

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616-006.66

Поддерживающая терапия моноклональными антителами при метастатическом HER2-позитивном раке молочной железы: обзор исследований

Е. А. Чистякова, Р. В. Орлова

Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Для цитирования: *Чистякова Е. А., Орлова Р. В.* Поддерживающая терапия моноклональными антителами при метастатическом HER2-позитивном раке молочной железы: обзор исследований // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2023. Т. 18. Вып. 1. С. 63–69. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.105>

Поддерживающая терапия — это медикаментозное лечение, проводимое после достижения стабилизации, частичного или полного регресса метастатической злокачественной опухоли на фоне первой линии лекарственной терапии. Целями такого лечения является поддержание эффекта, достигнутого первой линией противоопухолевой терапии, увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания, а также в ряде случаев общей выживаемости. Одной из самых малоизученных, однако широко используемой в клинической практике опцией поддерживающего лечения является таргетная терапия моноклональными антителами при метастатическом раке молочной железы с гиперэкспрессией рецепторов к эпидермальному фактору роста (HER2-позитивный подтип опухоли). С целью формирования представления о возможностях поддерживающей терапии и перспективных направлениях изучения данной темы проведен анализ исследований, имеющихся в мировой литературе. В статье представлен актуальный и полный обзор данных о поддерживающей терапии при метастатическом HER2-позитивном раке молочной железы различными препаратами из группы моноклональных антител, а также случаев прекращения поддерживающей терапии на фоне высокой токсичности или по желанию пациента. Проанализированы данные литературы об особенностях поддерживающей терапии у пациентов с люминальным HER2-позитивным раком молочной железы, возможностях интенсификации поддерживающей терапии для данной группы больных за счет добавления к моноклональным антителам антигормональных препаратов.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, метастатический рак молочной железы, трастузумаб, пертузумаб.

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2023

Введение

На сегодняшний день основным и наиболее эффективным методом лечения метастатического рака молочной железы с наличием гиперэкспрессии рецепторов эпидермального фактора роста (HER2) является комбинация химиотерапии и таргетной терапии. Основными препаратами для химиотерапии являются доксорубин — цитотоксический антрациклиновый антибиотик, выделенный из культуры *Streptomyces peucetius var. caesi*, и таксаны — ингибиторы микротрубочек, алкалоиды из коры тисового дерева.

Для таргетной терапии используют лекарственные средства на основе моноклональных антител (МКА) — трастузумаб и пертузумаб. Трастузумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к IV внеклеточному субдомену рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Пертузумаб — это тоже МКА, однако они взаимодействуют со II внеклеточным субдоменом II HER2, отвечающим за димеризацию. Ввиду высокой токсичности непрерывной химиотерапии, отсутствия значимого выигрыша в общей выживаемости при непрерывном лечении в настоящее время химиотерапевтическое лечение пациентов завершают после нескольких циклов при достижении максимального ответа опухоли. С целью продлить эффект от проведенного лечения и снизить токсичность после завершения химиотерапии пациентам продолжают проводить поддерживающую терапию препаратами группы МКА или их комбинацией до прогрессирования заболевания.

По разным данным [1], широкое применение трастузумаба и таксанов в первой линии лечения метастатического HER2-позитивного рака молочной железы позволяет достичь общей частоты ответа в 49–73 % случаев. Частота полного ответа на такое лечение составляет от 7 до 17 %, и все чаще выявляются пациенты-«долгожители» [2]. С появлением пертузумаба количество пациентов, находящихся в длительной ремиссии, вновь возросло. Так, в исследовании CLEOPATRA сравнивались группы больных метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы. При этом одна группа получала в качестве первой линии лечения доцетаксел и комбинацию трастузумаба с пертузумабом, а вторая — доцетаксел, трастузумаб и плацебо. После шести циклов химиотерапии первая группа больных получала в качестве поддерживающей терапии трастузумаб и пертузумаб, а вторая — трастузумаб в монорежиме. По результатам исследования 37 % больных на фоне поддерживающей терапии комбинацией трастузумаба и пертузумаба и 23 % пациентов на фоне поддерживающей терапии трастузумабом живут без признаков прогрессирования заболевания более 8 лет [3].

В связи с такой высокой выживаемостью без прогрессирования опухоли и с такой длительностью лечения онкологи по всему миру задаются вопросом: возможно ли прервать поддерживающую терапию таким больным? Большинство онкологов не прекращают лечение комбинацией пертузумаба и трастузумаба либо трастузумабом в монорежиме для пациентов, у которых длительно сохраняется ответ на него, поскольку отсутствуют факторы для принятия такого решения [4]. Однако непрерывное лечение, особенно в тех случаях, когда оно продолжается годами, имеет такие недостатки, как дополнительная лекарственная токсичность, негативное психологическое влияние на пациента ввиду постоянной потребности в посещении стационара и высокая стоимость.

Возможно ли прекратить поддерживающую терапию?

В 2015 г. исследователи из Австралии описали первый в мире клинический случай, когда поддерживающая терапия трастузумабом была отменена у пациентки с полным ответом на лечение [5]. Пациентка получала поддерживающую терапию трастузумабом, однако в связи с выраженной кардиомиопатией на фоне лечения поддерживающая терапия была отменена. При последовательном наблюдении пациентки с момента прекращения лечения в течение 6,5 лет не было выявлено признаков прогрессирования заболевания.

Представленный случай иллюстрирует, что у пациентки был достигнут стойкий полный регресс на фоне комбинации химиотерапии таксанами и трастузумабом, несмотря на то что она практически не получала поддерживающую терапию, а получила лишь лечение первой линии.

В 2017 г. группа японских ученых опубликовала результаты мультицентрового ретроспективного исследования 108 случаев стойкого ответа метастатического HER2-позитивного рака молочной железы на терапию первой линии [6]. В исследование вошли пациенты с полным и частичным ответом на лечение, которые уже получали трастузумаб в качестве поддерживающей терапии не менее двух лет. Средний период наблюдения составил 7,7 года. Из 108 пациентов у 48 чел. (40,7%) произошло прогрессирование заболевания и 13 пациентов (12%) умерли, однако более 80% были живы через 10 лет после постановки диагноза, и медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,2 года.

Достигли клинического полного ответа 57 пациентов (52,8%). Среди этих пациентов у 27 чел. (47,4%) терапия трастузумабом была прервана по различным причинам: на основании рекомендации врача — у 19 пациентов, из-за нежелательных явлений — у четырех, по неизвестным причинам — у трех пациентов, по личной просьбе — у одного пациента. Среди 27 пациентов, у которых поддерживающая терапия была прервана, прогрессирование имело место лишь у четырех. Средняя продолжительность терапии трастузумабом у всех 27 пациентов составила 5,1 года (0,9–9,3 года).

Исследование не только вновь подтверждает существование группы пациентов «долгожителей» на фоне поддерживающей терапии трастузумабом, но и указывает на возможность безопасно прервать таргетную терапию у данной группы больных. Важно отметить, что данное исследование имеет малый размер выборки и носит ретроспективный характер.

Есть ли предиктивные факторы для проведения поддерживающей анти-HER2 таргетной терапии?

Результаты исследований противоречивы и не позволяют выделить единую подгруппу на основе клинических факторов. Так, в американском когортном проспективном исследовании RegistHer у 71% больных из группы «долгожителей» был достигнут полный регресс опухоли на фоне химиотерапии первой линии таксанами и таргетной терапии трастузумабом [7]. Медиана выживаемости без прогрессирования у этой группы составила 37 месяцев. Среди характерных особенностей было выделено наличие экспрессии рецепторов к гормонам и отсутствие висцеральных

метастазов. К факторам неблагоприятного прогноза заболевания отнесли возраст более 65 лет и значение сывороточного альбумина ниже 35 г/л, а также метастазы в центральной нервной системе.

В другом ретроспективном исследовании 120 пациентов со стойким ответом на лечение были получены противоположные результаты [8]. Выявленная группа «долгожителей», которые достигли длительного полного регресса продолжительностью до 36 месяцев и более, в основном обладала HR-отрицательными опухолями (в 56 % случаев) с метастазами в печени (в 55 % случаев) и с другими висцеральными метастазами (в 18 % случаев). Несмотря на противоречивые результаты, оба исследования показывают высокую биологическую гетерогенность HER2-позитивных опухолей, которая требует дальнейшего изучения. Помимо гетерогенности для HER2-позитивного рака молочной железы характерна изменчивость иммуногистохимического подтипа в процессе лечения. Так, ряд исследователей сообщает о несоответствии HER2-статуса первичной опухоли и метастазов в 10 % случаев [9].

В имеющихся на сегодняшний день исследованиях поддерживающей терапии МКА ввиду их ретроспективного характера пациентам не производили повторную биопсию и оценку HER2-статуса, что могло повлиять на результаты исследований. Кроме того в современной научной литературе отсутствуют работы, посвященные поиску молекулярно-генетических маркеров неблагоприятного прогноза на фоне проведения поддерживающей терапии, и исследования, направленные на поиски более эффективного поддерживающего лечения для данной группы.

Особенности поддерживающей терапии при гормонозависимом HER2-позитивном раке

HER2-позитивный рак молочной железы является гетерогенным заболеванием. Опухоли с наличием экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону встречаются в 56 % случаев [10].

Важным вопросом поддерживающей таргетной терапии остается тактика в отношении этой подгруппы гормонозависимых опухолей. В приведенном выше исследовании CLEOPATRA пациенты с гормонозависимыми HER2-позитивными опухолями получали в качестве поддерживающей терапии МКА, но не получали антигормональные препараты. Гипотезу о том, что дополнение поддерживающей терапии гормонозависимых HER2-позитивных опухолей эндокринной терапией улучшает результаты лечения, косвенно подтверждают результаты рандомизированного открытого многоцентрового исследования II фазы PERTAIN, опубликованные в 2018 г. [11]. В исследовании сравнивали группы больных метастатическим и местно-распространенным HER2-позитивным и гормон-позитивным раком молочной железы, которые получали лечение ингибиторами ароматазы в комбинации с МКА трастузумаб + плацебо и трастузумаб + пертузумаб. У части пациентов на усмотрение исследователей производилась индукционная химиотерапия таксами, часть больных не получала химиотерапию.

Среди больных, не получавших индукционную химиотерапию, среднее значение выживаемости без прогрессирования (ВВП) составило 21,72 месяца в груп-

пе «пертузумаб + трастузумаб» и 12,45 месяца в группе «трастузумаб + плацебо». Для пациентов, получивших индукционную химиотерапию, медиана ВВП в обеих группах оказалась сопоставима и составила 16,89 месяцев и 16,85 месяцев соответственно. На результаты влияет тот факт, что назначение индукционной химиотерапии производилось на усмотрение исследователей, и, как правило, химиотерапию получали более молодые и тяжелые пациенты с быстро прогрессирующими опухолями, большим количеством метастазов.

Основываясь на результатах исследования PERTAIN, комиссия NCCN отмечает, что, если лечение было начато с химиотерапии и комбинации трастузумаба и пертузумаба, а затем химиотерапия была прекращена, к комбинации трастузумаба и пертузумаба можно добавить эндокринную терапию в качестве поддерживающего лечения. Данная опция в 2022 г. уже вошла в рекомендации NCCN.

Основной целью исследования PERTAIN было убедиться в эффективности и безопасности добавления пертузумаба к лечению первой линии пациентов с HER2- и гормон-позитивными опухолями. На сегодняшний день не существует прямых исследований эффективности поддерживающей терапии гормонозависимого HER2-позитивного метастатического рака молочной железы.

Обсуждение

В современной литературе существует всего три проспективных исследования, касающихся темы поддерживающей терапии моноклональными антителами при метастатическом HER2-позитивном раке молочной железы, и только в одном из них поддерживающая терапия является непосредственным объектом изучения. Исследования показывают, что среди пациентов, получающих поддерживающую терапию МКА, существует группа больных, находящаяся в стойкой регрессии годами. На настоящий момент в мире опубликовано только одно сравнительное исследование с группой пациентов, которым поддерживающая терапия трастузумабом была прервана. Данное исследование показывает, что существует группа пациентов, которым можно безопасно прервать введение моноклональных антител в поддерживающем режиме. Однако исследование имеет малый размер выборки и носит ретроспективный характер. На сегодняшний день не выявлены биологические и молекулярно-генетические особенности опухолей, позволяющие определить прогностическую группу пациентов, для которых было бы безопасно прервать поддерживающую терапию.

Группа пациентов, быстро прогрессирующая на фоне поддерживающей терапии МКА, также остается мало изученной. В настоящий момент факторы неблагоприятного прогноза и возможной неэффективности поддерживающей терапии остаются не определены. Не изучены возможности интенсификации схем поддерживающей терапии для быстро прогрессирующей группы пациентов.

Малоизученным остается и вопрос об эффективности поддерживающей терапии комбинацией моноклональных антител и антигормональных препаратов для HER2-позитивного гормонозависимого рака молочной железы. Рекомендации о допустимости применения данной комбинации препаратов созданы на основе косвенных выводов исследования препаратов первой линии лечения, в котором поддерживающая терапия не являлась самостоятельным объектом изучения. Та-

ким образом, для формирования оптимального алгоритма проведения поддерживающей терапии при HER2-позитивном метастатическом раке молочной железы требуются дальнейшие исследования.

Выводы

Поддерживающая терапия комбинацией трастузумаба с пертузумабом эффективнее, чем поддерживающая терапия только трастузумабом. Добавление антигормональных препаратов к поддерживающей терапии моноклональными антителами, вероятно, позволяет повысить показатели выживаемости без прогрессирования заболевания, однако в мировой литературе отсутствуют крупные исследования на данную тему. Существует группа пациентов-«долгожителей» на фоне поддерживающей терапии моноклональными антителами. Пациентам из этой группы возможно безопасно прервать поддерживающую терапию, что, однако, подтверждается лишь одним ретроспективным исследованием и требует дальнейшего изучения. Отсутствуют биомаркеры, клинические и молекулярно-генетические характеристики, которые можно использовать в качестве прогностических факторов для выявления групп пациентов, для которых возможно прекращение поддерживающей терапии, а также тех, для кого поддерживающая терапия МКА неэффективна и не оказывает существенного влияния на течение заболевания.

Литература/References

1. Bullock K., Blackwell K. Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimens for HER-2-positive metastatic breast cancer. *The Oncologist*, 2008, vol. 13, pp. 515–25.
2. Gullo G., Zuradelli M., Sclafani F., Santoro A., Crown J. Durable complete response following chemotherapy and trastuzumab for metastatic HER2-positive breast cancer. *Annals of Oncology*, 2012, vol. 23, pp. 2204–2208.
3. Swain S. M., Miles D., Kim S. B., Im Y. H., Im S. A., Semiglazov V., Ciruelos E., Schneeweiss A., Loi S., Monturus E., Clark E., Knott A., Restuccia E., Benyunes M. C., Cortés J. CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncology*, 2020, vol. 21, no. 4, pp. 519–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
4. Helwick C. Expert Point of View: John T. Cole, MD, and Carlos H. Barrios, MD. *The ASCO Post*. Available at: <https://ascopost.com/issues/july-10-2019/epov-john-cole-and-carlos-barrios/> (accessed: 20.01.2023).
5. Hsieh A., Pittman K., Patterson W. K., Townsend A. Can maintenance trastuzumab be stopped in patients with HER2-positive metastatic breast cancer? *BMJ Case Rep.*, 2015: bcr2014207750. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207750>
6. Niikura N., Shimomura A., Fukatsu Y., Sawaki M., Ogiya R., Yasojima H., Iwata H. Durable complete response in HER2-positive breast cancer: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2017, vol. 167, no. 1, pp. 81–87. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4489-9>
7. Yardely D. A., Tripathy D., Brusfsky A. M., Rugo H. S., Kaufman P. A., Mayer M., Magidson J., Yoo B., Quah C., Yood M. U. Long-term survivor characteristics in HER2-positive metastatic breast cancer from registHER. *British Journal of Cancer*, 2014, vol. 110, pp. 2756–2764.
8. Gullo G., Zuradelli M., Kelleher F., Sclafani F. 5000 ORAL Long-term outcome of HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) achieving durable complete remission (DCR) after trastuzumab (T)-containing chemotherapy (CT). *The European Journal of Cancer, Abstract Book, European Multidisciplinary Cancer Congress*, 2011, vol. 47 (Suppl), pp. 329–330.
9. Rossi S., Basso M., Strippoli A., Dadduzio V., Cerchiaro E., Barile R., D'Argento E., Cassano A., Schinzari G., Barone C. Hormone receptor status and HER2 expression in primary breast cancer compared

- with synchronous axillary metastases or recurrent metastatic disease. *Clinical Breast Cancer*, 2015, vol. 15, pp. 307–312. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.03.010>
10. Rivenbark A. G., O'Connor S. M., Coleman W. B. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine. *The American Journal of Pathology*, 2013, vol. 183, no. 4, pp. 1113–1124. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.08.002>
 11. Rimawi M., Ferrero J. M., de la Haba-Rodriguez J., Poole C., De Placido S., Osborne C. K., Hegg R., Easton V., Wohlfarth C., Arpino G. PERTAIN Study Group. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, with or without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, vol. 36, no. 28, pp. 2826–2835. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7863>

Статья поступила в редакцию 10 февраля 2023 г.;
рекомендована к печати 20 марта 2023 г.

Контактная информация:

Чистякова Елена Александровна — аспирант; kegcumvino@yandex.ru
Орлова Рашида Вахидовна — д-р мед. наук, проф.; orlova_rashida@mail.ru

Maintenance therapy with monoclonal antibodies in metastatic HER2-positive breast cancer: A review of studies

E. A. Chistyakova, R. V. Orlova

St. Petersburg State University,
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

For citation: Chistyakova E. A., Orlova R. V. Maintenance therapy with monoclonal antibodies in metastatic HER2-positive breast cancer: A review of studies. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2023, vol. 18, issue 1, pp. 63–69. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.105> (In Russian)

Maintenance therapy is a medical treatment after achieving stabilization, partial or complete response by the first line therapy of a metastatic malignant tumor. The goals of such treatment are to maintain the effect of the first line therapy, to increase progression-free survival, and, in some cases, overall survival. Targeted monoclonal antibody therapy is a maintenance treatment option widely used in clinical practice for metastatic HER2-positive breast cancer, but it remains one of the least studied. This analysis of available world studies was carried out in order to form an idea about the possibilities of maintenance therapy and promising areas for studying this topic. The article presents an up-to-date and complete review of data on metastatic HER2-positive breast cancer maintenance therapy with various drugs from the monoclonal antibody group, as well as cases of discontinuation of maintenance therapy due to high toxicity or at the request of the patient. Besides, authors analyzed the treatment options of maintenance therapy in patients with luminal HER2-positive breast cancer and the possibilities of intensifying monoclonal antibody maintenance therapy by antihormonal drugs for this group of patients.

Keywords: maintenance therapy, metastatic breast cancer, trastuzumab, pertuzumab.

Received: February 10, 2023
Accepted: March 20, 2023

Authors' information:

Elena A. Chistyakova — Postgraduate Student; kegcumvino@yandex.ru
Rashida V. Orlova — Dr. Sci. in Medicine, Professor; orlova_rashida@mail.ru