоли [12]. В исследовании NeoSphere пациенты с HER2+ опухолями с низкими уровнями экспрессии иммунных контрольных

точек PD-1 (OR 0,34; p = 0,0044) или STAT1 (OR 0,14; p = 0,004) чаще, чем пациенты с высоким уровнем этих иммуномодулирующих маркеров, достигали полного патоморфологического ответа (pCR) [15–17].

Для обеспечения благополучия пациентов с ранним HER2-положительным РМЖ крайне важна дальнейшая разработка лучших предикторов, включая иммунологические маркеры, с помощью которых можно предсказать ответ на лечение.

Заключение

Результаты крупномасштабных клинических исследований адъювантного применения трастузумаба при раннем (операбельном) HER2-положительном РМЖ с долгосрочным периодом наблюдения (свыше десяти лет) должны быть доведены до сведения врачей и пациентов. Тем более что российские онкологические центры принимали активное участие в ряде проектов, посвященных оценке эффективности анти-HER2-терапии (HERA, PHARE, NOAH, CLEOPATRA, NeoSphere) [18–21]. Метаанализ результатов адъювантного применения трастузумаба со средним периодом наблюдения свыше десяти лет показал значимое сокращение риска рецидива заболевания при добавлении к послеоперационной химиотерапии адъювантного трастузумаба в течение года у пациентов с ранним HER2-положительным

РМЖ. Положительные результаты остаются стабильными не только в первые пять лет, но и последующие годы. Возможно, польза от применения адъювантного трастузумаба в течение года недооценена из-за того, что от 30 до 50% пациентов контрольных групп (только химиотерапия) перешли в группу трастузумаба (эффект crossover) [7].

Пропорциональная (относительная) польза трастузумаба не зависит от состояния регионарных лимфоузлов (N0 или N+), гормонально-рецепторного статуса, хотя абсолютный выигрыш таргетного лечения связан с индивидуальным риском рецидива после стандартной терапии.

В целом длительный срок наблюдения за пациентами с HER2-положительным РМЖ подтверждает, что дополнительная таргетная анти-HER2-терапия способствует многолетнему излечению заболевания у большинства больных ранним HER2-положительным РМЖ.

Результаты недавнего исследования двойной блокады онкогена HER2 (клиническое испытание ATHINITE) [14] с помощью адъювантного трастузумаба и пертузумаба показали дальнейшее нарастание возможностей контроля заболевания, особенно у пациентов с ER-негативными опухолями с метастазами в лимфатических узлах. Остается актуальным поиск предиктивных маркеров, предсказывающих высокую чувствительность к анти-HER2-терапии. ☺

Литература

1. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 16. P. 1659–1672.
2. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 14. P. 1273–1283.
3. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31 // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 25. P. 3366–3373.
4. Gianni L., Dafni U., Gelber R.D. et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. № 3. P. 236–244.
5. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 16. P. 1673–1684.

6. Chumsri S., Li Z., Serie D.J. et al. Incidence of late relapses in patients with HER2-positive breast cancer receiving adjuvant trastuzumab: combined analysis of NCCTG N9831 (Alliance) and NRG Oncology/NSABP B-31 // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. № 35. P. 3425–3435.
7. Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10075. P. 1195–1205.
8. Joensuu H., Bono P., Kataja V. et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with vinorelbine, with either docetaxel or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 34. P. 5685–5692.
9. Pivot X., Romieu G., Debled M. et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 8. P. 741–748.
10. Earl H.M., Hiller L., Vallier A.-L. et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. Suppl. 15. P. 506.
11. Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 2. P. 122–131.
12. Stanton S.E., Davidson N.E. Breast cancer: what lies beyond APHINITY for HER2-positive breast cancer? // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2017. Vol. 14. № 12. P. 715–716.
13. Burstein H.J., Temin S., Anderson H. et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 21. P. 2255–2269.
14. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. 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. Vol. 17. № 6. P. 791–800.
15. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9712. P. 377–384.
16. Bianchini G., Gianni L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 2. P. e58–68.
17. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. 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. Vol. 13. № 1. P. 25–32.
18. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 8. P. 724–734.
19. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Лечение рака молочной железы: клиничко-биологическое обоснование. М.: СИМК, 2017.
20. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазов В.В. и др. Иммунология рака молочной железы. М.: СИМК, 2019.
21. Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф. и др. Международные рекомендации по лечению раннего рака молочной железы. М.: СИМК, 2020.

End Results Adjuvant Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer

V.F. Semiglazov, PhD, Prof., R.V. Donskikh, PhD, A.I. Tseluyko

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Vladimir F. Semiglazov, vseiglazov@mail.ru

15–20% of patients with early breast cancer have tumors that over expression the HER2 receptor. The use of trastuzumab is now the standart of care for these patients. Long-term follow up of patient with HER2-positive breast cancer is important to better understand the true impact and the benefits of trastuzumab. After a median follow-up of 10 years 1 year of trastuzumab significantly reduce the risk of a disease-free survive event (HR 0.75–0.80), an absolute benefit of 6–8% compared with the observation group.

Key words: early HER2-positive breast cancer, adjuvant anti-HER2-therapy, trastuzumab