

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

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

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

² Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ Кафедра онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Несмотря на успехи современной онкологии, метастатический рак молочной железы продолжает оставаться неизлечимой болезнью, требующей постоянного лечения с периодической заменой одних схем и режимов на другие. Внедрение в клиническую практику таргетной терапии кардинально изменило подходы к лечению HER2-положительного подтипа РМЖ, позволив в несколько раз увеличить продолжительность жизни больных. Алгоритм лечения HER2-положительного метастатического РМЖ представляется достаточно четким и отражен как в международных, так и в российских рекомендациях. Для оценки реальной клинической практики (РКП) в Российской Федерации проведено исследование-опрос «Терапия Her2-положительного рака молочной железы», данные по неоадьювантному и адьювантному этапам были опубликованы ранее. В данной публикации представлены результаты, посвященные РКП терапии HER2-положительного метастатического РМЖ (мРМЖ). В опросе приняли участие 50 специалистов из 43 городов России. Для участия допускались только заведующие отделениями или их заместители, лично принимающие участие в определении тактики лечения больных. Экспертиза такого уровня позволяет достоверно оценить реальную клиническую практику, сложившуюся в Российской Федерации, выявить предпочтения специалистов и определить направления для оптимизации терапевтических подходов. Несмотря на сохраняющиеся вопросы доступности препаратов, врачи в первую очередь ориентируются на эффективность лечения. Основной терапией I линии HER2+ мРМЖ в Российской Федерации является комбинация трастузумаба с пертузумабом (+ химио- или гормонотерапия). Однако экспертами отмечено, что в условиях неограниченного доступа к препаратам число назначений данной схемы в I линии возросло бы на 13%. Также доктора сходятся во мнении, что применение подкожной формы данной комбинации препаратов позволило бы оптимизировать лечебный процесс, сократив время и силы персонала и упростив саму процедуру для пациента. Стандартом II линии терапии остается трастузумаб эмтанзин, и, по результатам опроса, данный вид терапии получают практически все пациенты, которым он показан. В будущем эксперты прогнозируют более частое использование трастузумаба эмтанзина в I линии терапии, учитывая широкое использование неоадьювантных режимов с пертузумабом. Самые значимые изменения ожидаются в III линии терапии с внедрением в широкую практику нового конъюгата трастузумаба дерукстекана. Результаты опроса демонстрируют высокую осведомленность и приверженность врачей к современным принципам лечения HER2-положительного мРМЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Her2-позитивный рак молочной железы, пертузумаб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, T-DM1, трастузумаб деруктекан, метастатический рак молочной железы, предпочтения специалистов, российская клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Dept of Oncology and Radiation Therapy at Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Dept of Oncology and Thoracic Surgery at M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Metastatic breast cancer still remains an incurable disease, requiring lifelong treatment. Introduction of targeted therapy into clinical practice has radically changed treatment approaches of HER2-positive breast cancer, making it possible to significantly increase the life expectancy. The treatment algorithm for HER2-positive metastatic breast cancer appears to be quite clear and is reflected in both international and Russian recommendations. To assess actual clinical practice in the Russian Federation, a survey study "Therapy of Her2-positive breast cancer" was conducted. This publication presents results dedicated to the treatment of metastatic HER2-positive breast cancer. 50 specialists from 43 cities took part in the survey. Only heads of departments or their deputies who were personally involved in determining the treatment for patients were allowed to participate. Expertise of this level allows us to reliably assess the actual clinical practice that has developed in the Russian Federation and determine directions for optimizing therapeutic approaches. Despite ongoing questions about the availability of drugs, doctors primarily focus on the effectiveness of treatment. The main first-line therapy in the Russian Federation is the combination of trastuzumab with pertuzumab. However, experts noted that in conditions of unlimited access to drugs, the number of prescriptions for this regimen in the first line would increase by 13%. Doctors also agree that the use of a subcutaneous form of this combination of drugs would optimize the treatment process. Trastuzumab emtansine remains the standard of second-line therapy and, according to the survey results, almost all patients for whom it is indicated receive this type of therapy. Experts predict more frequent use of trastuzumab emtansine in first-line therapy, given the widespread use of neoadjuvant regimens with pertuzumab. The most significant changes are expected in the third line of therapy with the introduction of the new conjugate – trastuzumab deruxtecan. The survey results demonstrate high awareness and commitment of physicians to modern principles of treatment of HER2-positive mBC.

KEYWORDS: Her2-positive breast cancer, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine, T-DM1, trastuzumab deruxtecan, metastatic breast cancer, specialist preferences, Russian clinical practice.

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

Введение

HER2-положительный подтип является агрессивной формой рака молочной железы (РМЖ) и в сравнении с другими вариантами чаще и быстрее дает отдаленные метастазы. В крупном исследовании Kennecke et al., опубликованном в 2010 г. [1], продемонстрировано, что за 15-летний период наблюдения метастазирование зафиксировано у 51,4% больных HER2-положительным РМЖ, тогда как при люминальном раке эта цифра составила 27,8% ($p < 0,0001$). Частота ранних рецидивов была также достоверно выше в группе HER2-положительного РМЖ. Молекулярный подтип опухоли влиял и на локализацию метастазов. Для HER2-положительного рака характерно раннее метастатическое поражение висцеральных органов и центральной нервной системы (ЦНС).

Продолжительность жизни больных с HER2-положительным метастатическим РМЖ (мРМЖ) еще в прошлом десятилетии не превышала 1,2 года (медиана общей выживаемости (ОВ) для люминального В/HER2+ – 1,2 года, для нелюминального HER2+ – 0,7 года) и значительно отличалась от продолжительности при люминальном А подтипе – 2,2 года ($p < 0,001$) [1]. Благодаря современным методам лечения, в первую очередь достижениям таргетной терапии, медиана ОВ больных HER2+ мРМЖ выросла в разы и в настоящее время составляет 4,5 года, что превосходит продолжительность жизни больных с другими подтипами РМЖ [2].

Первым шагом к увеличению продолжительности жизни больных стало внедрение в практику таргетного анти-HER2 препарата трастузумаба. Результаты исследования Slamon et al., опубликованные в 2001 г., на долгие годы закрепили комбинацию таксанов с трастузумабом как стандарт первой линии терапии HER2-положительного мРМЖ, позволив добиться медианы ОВ в 25 мес. [3]. Тактика продолжения анти-HER терапии при прогрессировании болезни и смене режима позволила значительно повысить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ [4]. При этом оправданны оба подхода: сохранение трастузумаба как таргетного агента, так и переход на другие анти-HER2 агенты, например, лапатиниб [4–8].

Значимого прорыва в увеличении продолжительности жизни удалось достичь с внедрением двойной анти-HER2 блокады комбинацией препаратов трастузумаб + пертузумаб, которая в настоящее время является стандартом терапии I линии HER2+ мРМЖ. Преимущества комбинации подтверждены исследованием III фазы CLEOPATRA [9, 10]. Добавление пертузумаба к стандартной схеме трастузумаб + доцетаксел позволила значительно повысить медиану ВБП с 12,4 до 18,5 мес. (ОР 0,62, 95% ДИ: 0,51–0,75; $p < 0,001$) без повышения рисков токсичности. Окончательный анализ результатов исследования [11] с медианой наблюдения, превышающей 98 мес., подтвердил беспрецедентную эффективность комбинированной анти-HER2-терапии: медиана ОВ для когорты пертузумаб + трастузумаб (+ ХТ) была на 16,9 мес. выше и достигла 57,1 мес., чем в когорте трастузумаба (+ ХТ) – 40,8 мес. (ОР 0,69; 95% ДИ: 0,58–0,82), через 8 лет живы 37 и 23% пациенток соответственно. В исследовании допускался

перекрест, однако это не повлияло на результаты. Таким образом, комбинация двух анти-HER-2 МКА – пертузумаба и трастузумаба (+ХТ) подтвердила статус золотого стандарта I линии терапии HER-2+ мРМЖ.

Оптимальным вариантом II линии терапии HER2+ мРМЖ в настоящее время является трастузумаб эмтанзин (Т-DM1) – первый конъюгат моноклонального антитела (трастузумаб) с химиотерапевтическим агентом (DM1 – дериват (производное) мейтанзина, который по механизму действия является ингибитором полимеризации тубулина, то есть относится к группе блокаторов митоза) [12]. В рандомизированном исследовании III фазы EMILIA оценили эффективность Т-DM1 в сравнении с комбинацией лапатиниб + капецитабин у пациентов, ранее получавших терапию трастузумабом [13]. Исследование продемонстрировало достоверные преимущества Т-DM1 по всем оцениваемым показателям эффективности, включая ОВ (медианы ОВ 30,9 мес. vs 25,1 мес.; ОР 0,68; 95% ДИ: 0,55–0,85; $p < 0,001$). В другом исследовании III фазы TH3RESA [14] оценили эффективность Т-DM1 в более поздних линиях терапии у интенсивно-предлеченных больных HER-2+ мРМЖ. Трастузумаб эмтанзин продемонстрировал достоверные преимущества перед терапией по выбору врача по всем оцениваемым показателям во всех подгруппах пациенток, включая наличие висцеральных метастазов и метастазов в головном мозге.

Настоящей сенсацией последних лет стал конъюгат нового поколения трастузумаб дерукстекал (Т-DX), тропный к рецептору HER2. Обладая уникальным механизмом действия, он демонстрирует высокую эффективность не только при гиперэкспрессии/амплификации HER2, но и при низкой (Her2-low) и ультранизкой (Her2-ultra-low) экспрессии рецептора [15, 16]. В 2019 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) ускоренно одобрило трастузумаб дерукстекал «для терапии Her2-позитивного рака молочной железы» на основании впечатляющих результатов исследования II фазы DESTINY-Breast 01 [17]. Несмотря на значимую предлеченность включенных в исследование пациентов (медиана предшествующих линий терапии составила 6, все они ранее получали трастузумаб эмтанзин), медиана ВБП (мВБП) достигла 19,4 мес. (95% ДИ, 12,7 – НД) с частотой объективных ответов в 61,4% и клинической эффективностью (полные + частичные регрессии + стабилизации) у 97,3% больных. Медиана ОВ на Т-DX превысила 2 года [18].

В двух рандомизированных исследованиях III фазы терапия трастузумабом дерукстекалом значимо превосходила по эффективности стандартные опции терапии HER2-положительного РМЖ. В исследовании DESTINY-Breast02 рандомизировались пациенты, ранее получившие несколько линий лечения, включая трастузумаб эмтанзин [19]. Медиана времени до прогрессирования составила 17,8 мес. в группе нового конъюгата против 6,9 мес. в контрольной группе, получавшей комбинацию капецитабина с анти-HER2 агентами (ОР 0,36, 95% ДИ: 0,28–0,45), что транслировалось в значительное продление жизни пациентов. Медиана ОВ для Т-DXd

достигла 39,2 мес., тогда как в контрольной группе осталась на значении 26,5 мес. (ОР 0,6575; 95 % ДИ: 0,5023–0,8605; $p=0,0021$).

Очевидно, что после таких впечатляющих результатов, продемонстрированных новым препаратом, возникла необходимость напрямую сравнить два конъюгата анти-тело-цитостатик – трастузумаб дерукстека и трастузумаб эмтанзин – во II линии терапии HER2+ мРМЖ. В РКИ 3-й фазы DESTINY-Breast 03 [20] терапия трастузумабом дерукстеканом статистически достоверно и клинически значимо превосходила трастузумаб эмтанзин по всем оцениваемым параметрам эффективности, увеличив медиану ВБП в 4 раза (29,0 мес. против 7,2 мес.; ОР -0,30, 95 % ДИ: 0,24–0,38). Отмечен также достоверный выигрыш в общей выживаемости: медиана ОВ составила 52,6 против 42,7 мес. (ОР -0,73; 95 % ДИ: 0,56–0,94) в когортах T-DXd и T-DM1 соответственно [21]. Также отмечены преимущества T-DXd по частоте объективных ответов и показателям качества жизни. Эти результаты способны поменять настоящие подходы к лечению HER2-положительного мРМЖ, и ряд национальных стандартов уже рекомендуют трастузумаб дерукстека в качестве терапии II линии [22, 23].

Таким образом, стратегия лечения метастатического HER2-положительного подтипа РМЖ выглядит достаточно четкой. Наиболее эффективным режимом терапии первой линии является применение двойной HER-2 блокады (трастузумаб + пертузумаб). T-DM1 рассматривается в качестве предпочтительной опции терапии II линии у пациенток с метастатическим HER2+ РМЖ после прогрессии на трастузумаб-содержащей терапии. Трастузумаб дерукстека, в соответствии с практическими рекомендациями РУССКО, может быть назначен при прогрессировании после двух и более линий анти-HER2-терапии по поводу метастатической болезни, но в дальнейшем может стать новой опцией II линии терапии.

Российские рекомендации по лечению метастатического HER2-положительного РМЖ основываются на обширной доказательной базе. Целью проведенного опроса было оценить соответствие рутинной клинической практики (РКП) в Российской Федерации современным подходам к лечению HER2-положительного мРМЖ, выявить имеющиеся сложности и определить пути дальнейшего развития.

Методы

В настоящей публикации представлены результаты онлайн-опроса, посвященного эпидемиологии и подходам к лечению метастатического HER2-положительного РМЖ в Российской Федерации. Опрос проведен компанией MAR Consult с помощью системы CAWI (Computer Assisted Web Interviewing).

Целью опроса является оценить реальную клиническую практику и предпочтение врачей Российской Федерации относительно выбора терапии метастатического HER2-положительного РМЖ. Респонденты опроса лично принимают участие в назначении терапии больным с данной патологией. Дополнительно проведен сравнительный анализ с результатами аналогичного опроса, проведенного в 2021 г. Более подробно методология данного опроса освещена в предыдущих публикациях [24, 25].

Результаты

В опросе, проводившемся с мая по июнь 2023 г., приняли участие 50 специалистов из 43 городов Российской Федерации. Для участия допускались только заведующие отделением или их заместители, лично принимающие участие в определении тактики лечения больных. Среди респондентов 54 % специалистов работают в круглосуточных стационарах, 46 % – в дневных.

В предыдущих публикациях [24, 25] представлены результаты исследования, посвященные неоадьювантой и адьювантной терапии раннего HER2-положительного РМЖ.

Респондентами отмечено, что треть больных РМЖ, проходивших лечение на момент опроса, имели HER2-положительный подтип опухоли. По оценке экспертов, число пациентов с HER2-положительным РМЖ, получавших терапию в их отделениях за последние 12 мес., составило 3726 человек. У 47 % из них зафиксирована метастатическая форма заболевания. Важно отметить, что из всей когорты больных метастатическим HER2-положительным РМЖ 60 % пациентов ранее получали терапию по поводу раннего/местно-распространенного РМЖ и впоследствии имели прогрессирование болезни.

Абсолютное большинство больных HER2+ мРМЖ получают специфическое лечение. Эксперты указали, что лишь 1 % больных не проходили никакого лечения и 3 % получили только наилучшую симптоматическую терапию, аналогичные данные были зафиксированы и в 2021 г. Большинство наблюдаемых пациентов на момент опроса получали первую линию лечения – 43 %, в 2021 г. данный показатель значимо не отличался и составлял 41 %. Вторую линию получали 32 % как в 2023, так и в 2021 г., третью линию терапии – 21 и 24 % соответственно.

Выбор I линии терапии

Полученные в ходе опроса данные свидетельствуют о том, что всем пациентам с HER2+ мРМЖ проводится анти-HER2-терапия согласно клиническим рекомендациям вне зависимости от линии лечения. Несмотря на то что комбинация трастузумаб + пертузумаб демонстрирует значимое улучшение показателей выживаемости и является современным стандартом первой линии лечения, респонденты отметили, что данную комбинацию получают 45 % больных, а 40 % получают только трастузумаб. В качестве основной причины «неназначения» двойной анти-HER2-блокады доктора указывают финансово-экономический фактор: его отметили 55 % опрошенных, при этом 35 % респондентов указывают, что в условиях ограниченной доступности пертузумаба приоритетным будет его назначение больным с ранними стадиями. Практически треть опрошенных – 29 % – не назначают комбинацию, так как предпочитают отложить использование пертузумаба на более поздние линии лечения, 13 % не назначают пертузумаб, так как считают режимы с трастузумабом достаточно эффективными, еще 16 % ответивших не назначают пертузумаб, ссылаясь на клинические рекомендации, где двойная комбинация является лишь одной из возможных опций.

Тем не менее в сравнении с результатом опроса 2021 г. отмечен явный позитивный тренд на расширение охвата двойной HER2-блокадой: прирост назначений пертузума-

ба в первой линии составил 20%, а использование схем только с трастузумабом сократилось на 25%.

По оценке экспертов, длительность I линии лечения с использованием двойной анти-HER2-блокады приближается к 1,5 годам: так, среднее число циклов составило 20, 28% больных получили от 21 до 40 циклов терапии, 7% – свыше 40.

На вопрос о терапии люминального HER2-положительного мРМЖ 67% экспертов ответили, что предпочитают проведение эндокринотерапии в сочетании с трастузумабом и пертузумабом, 14% считают достаточным проведение только двойной анти-HER2 блокады без гормонотерапии и 14% исключают назначение пертузумаба, считая допустимым использование эндокринотерапии с трастузумабом (в вопросе не уточнялось, получали ли пациенты эндокринотерапию как самостоятельную линию или в поддержке после химиотерапии).

Трастузумаб эмтанзин в первой линии терапии был назначен 13% больных, на иные схемы лечения пришлось лишь 2%. Трастузумаб эмтанзин назначался пациентам, получавшим комбинацию трастузумаб + пертузумаб в неоадьювантных/адьювантных режимах (50%) и имевших прогрессирование заболевания на фоне неоадьювантной/адьювантной терапии или в течение 12 мес. от ее окончания (50%). Дополнительным драйвером к назначению T-DM1 28% врачей отметили наличие метастатического поражения ЦНС.

Выбор терапии II и последующих линий

Наиболее часто назначаемым препаратом во II линии является трастузумаб эмтанзин, его получали 43% больных. С равной частотой использовались схемы терапии с трастузумабом и двойной комбинацией трастузумаб + пертузумаб: 26 и 27% соответственно. На иные схемы лечения пришлось 4% назначений. В сравнении с результатами опроса 2021 г. позитивный тренд отмечен и относительно терапии II линии: так, число пациентов, получающих T-DM1, возросло на 21%, на 13% чаще стал использоваться пертузумаб.

В третьей линии терапии доктора чаще всего использовали схемы лечения с трастузумабом – 40% назначений, 21% больных получали лечение с двойной анти-HER2-блокадой, 25% – терапию трастузумабом эмтанзином. В сравнении с 2021 г. на 7% возросла частота назначения T-DM1 и на 14% – использование комбинации трастузумаб + пертузумаб.

Основной причиной отказа от применения трастузумаба эмтанзина во II линии респонденты назвали финансово-экономический фактор. Однако треть экспертов признали, что оставляют препарат в качестве резерва для последующих линий терапии, 19% ссылаются на отсутствие четких клинических рекомендаций, а 6% предпочитают использовать иные схемы, считая их более эффективными.

Оценивая длительность терапии трастузумабом эмтанзином, отмечено, что во II линии терапии среднее число циклов составляет 20, при этом 44% больных получают свыше 21 цикла, а у 7% длительность терапии превышает 40 циклов. В III линии терапии среднее время лечения не превышает одного года и составляет 14 циклов, свыше 20 циклов получали терапию лишь 13% больных.

Экспертам также было предложено оценить перспективы использования нового конъюгата трастузумаба дерукстекана в реальной клинической практике. Несмотря на то что пре-

парат в настоящее время не входит в российские стандарты, 42% опрошенных, ссылаясь на международные рекомендации, видят его во II линии терапии HER2-положительного мРМЖ, а 92% респондентов считают трастузумаб дерукстекан лучшей опцией для II линии терапии на основании показателей ВБП и ОВ, полученные в клинических исследованиях. Четверть респондентов признались, что не имеют опыта применения нового конъюгата, что может стать сдерживающим фактором в его назначении, 21% указывают на то, что эффективность трастузумаба дерукстекана доказана для пациентов, ранее получавших трастузумаб эмтанзин, при этом эффективность обратной последовательности окончательно не изучена, в связи с чем следует отложить применение трастузумаба дерукстекана на более поздние линии.

Выбор терапии в отсутствие каких-либо ограничений

Дополнительным поданализом оценены расхождения между реальной клинической практикой в Российской Федерации и предпочтениями врачей. Для этого экспертам предложено оценить тактику терапии метастатического HER2-положительного РМЖ в условиях неограниченного доступа к анти-HER2-препаратам. Так, для терапии I линии эксперты считают необходимым увеличить число назначений двойной анти-HER2-блокады «трастузумаб + пертузумаб» с 45 до 58% и трастузумаба эмтанзина с 13 до 25% больных, в первую очередь за счет сокращения схем с монотерапией трастузумабом с нынешних 40 до 7%. Доктора также готовы назначить трастузумаб дерукстекан в первой линии лечения 7% больных (рис. 1).

По мнению экспертов, основным препаратом для II линии терапии является трастузумаб эмтанзин. В России он назначается 43% больных, при условии безграничного

1L терапии HER2+ мРМЖ в условиях реальной практики и в условиях неограниченного доступа ко всем опциям



Рисунок 1. Назначения I линии терапии HER2-положительного мРМЖ в реальной клинической практике и выбор терапии в условиях неограниченного доступа ко всем опциям

2L терапии HER2+ мРМЖ в условиях реальной практики и в условиях неограниченного доступа ко всем опциям



Рисунок 2. Назначения II линии терапии HER2-положительного мРМЖ в реальной клинической практике и выбор терапии в условиях неограниченного доступа ко всем опциям

доступа число пациентов значительно бы не изменилось, что может свидетельствовать о том, что в настоящее время препарат во II линии доступен всем нуждающимся. При доступности трастузумаба дерукстекана, по мнению респондентов, он был бы назначен 19% больных. Как и при выборе I линии, эксперты сходятся во мнении, что режимы с использованием только трастузумаба не являются оптимальными и число их назначений может быть сокращено с 26 до 2%. Использование комбинации трастузумаб + пертузумаб остается актуальным и для II линии, но доктор готов несколько снизить ее назначение с 27 до 21%. Видимо, за счет переноса в I линию лечения (рис. 2).

Ожидаемой опцией для III линии терапии стал трастузумаб дерукстекан. 76% респондентов поддержали мнение, что трастузумаб дерукстекан – лучшая опция для III линии терапии, 46% экспертов считают, что новый конъюгат следует назначать пациентам, ранее получавшим трастузумаб эмтанзин, так как эффективность такой последовательности доказана клиническими исследованиями. В условиях доступности трастузумаба дерукстекана он был бы назначен 53% больных, в первую очередь за счет сокращения режимов с монотаргетной терапией трастузумабом, использование которого готовы ограничить с 30 до 2%. Кроме того, специалисты значительно готовы сократить использование комбинации трастузумаб + пертузумаб в III линии с 21 до 8%, а число назначений трастузумаба эмтанзина было бы сокращено с 25 до 18%. (рис. 3).

Использование подкожных форм препаратов

В ходе длительного лечения пациенты нередко сталкиваются с проблемой венозного доступа, что крайне осложняет введение препарата и может снизить его эффек-

3L+ терапии HER2+ мРМЖ в условиях реальной практики и в условиях неограниченного доступа ко всем опциям



Рисунок 3. Назначения III линии терапии HER2-положительного мРМЖ в реальной клинической практике и выбор терапии в условиях неограниченного доступа ко всем опциям

тивность. По оценкам участников опроса, частота данных осложнений возрастает по мере длительности терапии. Так, 22% врачей столкнулись с данным осложнением при проведении неоадьювантной терапии, 30% – во время адьювантной терапии и 47% – при лечении метастатического Her2-положительного РМЖ. В большинстве учреждений с данной проблемой справляются установкой центрального венозного катетера – до 80%, установка подкожной порт-системы до сих пор не является стандартом, к ней прибегают только в 4% случаев.

Применение подкожных форм препаратов могло бы облегчить работу медицинского персонала и улучшить качество жизни больных. 70% респондентов имеют опыт работы с подкожной формой препарата трастузумаб + пертузумаб, однако доля назначений препарата в реальной клинической практике на превышает 13%. В условиях неограниченного доступа к препарату 94% докторов предпочли бы его использование внутривенным инъекциям, из них 32% респондентов выберут подкожную форму для больных с осложненным венозным доступом, 64% использовали бы препарат для всех пациентов, кому показан данный вид терапии (оставшиеся специалисты не видят преимуществ такой лекарственной формы, так как таким пациентам устанавливается центральный венозный доступ).

В качестве основных преимуществ подкожной формы препаратов доктора чаще всего отмечали: скорость и удобство введения, оптимизацию использования медицинских ресурсов, отсутствие необходимости установки венозных катетеров, для пациентов – снижение дискомфорта от введений, сокращение времени пребывания в медицинском учреждении. Широкое применение подкожных форм спо-

собно снизить нагрузку на круглосуточный стационар, 70 % респондентов считают оптимальным использование подкожных форм в дневном стационаре, 30 % готовы вводить препарат амбулаторно.

Обсуждение полученных результатов

Как уже было отмечено в предыдущих публикациях [24, 25], данное исследование имеет ряд ограничений, и, оценивая результаты опроса, следует учитывать определенный субъективизм полученных данных. Однако, опираясь на квалификацию специалистов, принимавших участие в исследовании, полученные результаты дают вполне конкретное представление о текущих подходах к лечению HER2-положительного метастатического РМЖ в Российской Федерации.

Все большему числу больных с ранним HER2-положительным РМЖ проводится высокоэффективная неоадьювантная терапия, что значительно снижает риск прогрессирования болезни в будущем. Однако для пациентов, не достигших полного лечебного патоморфоза опухоли, риск рецидива болезни достигает 40 % [26]. Метастатический РМЖ остается неизлечимой болезнью, требующей пожизненного лечения. Достижения современной фарминдустрии и внедрение таргетной анти-HER-терапии позволяют значительно продлить жизнь больных. Медиана ОВ при HER2-позитивном мРМЖ на сегодняшний день превосходит 4,5 года, что выше, чем для других подтипов [2]. Исследования последних лет с применением новых конъюгатов дают надежду на еще более значимое продление жизни больных [21].

Из результатов опроса следует, что 60 % больных с метастатическим HER2-положительным РМЖ в Российской Федерации ранее получали неоадьювантную/адьювантную терапию. Внедрение в практику современных, более агрессивных подходов неоадьювантной терапии дает надежду на сокращение числа таких пациентов в будущем. Как видно из результатов первой части опроса [24, 25], посвященной терапии раннего HER2+ РМЖ, в Российской Федерации отмечается стойкий тренд на более широкое применение неоадьювантной терапии с применением двойной анти-HER2-блокады.

Практически все пациенты с HER2+ мРМЖ получают системную терапию в комбинации с таргетной анти-HER2-терапией, лишь в 4 % случаев специальное лечение не проводилось. Результаты опроса демонстрируют высокую осведомленность врачей Российской Федерации о современных подходах к терапии HER2+ мРМЖ и стойкую приверженность к стандартам лечения. В основе схем I линии терапии лежит двойная анти-HER2-блокада в режиме трастузумаб + пертузумаб, и 45 % пациентов в России получают данную комбинацию.

Результаты опроса демонстрируют также некоторые различия современной реальной практики и предпочтений докторов относительно проведения I линии терапии HER2+ мРМЖ. Респонденты признают, что по ряду причин не все нуждающиеся пациенты получают двойную комбинацию, а в отсутствие любых ограничений данный процент был бы несколько выше и составил 58 %. Однако в сравнении с результатами опроса 2021 г. отмечен вы-

раженный рост назначений двойной анти-HER2-блокады в I линии: + 20 %, в первую очередь за счет сокращения схем с включением монотаргетной терапии трастузумабом. Учитывая современные возможности, использование одного трастузумаба в схемах I линии является неоптимальным, и эксперты признают, что в условиях неограниченного доступа к препаратам процент назначения таких режимов не превышал бы 7 % при нынешних 40 %. Респонденты также указали на необходимость более широкого применения трастузумаба эмтанзина в I линии терапии, что, вероятно, связано с увеличением количества больных, предлеченных пертузумабом в неоадьювантных/адьювантных режимах.

Представления врачей об оптимальных режимах II линии терапии максимально приближены к реальной клинической практике. Лидирующую позицию здесь занимает трастузумаб эмтанзин. Из результатов опроса можно сделать вывод, что препарат назначается практически всем нуждающимся в нем пациентам. В условиях неограниченного доступа частота его использования значительно бы не изменилась. Как и для I линии, эксперты сходятся во мнении, что использование схем только с трастузумабом не должно являться стандартом, и готовы сократить такие назначения во II линии с 26 до 2 %. Доктора готовы чаще использовать схемы с лапатинибом и ожидают внедрение в практику трастузумаба дерукстекана, которому отводят до 19 % назначений.

Самой ожидаемой опцией для терапии III линии HER2-положительного мРМЖ остается трастузумаб дерукстекан. Эксперты сходятся во мнении, что данный препарат является наилучшим вариантом выбора для больных, ранее получавших двойную анти-HER2-блокаду и трастузумаб эмтанзин, что подтверждено результатами клинических исследований. Внедрение препарата в реальную клиническую практику должно кардинально изменить текущую картину назначений в III линии.

Выводы

Результаты проведенного в Российской Федерации опроса о выборе режимов терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы демонстрируют высокую осведомленность и стойкую приверженность врачей к современным подходам. Несмотря на сохраняющиеся вопросы доступности препаратов, врачи в первую очередь ориентируются на эффективность лечения. Так, основой терапии I линии в Российской Федерации является комбинация трастузумаба с пертузумабом, которую получают 45 % пациентов. Важно отметить, что число назначений данного режима растет с каждым годом, и, по мнению опрошенных экспертов, оптимальным будет достижение цифры в 58 %.

Стандартом II линии терапии остается трастузумаб эмтанзин. Как показало наше исследование, в Российской Федерации этот таргетный препарат получают практически все пациенты с мРМЖ, которые в нем нуждаются. Однако, по мнению экспертов, необходимо увеличить число назначений препарата в I линии лечения: данная опция становится все более актуальной, учитывая широкое использование неоадьювантных режимов с пертузумабом.

Результат опроса демонстрирует, что самые значимые изменения ожидаются в III линии терапии с внедрением в широкую практику нового конъюгата трастузумаба дерукстекана.

В целом мы должны с удовлетворением констатировать, что лечение метастатического HER2-положительного РМЖ в Российской Федерации соответствует самым современным стандартам, это позволяет значимо продлевать жизнь пациенткам, сохраняя ее высокое качество.

Список литературы / References

1. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R. et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology*. 2010; 28.20: 3271–3277. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9820
2. Swain S., Baselga J., Kim S. et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England J. med.* 2015; 372: 724–734. DOI: 10.1016/S1470-2045 (19) 30863-0
3. Slamon Dennis J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344.11: 783–792. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101
4. Geyer C. E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743. DOI: 10.1056/NEJMoa064320
5. Cameron D., Casey M., Oliva C. et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *The oncologist*. 2010; 15.9: 924–934. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0181
6. Minckwitz V. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1999–2006. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6618
7. Minckwitz G. et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2011; 47.15: 2273–2281. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.021
8. Yoon J., Oh D. Y. HER2-targeted therapies beyond breast cancer – an update. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024 Sep; 21 (9): 675–700. DOI: 10.1038/s41571-024-00924-9
9. Baselga, José et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366.2: 109–119. DOI: 10.1056/NEJMoa1113216
10. Swain Sandra M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372.8: 724–734. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513
11. Swain Sandra M. et al. 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. *The Lancet Oncology*. 2020; 21.4: 519–530. DOI: 10.1016/S1470-2045 (19) 30863-0
12. Niculescu-Duvaz Ion. Trastuzumab emtansine, an antibody-drug conjugate for the treatment of HER2+ metastatic breast cancer. *Current opinion in molecular therapeutics*. 2010; 12.3: 350–360. PMID: 20521224
13. Verma Sunil. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367.19: 1783–1791. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
14. Wildiers H. et al. T-DM1 for HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): primary results from TH3RESA, a phase 3 study of T-DM1 vs treatment of physician's choice. *European Journal of Cancer*. 2013; 49: S7–S8. DOI: 10.1007/s12282-019-00949-4
15. Лубенникова Е. В., Артамонова Е. В. Трастузумаб деруктекан – новая эпоха терапии метастатического рака молочной железы. *Медицинский Совет*. 2023; (11): 26–33. Лубенникова Е. В., Артамонова Е. В. Trastuzumab deruxtecán – a new era of therapy for metastatic breast cancer. *Medical Council*. 2023; (11): 26–33. <https://doi.org/10.21518/ms2023-192>
16. Лубенникова Е. В., Ганьшина И. П., Манукян М. Ш., Тюрин И. Е., Артамонова Е. В. Расширяя возможности терапии HER2-low метастатического рака молочной железы: опыт применения трастузумаба дерукстекана при агрессивном течении люминального HER2-low рака молочной железы. *Медицинский Совет*. 2024; 18 (10): 66–73. Лубенникова Е. В., Ганьшина И. П., Манукян М. Ш., Тюрин И. Е., Артамонова Е. В. Expanding the possibilities of therapy for HER2-low metastatic breast cancer: experience with trastuzumab deruxtecán in aggressive luminal HER2-low breast cancer. *Medical Council*. 2024; 18 (10): 66–73. <https://doi.org/10.21518/ms2024-246>
17. Manich C. S., Modi S., Krop I., Park Y. H., Kim S. B., Tamura K. et al. 279P trastuzumab deruxtecán (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Annals of Oncology*. 2021; 32: S485–S486. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.562>
18. Manich C. S., Modi S., Krop I., Park Y. H., Kim S. B., Tamura K. et al. Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Annals of Oncology*. 2021; 32 (suppl_5): S457–S515. DOI: 10.1016/annonc/annonc689
19. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G. et al. Trastuzumab deruxtecán versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 401 (10390): 1773–1785. DOI: 10.1016/S0140-6736 (23) 00725-0
20. Hurvitz J., Hurvitz S. A., Hegg R., Chung W-P., Im S-A., Jacot W., Ganju V. et al. Trastuzumab deruxtecán versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2022; 401 (10371): 105–117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736 \(22\) 02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (22) 02420-5)
21. Cortés J., Hurvitz S. A., Im S. A. et al. Trastuzumab deruxtecán versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat. Med.* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03021-7>
22. Im S. A., Gennari A., Park Y. H., Kim J. H., Jiang Z. F. et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *ESMO open*. 2023; 8 (3): 101541. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101541
23. Gradishar W. J., Moran M. S., Abraham J., Abramson V., Aff R., Agnese D. et al. Breast cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024; 22 (5): 331–357. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0035
24. Артамонова Е. В., Лубенникова Е. В. Оптимальный выбор неoadъювантной терапии Her2-положительного рака молочной железы. Анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2023 (27) – серия Диагностика и онкотерапия. 2023; 3: 7–12. Артамонова Е. В., Лубенникова Е. В. Optimal choice of neoadjuvant therapy for Her2-positive breast cancer. Analysis of physicians' preferences in the Russian Federation. *Medical Alphabet*. 2023 (27) – series Diagnostics and Oncotherapy. 2023; 3: 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7-12>
25. Лубенникова Е. В., Артамонова Е. В. Выбор адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 7–12. Лубенникова Е. В., Артамонова Е. В. The choice of adjuvant therapy for HER2-positive breast cancer in real clinical practice: an analysis of physicians' preferences in the Russian Federation. *Medical Alphabet*. 2024; (7): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-7-12>
26. Gianni L. 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. *The Lancet*. 2010; 375.9712: 377–384. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09) 61964-4

Статья поступила / Received 14.10.2024
Получена после рецензирования / Revised 18.10.2024
Принята в печать / Accepted 21.10.2024

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, проф. кафедры², зав. кафедрой³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

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

² Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ Кафедра онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

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

About authors

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept², head of Dept³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Dept of Oncology and Radiation Therapy at Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Dept of Oncology and Thoracic Surgery at M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Артамонова Е. В., Лубенникова Е. В. Выбор терапии HER2-положительного метастатического рака молочной железы в реальной клинической практике: анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2024; (27): 60–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-60-66>

For citation: Artamonova E. V., Lubennikova E. V. Choice of therapy for HER2-positive metastatic breast cancer in real clinical practice: analysis of physician preferences in Russian Federation. *Medical alphabet*. 2024; (27): 60–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-60-66>

