



Областной
онкологический
диспансер,
Иркутск

Неoadъювантная терапия пациентки с ранним HER2-позитивным раком молочной железы: эффективность комбинации пертузумаба, трастузумаба, доцетаксела

С.С. Сидорова, Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, Е.А. Рыбкина,
Н.А. Кравченко, Е.В. Панферова

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s_koninina@mail.ru

Появление новых эффективных препаратов для лечения больных раком молочной железы, с одной стороны, расширяет возможности терапии, с другой – создает некоторые сложности при определении последовательности назначений или формировании новых комбинаций препаратов. Наиболее успешной признана комбинация пертузумаба и трастузумаба – двух моноклональных антител, имеющих разные точки приложения, но обладающих высоким синергизмом.

Ключевые слова: ранний HER2-позитивный рак молочной железы, неoadъювантная таргетная терапия, трастузумаб, пертузумаб

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире и в России. В 2017 г. показатель распространенности заболевания составил 456,6 на 100 тыс. населения. В 2017 г. зарегистрировано свыше 64,5 тыс. новых случаев заболевания РМЖ. Из них доля раннего РМЖ составила 91,5% [1]. Общая и бессобытийная выживаемость при раннем РМЖ зависит не только от стадии заболевания, но и от молекулярно-биологического подтипа опухоли. Основным фактором высокого риска рецидива является гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) на поверхности опухолевой клетки [2]. План лечения также зависит от молекулярно-биологического подтипа РМЖ и стадии заболевания. Согласно клиническим рекомендациям RUSSCO, неoadъювантная лекарственная терапия улучшает безрецидивную и общую выживаемость (ОВ) лишь в случае достижения полного патоморфологического ответа [3].

Анализ результатов крупных клинических испытаний с доступными данными о полном морфологическом ответе (pCR) показал, что стандартные режимы химиотерапии (антрациклины + таксаны) не демонстрируют достоверных отличий при проведении в пред- и послеоперационный период [4].

Добавление трастузумаба (Герцептин – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело против HER2 [5]) к стандартным режимам химиотерапии в неoadъювантном режиме в рамках исследования NOAH значительно увеличивало частоту объективного ответа на лечение – 81 против 73% ($p=0,18$) и частоту полных патоморфологических ответов до 43 против 23% ($p=0,002$) [6]. К сожалению, примерно у 15% больных HER2-положительным РМЖ отмечается первичная или приобретенная резистентность к трастузумабу [7]. С целью преодоления одного из механизмов резистентности к трастузумабу разработано еще одно моноклональное антитело – пертузумаб (Перьера). Пертузумаб связывается с доменом II

HER2, блокируя лиганд-индуцированную HER2/HER3-гетеродимеризацию (то есть удвоение рецепторов и, как следствие, их активацию) [8].

В исследовании NeoSphere изучали достижение полного патоморфологического ответа при назначении комбинации трастузумаба и доцетаксела с пертузумабом в неoadъювантном режиме. Полный патоморфологический ответ в группе пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом регистрировался практически в два раза чаще, чем в группе стандартной терапии трастузумабом и доцетакселом. Частота pCR – 45,8% [9].

На основании проведенных клинических исследований получено разрешение на использование данной схемы в клинической практике и ее включение в схему стандартного лечения в соответствии с рекомендациями NCCN [10].

Клинический случай

Пациентка М. 1954 года рождения обратилась в Иркутский областной онкологический диспансер в июне 2016 г. с жалобами на боли, наличие опухолевидного образования в правой молочной железе. В ходе обследования выявлен опухолевый узел в центральном квадранте правой молочной железы размером до 18 × 14 мм. Гистологически – инвазивная карцинома неспецифицированного типа. При иммуногистохимическом исследовании на парафиновых срезах обнаружена рецептор-позитивная инвазивная опухоль молочной железы: прогестерон – 0 баллов, эстроген – 5 баллов с положительным статусом по HER2/neu 3+ (Ventana). Индекс пролифера-



ции Ki-67 до 40%. В пунктате лимфоузла правой подмышечной области обнаружены структуры метастатической аденокарциномы. Патогенные мутации в гене BRCA-1 (185delAG, 5382insC, 300 T>G (Cys61Gly), 4153 delA, 3819delG TAAA, 3875delG TCT, 2080 delA) и гене BRCA-2 (6174delT) не выявлены.

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России, проведено лечение: шесть циклов доцетаксела 75 мг/м² внутривенно в 1-й день один раз в три недели + карбоплатин AUC-6 внутривенно в 1-й день один раз в три недели + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день один раз в три недели + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно в 1-й день один раз в три недели. На фоне лечения достигнут полный ответ. При обследовании после окончания неoadъювантной терапии образований в правой молочной железе и поражения подмышечных лимфоузлов не выявлено.

Второй этап предусматривал проведение мастэктомии по Маддену справа. При патоморфологическом исследовании в центральном секторе умеренно плотный тяж, достоверно опухоль не определяется. Достигнут лечебный патоморфоз опухоли 4-й степени. Поражения подмышечных лимфоузлов также не выявлено. На третьем этапе проведен курс лучевой терапии классическим фракционированием на парастермальную, шейно-надключичную, подключичную область справа СОД 44 Гр. Далее проводилась терапия трастузумабом 6 мг/кг, 18 введений. Назначена гормонотерапия тамоксифеном 20 мг/сут в течение пяти лет. Нежелательных явлений, связанных с лечением, за исключением нейтропении 2–3-й степени во время неoadъювантной терапии, не зафиксировано. Пациентка находится под наблюдением на протяжении 27 месяцев, признаки прогрессирования отсутствуют.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует успешное проведение неoadъювантной терапии. Достижение полного клинического и патоморфологического ответа позволяет наде-

яться на длительный бессобытийный период.

В Иркутском областном онкологическом диспансере в рутинную клиническую практику давно вошло определение рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2-статуса) на поверхности опухолевых клеток иммуногистохимически и определение амплификации гена HER2/неу методом FISH-гибридизации. Определение молекулярно-биологического подтипа опухоли молочной железы, а также индекса пролиферации Ki-67 является необходимым для прогнозирования заболевания, подбора адекватной противоопухолевой, в том числе таргетной, терапии [2].

При раннем РМЖ особое значение приобретает неoadъювантная терапия. Увеличения медианы ОВ и выживаемости без прогрессирования можно добиться только при полном патоморфологическом ответе на терапию. Таким образом, для проведения неoadъювантного лечения необходимо подбирать наиболее эффективную схему. Кроме того, важно обозначить факторы, при наличии которых достижение pCR будет более вероятным [11]. Эффективность трастузумаба, добавленного к стандартной химиотерапии в неoadъювантном режиме при раннем HER2-позитивном РМЖ, изучали в рамках рандомизированного исследования NOAH. 228 пациентов получали химиотерапевтическое лечение: три цикла доксорубина и паклитаксела, четыре цикла паклитаксела, три цикла «циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил» с добавлением или без добавления трастузумаба. При добавлении трастузумаба не только достоверно увеличивалась частота полных патоморфологических ответов до 81%, но и улучшался показатель бессобытийной трехлетней выживаемости – 71 против 56% в группах без трастузумаба [6].

Трастузумаб связывается с субдоменом IV HER2-рецептора, маркирует опухолевую клетку для распознавания естественными лимфоцитами-киллерами, а также нарушает работу сигнал-трансдукторных систем внутри клетки, что приводит к прекращению роста клетки и апоптозу [12].

Пертузумаб связывается с внеклеточным доменом II рецептора HER2

опухоли и препятствует димеризации (образованию пар) рецепторов. Пертузумаб и трастузумаб имеют разные точки приложения на рецепторе HER2. Понимание механизма действия пертузумаба позволяет предположить, что пертузумаб и трастузумаб должны использоваться одновременно для блокирования различных субдоменов рецептора HER2 и прерывания нескольких сигнальных путей [8]. В крупном многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании II фазы NeoSphere (NCT00545688) изучали эффективность пертузумаба и/или трастузумаба в комбинации с препаратами из группы таксанов в качестве неoadъювантной терапии. Доказана достоверно более высокая эффективность комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел».

417 пациентов с ранним HER2-позитивным РМЖ были рандомизированы на четыре группы по четыре цикла терапии комбинациями:

- 1) трастузумаб + доцетаксел;
- 2) пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел;
- 3) пертузумаб + трастузумаб;
- 4) пертузумаб + доцетаксел.

Наибольшая частота полного патоморфологического ответа наблюдалась в группе триплета – 45,8%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 84%. При этом частота нежелательных явлений была сопоставима во всех группах [9]. Следует отметить, что частота pCR была на высоком уровне не только при использовании комбинаций цитотоксической терапии с таргетным агентом (доцетаксел + трастузумаб – 29%, доцетаксел + пертузумаб – 24%), но и в группе комбинации «трастузумаб + пертузумаб» (16,8%). То есть добиться полного ответа опухоли удалось без применения цитостатиков. Интересно, что полный патоморфологический ответ во всех группах чаще отмечался у пациенток с эстроген-отрицательным рецепторным статусом [9].

Еще одно крупное многоцентровое рандомизированное исследование II фазы TRYPHAENA (NCT00976989) было посвящено оценке токсичности, прежде всего кардиологической, при добавлении комбинации «пертузумаб + трастузумаб» к одному из трех неoadъювантных режимов:



- 1) одновременное применение Перьеты, Герцептина и антрациклин-содержащей химиотерапии;
- 2) антрациклин-содержащая химиотерапия с последующим назначением Перьеты и Герцептина;
- 3) в отсутствие антрациклинов назначение анти-HER2-препаратов одновременно с карбоплатином и доцетакселом [13].

Какого-либо достоверного различия между группами не установлено. Ни в одной из исследуемых групп не зарегистрировано нежелательных явлений со сто-

роны сердечно-сосудистой системы [13].

Актуальным остается вопрос эскалации и деэскалации в терапии раннего РМЖ. Как показывает анализ данных международных исследований, назначение в неoadъювантном режиме комбинации пертузумаба, трастузумаба, доцетаксела наиболее оправданно в случае раннего РМЖ при наличии факторов неблагоприятного прогноза: размер опухоли более 2 см, метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов, эстроген-негативный статус опухоли, высокий индекс пролиферации Ki-67 [10].

Выводы

В настоящее время активно проводятся фармакоэкономические исследования пертузумаба, поскольку его применение в неoadъювантном режиме является не только более эффективной, но и более затратной опцией. Однако с учетом увеличения выживаемости без прогрессирования использование в России двойной таргетной терапии в неoadъювантном режиме у пациенток с HER2+ РМЖ представляется экономически целесообразным [14]. ☺

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. С. 114–117, 198–199.
2. Ross J.S., Fletcher J.A. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy // *Oncologist*. 1998. Vol. 3. № 4. P. 237–252.
3. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // *Злокачественные опухоли*. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 97–122.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. и др. Неoadъювантное лечение HER2-позитивного рака молочной железы // *Фарматека*. 2016. № 8 (321). С. 14–16.
5. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // *Science*. 1987. Vol. 235. № 4785. P. 177–182.
6. 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.
7. Nahta R., Esteva F.J. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance // *Breast Cancer Res*. 2006. Vol. 8. № 6. P. 215.
8. Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F. et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex // *Cancer Cell*. 2004. Vol. 5. № 4. P. 317–328.
9. 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.
10. Gradishar W.J., Anderson B.O., Balassanian R. et al. Breast Cancer Version 2.2015 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2015. Vol. 13. № 4. P. 448–475.
11. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *Lancet*. 2014. Vol. 384. № 9938. P. 164–172.
12. Hudis C.A. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice // *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol. 357. № 1. P. 39–51.
13. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: a randomized phase II study (TRYPHAENA) // *Cancer Res*. 2011. Vol. 71. Suppl. 24. P. 112s.
14. Косторов В.А., Семиглазова Т.Ю., Павлыш А.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты неoadъювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы // *Медицинский совет*. 2018. № 10. С. 140–145.

Neoadjuvant Therapy of a Patient with Early HER2-Positive Breast Cancer: Efficacy of Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel Combination

S.S. Sidorova, D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, Ye.A. Rybkina, N.A. Kravchenko, Ye.V. Panfyorova

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

Contact person: Svetlana Sergeevna Sidorova, s_koninina@mail.ru

The emergence of new effective drugs used in patients with breast cancer, on the one hand, broaden the possibilities of treatment, on the other – creates some difficulties in detecting the appointments sequence or the formation of new drugs combinations. The combination of pertuzumab and trastuzumab – two monoclonal antibodies with different points of application, but with high synergism – was recognized as the most successful.

Key words: early HER2-positive breast cancer, neoadjuvant targeted therapy, trastuzumab, pertuzumab