

Выбор адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: анализ предпочтений врачей в Российской Федерации

Е. В. Лубенникова¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Адъювантная терапия trastuzumabom внесла значимый вклад в улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости больных HER2-положительным раком молочной железы. Тем не менее в ряде клинических ситуаций риск возврата болезни остается повышенным. Проведение неоадъювантного лечения с последующей постнеоадъювантной терапией, в зависимости от степени достигнутого патоморфологического регресса, является современным стандартом, позволяющим исцелить значимо большее число пациентов. Это стало возможным благодаря расширению арсенала таргетных анти-HER2 препаратов и внедрением в реальную клиническую практику двойной анти-HER2 блокады (trastuzumab + pertuzumab) и конъюгата антитела с цитостатиком – trastuzumab emtansine. Для оценки реальной клинической практики в Российской Федерации проведено исследование-опрос «Терапия HER2-положительного рака молочной железы». В опросе приняли участие 50 специалистов из разных регионов страны, непосредственно участвующих в разработке плана лечения больных, что позволяет отразить предпочтения ведущих химиотерапевтов в отношении тактики при HER2-положительном РМЖ. В данной публикации отражены результаты той части опроса, которая была посвящена выбору адъювантной и постнеоадъювантной терапии HER2-положительного РМЖ. Отмечен явный позитивный тренд в пользу проведения неоадъювантного лечения с последующей постнеоадъювантной терапией с использованием современных таргетных препаратов, таких как pertuzumab и trastuzumab emtansine. Результаты опроса демонстрируют, что 68 % больных с резидуальной опухолью RCB-II-III получают постнеоадъювантную терапию trastuzumabom emtansinom, в 2021 году эта цифра составляла лишь 24 %. Абсолютное большинство пациентов, не получавших неоадъювантную терапию, но имеющих поражение лимфатических узлов N2–3, получают в адъювантном режиме двойную анти-HER2 терапию в режиме trastuzumab + pertuzumab. Отмечена высокая приверженность к проводимой терапии, так запланированный курс T-DM1 завершает 97 % больных, год адъювантной анти-HER2-терапии – 91,2 % больных. Данные цифры заметно выше, чем показатели регистрационных исследований. На первый план в выборе терапии выходят вопросы эффективности. Вопросы доступности препаратов остаются актуальными, но не носят определяющий характер. В ходе опроса так же выявлены неочевидные на первый взгляд факторы, влияющие на результаты лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HER2-позитивный рак молочной железы, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine, T-DM1, адъювантная терапия, постнеоадъювантная терапия, предпочтения специалистов, российская клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of adjuvant therapy for HER2-positive breast cancer in real clinical practice: analysis of physician preferences in the Russian Federation

E. V. Lubennikova¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

SUMMARY Adjuvant therapy with trastuzumab made a significant contribution to improving disease-free and overall survival rates in patients with HER2-positive breast cancer. However, in a number of clinical situations the risk of disease recurrence remains increased. Carrying out neoadjuvant treatment followed by post-neoadjuvant therapy, depending on the degree of pathomorphological response, is the modern standard, allowing to cure a significantly larger number of patients. This became possible thanks to the expansion of the arsenal of target anti-Her drugs and the introduction into real clinical practice of double anti-HER2 blockade (trastuzumab + pertuzumab) and an antibody conjugate with a cytostatic drug – trastuzumab emtansine. To assess actual clinical practice in the Russian Federation, a survey study “Therapy of HER2-positive breast cancer” was conducted. The survey involved 50 specialists from different regions of the country who are directly involved in developing a treatment plan for patients, which allows them to reflect the preferences of leading chemotherapists regarding tactics for HER2-positive breast cancer. This publication reflects the results of part of the survey, devoted to the choice of adjuvant and post-neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Identified a clear positive trend in favor of neoadjuvant treatment followed by post-neoadjuvant therapy using modern targeted drugs such as pertuzumab and trastuzumab emtansine. The survey results show that 68% of patients with RCB-II-III residual tumor receive post-neoadjuvant trastuzumab emtansine, in 2021 this figure was only 24%. The absolute majority of patients who have not received neoadjuvant therapy, but have N2–3 stage, receive double anti-HER2 therapy with trastuzumab + pertuzumab in the adjuvant setting. High adherence to the therapy was noted, as 97% of patients complete the planned course of T-DM1, and 91.2% of patients complete a year of adjuvant anti-HER2 therapy. These figures are noticeably higher than the indicators of registration studies. Issues of effectiveness come to the fore in choosing therapy. Issues of drug availability remain relevant, but are not decisive. The survey also revealed factors that were not obvious at first glance and influenced treatment results.

KEYWORDS: HER2-positive breast cancer, pertuzumab, trastuzumab, T-DM1, postneoadjuvant therapy, specialist preferences, Russian clinical practice.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Современный арсенал химио- и таргетных препаратов кардинально изменил прогноз пациентов с ранним и местно-распространенным HER2-положительным раком молочной железы (РМЖ). Адъювантная терапия трастузумабом в течение 1 года продемонстрировала высокую эффективность и является стандартом терапии во всем мире с 2006 года. В 2021 году опубликованы результаты крупнейшего мета-анализа 7 клинических исследований [1], включившего данные 13 864 больных, с медианой наблюдения от окончания терапии более 10 лет. Добавление трастузумаба к стандартной адъювантной химиотерапии снизило риск рецидива болезни на 35 % (ОР=0,66, 95 % ДИ: 0,62–0,71; $p<0.0001$), абсолютная прибавка 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 9 % (95 % ДИ: 7,4–10,7; $p<0.0001$). Риск смерти от рака молочной железы снизился на 33 % (ОР=0,67, 95 % ДИ: 0,61–0,73; $p<0.0001$). Дельта в показателях общей выживаемости (ОВ) продолжает расти, так разница в показателях 5-летней ОВ составляла 3,7 % и возросла до 6,5 % к 10 годам наблюдения ($p<0.0001$).

Длительность терапии в 1 год была определена эмпирическим путем и вошла в стандарты терапии на основании дизайна регистрационного исследования [2]. Более длительное применение трастузумаба признано нецелесообразным и сопряжено с повышенным риском кардиальных осложнений [3]. Вопрос же сокращения сроков адъювантной таргетной терапии до сих пор остается дискуссионным. Так, в исследованиях, изучавших короткий (менее 3 месяцев) курс терапии (FinHer, SOLD, Short-Her) [4–6], отмечено достоверное преимущество стандартного 1-годового применения трастузумаба в отношении показателей выживаемости. В других исследованиях, сравнивших длительность применения трастузумаба в 6 и 12 месяцев получены противоречивые данные [7–9]. Дизайн non-inferiority, заложенный в гипотезу таких исследований, преследовал цель доказать, что 6 месяцев терапии не уступают по эффективности 12 месяцам. Лишь одно из этих исследований достигло данной цели – PERSEPHONE [9]. Несмотря на то, что это исследование было самым крупным из подобных и включало более 4 тыс пациентов, основная критика результатов связана с большим числом больных ранними стадиями (у 59 % включенных пациентов отсутствовало поражение л/узлов, pN0).

В 2021 на заседании ESMO Helena Earl представила результаты мета-анализа, объединившего 5 исследований (SHORT-HER, SOLD, HORG, PHARE и Persephone) и проведенного по методике Individual Patient-Level Data Meta-Analysis (или IPD Meta-Analysis). Этот метод позволяет оценить исходные данные пациентов в каждом из вошедших исследований, что отличает его от классических методик включения результатов исследований [10]. На основании такого углубленного анализа авторы пришли к выводу, что эффективность 6 месяцев терапии трастузумабом не уступает по результатам стандартной 12-месячной продолжительности, но снижает частоту кардиальных осложнений. Тем не менее, эти результаты были

встречены с некоторым скептицизмом и пока не привели к изменению стандартов лечения. До сих пор не представлены результаты подгрупповых анализов, которые, возможно, позволят выделить больных, для кого продолжительность адъювантной терапии может быть безопасно сокращена.

Актуальным остается вопрос эскалации адъювантной терапии, особенно для пациенток, имеющих факторы неблагоприятного прогноза и по каким-либо причинам не получивших неоадъювантную терапию (НАТ). Целью исследования APHINITY [11] было изучить эффективность комбинации трастузумаба с пертузумабом в адъювантном режиме. Такая комбинация значительно улучшила показатели выживаемости без прогрессирования (ВБР) и ОВ при метастатическом HER2-положительном РМЖ [12], однако при раннем РМЖ результаты оказались не столь впечатляющими. Обновленные на медиане наблюдения 8,4 года результаты исследования APHINITY [13] продемонстрировали улучшение показателей 8-летней БРВ при добавлении пертузумаба на 2,6 % по сравнению со стандартной терапией трастузумабом в течение 1 года: 88,4 % vs 85,8 %, соответственно (ОР= 0,77; 95 % ДИ: 0,66–0,91), однако различий в показателях 8-летней ОВ не достигнуто: 92,7 % vs 92,0 % (ОР=0,83; 95 % ДИ: 0,68–1,02, $p=0.078$). По данным подгруппового анализа наибольшая эффективность комбинации препаратов зафиксирована для пациентов с пораженными лимфатическими узлами (N+) – 4,9 % (86,1 % vs 81,2 %), экспрессия рецепторов половых гормонов значимо не влияла на эффективность.

Важно отметить, что абсолютное большинство больных с метастатическим поражением л/узлов, согласно современным принципам терапии HER2-положительного раннего РМЖ, на первом этапе получают неоадъювантную терапию. Консенсус St. Gallen еще в 2017 году определил предпочтительным проведение неоадъювантной химио-таргетной терапии HER2-положительного РМЖ при опухолях более 2 см и/или при наличии пораженных регионарных л/узлов [14–16]. Достижение полного лечебного патоморфоза (pCR) перестало нести исключительно прогностическое значение при данном подтипе опухоли и позволяет определить режим постнеоадъювантной терапии, повышая шансы на излечение или достижения длительной ремиссии. [17]. Целью исследования III фазы KATHERINE [18] стала оптимизация постнеоадъювантной терапии пациентов, не достигших полного патоморфологического регресса опухоли. Именно эта группа больных характеризуется самым неблагоприятным прогнозом и имеет высокий риск рецидива болезни [19, 20]. В исследование рандомизировано почти 1,5 тыс пациентов для получения 14 циклов трастузумаба или трастузумаба эмтанзина (T-DM1), адъювантная эндокринотерапия и адъювантная лучевая терапия проводились по показаниям одновременно с анти-HER2 терапией. На конференции SABCS 2023 года представлены обновленные результаты исследования на медиане наблюдения 8,4 года [21]. Показатели 7-летней выживаемости без инвазивного рака (ВБИЗ, iDFS) составили 80,8 % в группе

T-DM1 против 67,1 % в группе терапии трастузумабом, достоверная абсолютная разница – 13,7 % (ОР=0,54; 95 % ДИ 0,44–0,66). Достигнуты и значимые различия в ОВ, терапия трастузумабом эмтанзином достоверно снизила риск смерти на 34 % (ОР =0,66; 95 % ДИ: 0,51–0,87; $p = 0,0027$), 7-летняя ОВ составила 89,1 % против 84,4 %, соответственно. На сегодняшний день постнеoadъювантная терапия T-DM1 является признанным стандартном лечения пациентов с остаточной инвазивной опухолью.

В основе современных российских рекомендаций по лечению раннего HER2-положительного РМЖ лежит обширная доказательная база, однако ряд положений носит рекомендательный (а не безальтернативный) характер и не всегда реализуется в реальной клинической практике по тем или иным причинам. Целью данной публикации является оценить рутинную практику лечения данного заболевания в Российской Федерации, определить возможные пути оптимизации оказания медицинской помощи.

Методы

В данную публикацию вошли результаты онлайн опроса, проведенного с помощью системы CAWI (Computer Assisted Web Interviewing) компанией MAR Consult. Проанализирован раздел исследования «Терапия HER2-положительного рака молочной железы», посвященный адъювантному и постнеoadъювантному лечению.

Целью опроса является оценить реальную клиническую практику и предпочтение врачей Российской Федерации относительно имеющихся терапевтических опций при раннем HER2-положительном РМЖ. В опросе приняли участие специалисты, лично принимающие участие в выборе и назначении терапии больным с данной патологией. Дополнительно проведен сравнительный анализ с результатами аналогичного опроса, проведенного в 2021 году.

Результаты

В опросе приняло участие 50 специалистов из 43 городов Российской Федерации, опрос проводился с мая по июнь 2023 года. В настоящем опросе принимали участие только заведующие отделением или их заместители, что позволило более полно отразить реальную картину терапии раннего РМЖ. Среди респондентов 54 % специалистов работают в круглосуточных стационарах, 46 % – в дневных.

В предыдущей публикации, посвященной НАТ HER2-положительного РМЖ [22] мы уже отражали результаты первой части данного опроса и респонденты указали, что из всего потока пациентов с HER2-положительным РМЖ, 53 % проходили лечение по поводу локализованных стадий болезни (ранние и местно-распространенные формы), объем когорты составил $n=1982$. В 2023 году доля пациентов, получавших адъювантную терапию без предшествующей НАТ составила: 16 % при первично-операбельных формах и 4 % при местнораспространенном РМЖ; абсолютное же большинство больных HER2-положительным РМЖ получали НАТ с последующей постнеoadъювантной терапией.

Группа пациентов, не получавших НАТ

Сравнивая результаты с данными опроса 2021 года, отмечен позитивный тренд в пользу назначения НАТ. Так в 2021 году по поводу первично операбельного HER2-положительного РМЖ только адъювантную терапию (без НАТ) получали 28 % больных, а при местнораспространенных формах – 10 %, что можно связать с несколькими факторами. В первую очередь, это совершенствование диагностики и оптимизация терапии, повышение осведомленности врачей о предпочтительном проведении НАТ при агрессивных подтипах РМЖ, что позволяет повысить шансы на излечение. Согласно результатам опроса 2023 года наиболее частой причиной «неназначения» НАТ явилось расхождение клинической и послеоперационной стадии N. Так у 25 % больных с клинической стадией N0–1 после операции обнаруживалось большее число пораженных л/узлов и стадия менялась на N2–3. Частота встречаемости диагностических ошибок по различным центрам варьировала в широком диапазоне: 12 % экспертов сообщили об отсутствии таких расхождений, тогда как у 16 % опрошенных встречаемость таких ситуаций превышает 30 %, что, вероятно, связано с недостаточной диагностикой на дооперационном этапе.

Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с pN2–3 показано проведение двойной анти-HER2 блокады в адъювантном режиме. Результаты данного опроса демонстрируют, что в РФ придерживаются имеющихся рекомендаций. У 29 % больных, чье заболевание было расценено как первично операбельное, после хирургического лечения, в адъювантном режиме была назначена двойная анти-HER2 блокада вне зависимости от числа пораженных л/узлов. Пациенток с первично-неоперабельным раком, кому не была проведена НАТ, по данным респондентов, в 2023 году было всего 5, и 60 % экспертов отметили, что пациентам с pN2 в адъювантном режиме была назначена терапия с пертузумабом.

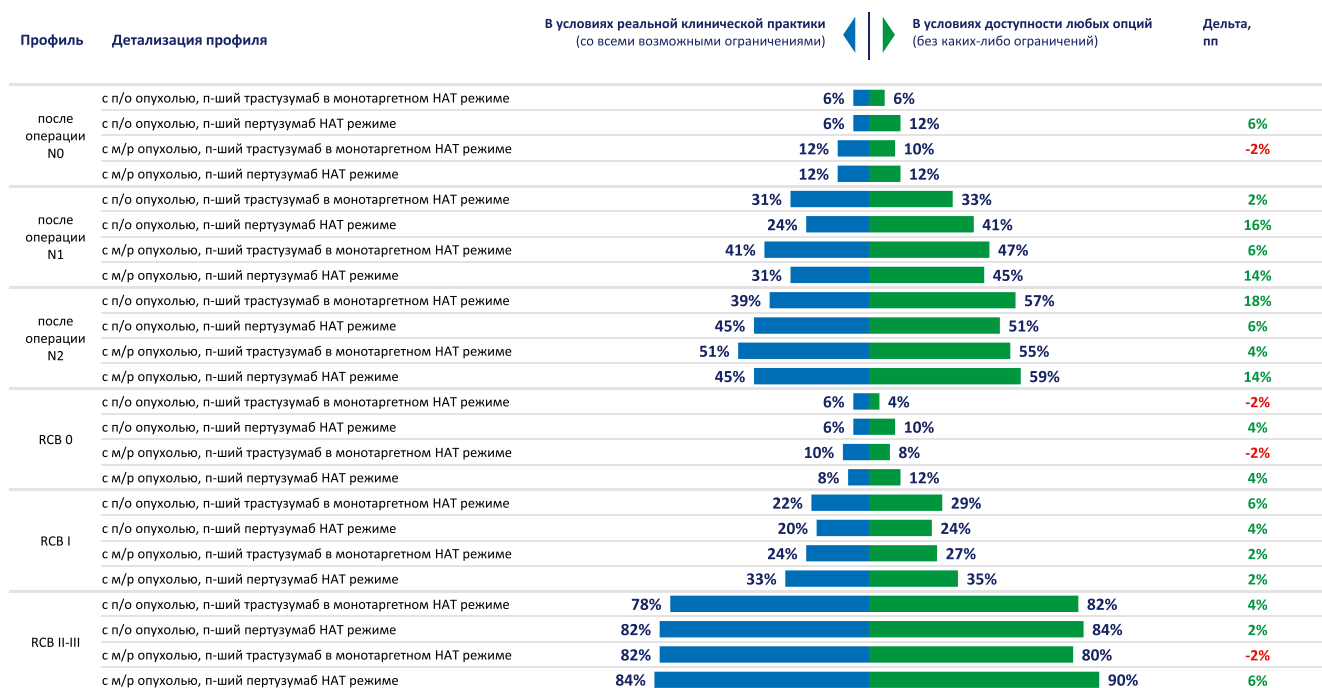
Основными причинами «неназначения» пертузумаба в адъювантной терапии были: меньшая, чем N2, распространенность болезни, недостаточная (по мнению врача) эффективность трастузумаба, желание оставить пертузумаб на случай прогрессирования болезни.

Обращаясь к вопросу продолжительности адъювантной терапии раннего HER2-положительного РМЖ и приверженности пациенток к лечению, оказалось, что запланированный 1 год адъювантной терапии завершили подавляющее большинство – 91,2 % больных, что свидетельствует о выполнении действующих в РФ рекомендаций и доступности трастузумаба.

Постнеoadъювантная терапия

Предыдущая публикация [22] была посвящена режимам НАТ, используемым в РФ. В части опроса, относящейся к постнеoadъювантной терапии, респондентам был задан вопрос о системах патологоанатомической оценки остаточной опухоли. Так, 65 % опрошенных ответили, что в их учреждениях используется система RCB, в 20 % учреждений до сих пор используют шкалу оценки по Лавниковой, 6 % экспертов указали, что в от-

Намерение назначать схему с трастузумаб эмтанзином в ПНАДТ (при HER2+ РМЖ)



База врачей: 2023 n=49

Рисунок 1. Назначение трастузумаба эмтанзина в постнеoadьювантном режиме лечения HER2-положительного РМЖ. Сравнение реальной клинической практики и предпочтений экспертов, вне имеющихся ограничений (мнение экспертов, принявших участие в опросе).

вете гистолога указано лишь наличие или отсутствие pCR (полного патоморфологического ответа) без указания на систему оценки, а 8 % опрошенных затруднились ответить.

Оценивая эффективность НАХТ, респондентам было предложено распределить пациентов по индексу остаточной опухолевой нагрузки (система RCB). Оказалось, что RCB-0 (pCR) достигнуто в 45 %, RCB-I – 24 %, RCB-II – 16 %, RCB-III 13 %, в 2 % оценка не произведена.

По объединенным данным респондентов 65 % больных, получавших в неоадьювантных режимах комбинацию трастузумаб + пертузумаб, достигли патоморфологической регрессии по RCB-0-I, или III–IV степень по классификации Лавниковой. Абсолютное большинство таких пациентов в постнеoadьювантном режиме продолжили терапию трастузумабом – 73 %, 15 % – продолжили двойную анти-HER2 терапию трастузумаб + пертузумаб, терапия трастузумабом эмтанзином была назначена в 12 % наблюдений.

Несмотря на отсутствие прямого указания в клинических рекомендациях, 15 % пациентов с выраженным патоморфологическим ответом (RCB-0-I) продолжили получать в адьювантном режиме двойную анти-HER2 терапию. В своих комментариях доктора указали, что считают схему с пертузумабом более эффективной, особенно для пациентов с исходно неоперабельными стадиями болезни – так ответили 56 % респондентов, 25 % считают утверждение верным и при первично операбельных опухолях. Около 60 % экспертов подчеркнули, что имели возможность использовать пертузумаб в адьювантном режиме.

Больным, имевшим остаточную опухоль RCB-II–III или 0-II по Лавниковой, в большинстве случаев назначалась постнеoadьювантная терапия трастузумабом эмтанзином – 68 %, 23 % – продолжили терапию с трастузумабом, 9 % – в режиме трастузумаб + пертузумаб. Для сравнения: в 2021 году только 24 % больных с такими характеристиками остаточной опухоли проводилась постнеoadьювантная терапия T-DM1.

Обсуждая причины «неназначения» трастузумаба эмтанзина в постнеoadьювантных режимах, большинство специалистов отметили различные сложности в обеспечении, около четверти докторов сочли лучшим оставить применение препарата на случай «ухудшения ситуации». 29 % респондентов считают проведение схем с трастузумабом +/- пертузумабом достаточно эффективным, несмотря на низкий патоморфологический ответ после НАТ.

Важно отметить высокую приверженность к терапии T-DM1. Среди пациентов, кому была назначена адьювантная терапия трастузумабом эмтанзином, 97 % полностью завершили 14 запланированных циклов.

В ходе опроса доктора признали, что имели определенные ограничения для назначения трастузумаба эмтанзина, в реальной клинической практике препарат был назначен 34 % больным в постнеoadьювантном режиме, хотя реальные потребности были оценены в 43 %. Экспертам были представлены профили пациентов для определения тактики постнеoadьювантной терапии. Предлагалось оценить одни и те же клинические ситуации с позиции рутинной практики специалиста и указать, каковы были бы назначения в отсутствии каких-либо ограничений. Частота назначений T-DM1 в реальной клинической практике достоверно не отличалась

от намерений докторов при остаточной опухоли RCB-II–III, различия колебались около 4 %. Наибольшие расхождения отмечены для группы пациентов с остаточной опухолью в лимфатических узлах, вне зависимости от режима неоадьювантной терапии. Так при урN1 эксперты готовы расширить назначения на 14–16 %, а для пациентов с урN2, не получавших в неоадьюванте пертузумаб, число назначений может быть повышено на 18 % (рис. 1).

Решающими факторами для назначения трастузумаба эмтанзина в постнеоадьювантной терапии эксперты назвали наличие остаточной инвазивной опухоли после НАТ, вне зависимости от системы оценки степени патоморфоза (61 %), показатель остаточной опухолевой нагрузки (59 %), метастатическое поражение лимфатических узлов (37 %), доступность же препаратов не относилась к лидирующим аспектам, однако 31 % отметили и данный фактор в определении тактики лечения.

Обсуждение полученных результатов

Бесспорно, данное исследование имеет ряд ограничений, в первую очередь, связанных с определенной субъективизацией представленной респондентами информации. Возможны некоторые различия трактовки сформулированных вопросов, сложности статистической обработки полученных результатов. С целью минимизации расхождений и получения объективной картины в настоящем опросе принимали участие только заведующие отделением или их заместители, непосредственно принимающие участие в определении тактики лечения и обладающие полной информацией о популяции больных, получающих терапию в лечебном учреждении.

Отмечен явный позитивный тренд в пользу назначения НАТ при локализованных формах HER2-положительного рака молочной железы. Основной причиной «неназначения» НАТ является неадекватное стадирование болезни на дооперационном этапе, выявление пораженных л/узлов только при послеоперационном гистологическом исследовании. В данном аспекте мы видим очень разнородные данные по регионам РФ. 72 % респондентов отмечают, что в их учреждении такие расхождения встречаются с частотой, превышающей 10 % случаев в год. Таким образом тщательное обследование на этапе постановки диагноза должно стать одним из приоритетных направлений в развитии онкологической службы.

Другим важным вопросом диагностики остается унификация системы оценки степени патоморфологического регресса опухоли. К настоящему моменту на систему оценки RCB, признанной международными стандартами [23], перешли лишь 65 % учреждений страны. 20 % до сих пор используют классификацию Лавниковой [24], исходно не предусмотренную для оценки лекарственного патоморфоза. Это затрудняет оценку эффективности терапии, коммуникацию между медицинскими учреждениями и может влиять на эффективность назначаемого в постнеоадьювантном режиме лечения.

Пациенты, не достигшие полного патоморфологического регресса опухоли после НАХ, имеют самый неблагоприятный прогноз [19–20]. По данным различных

исследований, до 40 % таких больных в будущем столкнутся с рецидивом заболевания. Выбор наиболее эффективной схемы постнеоадьювантной терапии – крайне важный клинический вопрос, от решения которого зависит снижение смертности от HER2-положительного РМЖ. На сегодняшний день самой эффективной стратегией является использование трастузумаба эмтанзина в постнеоадьювантном лечении больных с остаточной резидуальной опухолью. Обновленные данные исследований KATHERINE [21] демонстрируют не только существенное увеличение показателей выживаемости без инвазивного рака у пациентов, получавших терапию T-DM1, но и значимое снижение риска смерти. Постнеоадьювантная терапия трастузумабом эмтанзином у пациенток с резидуальной опухолью RCBII–III является стандартом в нашей стране. Осведомленность врачей и увеличившаяся доступность препарата привели к значимым позитивным сдвигам: так в 2021 году лишь 24 % больных с остаточной резидуальной опухолью получили терапию трастузумабом эмтанзином, тогда как к 2023 году этот показатель вырос до 68 %! Отрадно, что в выборе постнеоадьювантной терапии лидируют вопросы эффективности, а вопрос доступности отступает на второй план. Однако эксперты отмечают, что в отсутствие каких-либо ограничений готовы повысить число назначений препарата примерно на 20 %, в первую очередь за счет пациентов с остаточной опухолью в лимфатических узлах вне зависимости от выраженности лечебного патоморфоза в первичной опухоли.

Отмечается высокая приверженность к адьювантной и постнеоадьювантной терапии HER2-позитивного РМЖ. По данным респондентов, все 14 циклов терапии трастузумабом эмтанзином завершили 97 % больных. Этот процент гораздо выше, чем в регистрационном исследовании, где досрочно прекратили лечение 28,6 % больных [25]. В опросе не уточнялись аспекты переносимости и редукции доз препарата. Полный курс адьювантной терапии трастузумабом +/- пертузумаб был проведен у 91,2 % больных.

Выводы

Результаты проведенного в Российской Федерации опроса о выборе адьювантных и постнеоадьювантных режимов терапии HER2-положительного РМЖ демонстрируют высокую приверженность докторов к современным стандартам лечения. Важно отметить, что на первый план в выборе терапии выходят вопросы эффективности. Вопросы доступности препаратов остаются актуальными, но не носят определяющий характер.

В ходе опроса выявлены неочевидные на первый взгляд аспекты, которые могут влиять на отдаленные результаты лечения. Так, необходимо усовершенствовать первичную диагностику, в первую очередь относительно метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, для более корректной постановки диагноза и определения тактики лечения. Второй важный вопрос – унификация системы оценки патоморфологического регресса после проведенной неоадьювантной терапии, что так же способствует выбору оптимальной постнеоадьювантной терапии.

Обобщая данные двух разделов исследования, посвященных лекарственному лечению локализованных форм HER2-положительного РМЖ, отмечен явный позитивный тренд в пользу проведения НАТ с последующей постнеоадьювантной терапией с использованием современных таргетных препаратов, таких как пертузумаб и трастузумаб эмтанзин (напомним, что результаты опроса в отношении НАТ были опубликованы нами ранее [22]). Учитывая данные клинических исследований, это должно отразиться в снижении числа рецидивов и, главное, смертности от одного из самых агрессивных подтипов рака молочной железы.

Список литературы / References

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol* 2012; 22(8): 1139–50. doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6
2. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72. doi: 10.1056/NEJMoa052306
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673–84. doi: 10.1056/NEJMoa052122
4. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol*. 2018; 29(12): 2328–2333. doi: 10.1093/annonc/mdy414 13
5. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(9): 1199–1206. doi:10.1001/jamaoncol.2018.138
6. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al; Breast Cancer Investigators of Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol*. 2015; 26(7): 1333–1340. doi:10.1093/annonc/mdv213
7. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al; PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019; 393(10191): 2591–2598. doi:10.1016/S0140-6736(19)30653-1
8. Niraula S, Gyawali B. Optimal duration of adjuvant trastuzumab in treatment of early breast cancer: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 173(1): 103–109. doi:10.1007/s10549-0184967-8
9. Earl H M, Hiller L, Vallier A L, et al; PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019; 393(10191): 2599–2612. doi:10.1016/S0140-6736(19) 30650-6
10. Earl H M, Hiller L, Dunn J A, et al. Individual patient data meta-analysis of 5 non-inferiority RCTs of reduced duration single agent adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer. *Ann Oncol*. 2021; 32: S 1283-S 1346. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2083
11. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. APHINITY steering committee and investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 Years' follow-up. *J Clin Oncol* 2021; JCO2001204. Feb 4. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204
12. Swain S, Baselga J, Kim S, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 724–734. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513.
13. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, et al. VP6–2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Annals of Oncology*. 2022; 33(9): 986–987. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.009
14. Gnant M, Harbeck N, & Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: a brief summary of the consensus discussion about escalation and de-escalation of primary breast cancer treatment. *Breast Care*. 2017; 12(2): 101–106. https://doi.org/10.1159/000475698
15. Zhang J, Yu Y, Lin Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Apr 3;17588359211006948. doi: 10.1177/17588359211006948
16. Gennari A, André F, Barrios C, H, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*. 2021; 32(12): 1475–1495. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019
17. 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; 384(9938): 164–172. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8
18. Von Minckwitz G, Huang C. S., Mano M. S., et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(7): 617–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
19. Spring L M, Fell G, Arfe A, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(12):2838–2848. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
20. Jackisch C., Cortazar P., Geyer Jr C. E., Gianni L., Gligorov J., Machackova Z. et al. Risk-based decision-making in the treatment of HER2-positive early breast cancer: Recommendations based on the current state of knowledge. *Cancer Treat Rev*. 2021;99:102229. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102229.
21. Loibl S, Mano M, Untch M, et al. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. Presented at: 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5–9, 2023; San Antonio, TX. Abstract GS03–12. https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/oncology/sabcs-2023/SABCS-2023-presentation-loibl-phase-iii-study-of-adjuvant-ado.pdf
22. Артамонова Е. В., Лубенникова Е. В. Оптимальный выбор неоадьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы. Анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. – Медицинский алфавит 2023 (27) – серия Диагностика и онкотерапия 2023, № 3 – С. 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7–12
23. Artamonova E. V., Lubennikova E. V. Optimal choice of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Analysis of doctors' preferences in the Russian Federation. – Medical alphabet 2023 (27) – series Diagnostics and oncology 2023, No. 3 – P. 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7–12
24. Sejbén, A., Köszö, R., Kahán, Z., et al. Examination of tumor regression grading systems in breast cancer patients who received neoadjuvant therapy. *Pathology & Oncology Research* 2020;26: 2747–2754. https://doi.org/10.1007/s12253-020-00867-3
25. Лавникова, Г. А. (1979). Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М.: Методические рекомендации, 1–13.
26. Lavinikova, G. A. (1979). Histological method for quantitative assessment of therapeutic tumor damage. M.: Methodological recommendations, 1–13.
27. Molinelli, C., Parisi, F., Razeti, M. G., et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) as adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: safety and efficacy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2021; 21(3): 241–250. https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1857243

Статья поступила / Received 29.02.24
Получена после рецензирования / Revised 15.03.24
Принята в печать / Accepted 15.03.24

Сведения об авторах

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения № 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Лубенникова Елена Владимировна.
E-mail: lubennikova@yandex.ru

Для цитирования: Лубенникова Е. В., Артамонова Е. В. Выбор адьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-7-12

About authors

Lubennikova Elena V., PhD Med, senior researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Lubennikova Elena V. E-mail: lubennikova@yandex.ru

For citation: Lubennikova E. V., Artamonova E. V. Choice of adjuvant therapy for HER2-positive breast cancer in real clinical practice: analysis of physician preferences in the Russian Federation. *Medical alphabet*. 2024; (7): 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-7-12

