

Оптимальная продолжительность терапии трастузумабом в адъювантной терапии больных ранним раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2: закрыт ли вопрос?

Л.Г.Жукова^{✉1}, И.П.Ганьшина², Е.И.Хатькова³, Т.Е.Тихомирова⁴, О.Е.Кондратьева²

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉zhukova.lyudmila@rambler.ru

На основании результатов проведенных в начале 2000-х годов исследований с 2006 г. адъювантное применение трастузумаба в течение 1 года было признано «золотым стандартом». Однако высокая стоимость лечения и увеличение риска кардиотоксичности привели к серии клинических исследований по изучению укороченного режима применения трастузумаба. В работе представлены результаты ряда наиболее крупных рандомизированных исследований по сравнению 6-месячного (исследования PHARE и HORG), 9-недельного (исследования Short-HER и SOLD) применения трастузумаба с зарегистрированным режимом адъювантной терапии раннего рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 длительностью 12 мес.

На сегодняшний день ни в одном из представленных исследований не было получено убедительных доказательств возможности сокращения срока адъювантной терапии трастузумабом.

Ключевые слова: трастузумаб, рак молочной железы, гиперэкспрессия HER2.

Для цитирования: Жукова Л.Г., Ганьшина И.П., Хатькова Е.И. и др. Оптимальная продолжительность терапии трастузумабом в адъювантной терапии больных ранним раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2: закрыт ли вопрос? Современная Онкология. 2018; 20 (2): 24–28. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.24-28

Review

Optimal duration of adjuvant trastuzumab therapy in patients with HER2-positive early breast cancer: whether the problem is resolved?

L.G.Zhukova^{✉1}, I.P.Ganshina², E.I.Khatkova³, T.E.Tikhomirova⁴, O.E.Kondratyeva²

¹A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

³A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

⁴People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6

✉zhukova.lyudmila@rambler.ru

According to the results of the conducted studies in the early 2000's, adjuvant trastuzumab for 1 year has been admitted the gold standard since 2006. However, the high cost of treatment and the increasing of the risk of cardiotoxicity have led to new clinical trials concerning the short-course trastuzumab regimen. The study deals with the results of the largest randomized trials associated with the comparison of 6 months (the PHARE trial and the HORG study), 9 weeks (the Short-HER study and the SOLD study) and 12 months duration of adjuvant trastuzumab therapy in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer.

Today, none of the studies has shown statistically significant evidence of the possibility to reduce the duration of adjuvant trastuzumab therapy.

Key words: trastuzumab, breast cancer, HER2-positive.

For citation: Zhukova L.G., Ganshina I.P., Khatkova E.I. et al. Optimal duration of adjuvant Trastuzumab therapy in patients with HER2-positive early breast cancer: whether the problem is resolved? Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 24–28. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.24-28

Результаты исследований, представленные на международных конференциях в 2017 г., вновь обратили наш взгляд на проблему оптимальной длительности адъювантного применения трастузумаба при раннем раке молочной железы (РМЖ) с гиперэкспрессией HER2.

На основании серии крупных международных исследований [1] с 2006 г. адъювантное применение трастузумаба в течение 1 года было признано «золотым стандартом». Попытка увеличения срока адъювантной терапии трастузумабом до 2 лет не показала преимуществ с точки зрения увеличения общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) и сопровождалась увеличением кардиотоксичности [2].

Стоит заметить, что выбор длительности терапии трастузумабом в течение 1 года был сделан эмпирически. Такая длительность была сопряжена с достаточно высокой стоимостью лечения и увеличением риска кардиотоксичности, что и послужило поводом для проведения серии клинических исследований, направленных на определение эффективности и безопасности укороченного курса адъювантного применения трастузумаба (см. таблицу).

Первым из таких опубликованных рандомизированных исследований было французское исследование PHARE, в котором сравнивались эффективность и безопасность применения трастузумаба в течение 6 и 12 мес в адъювантном лечении [3]. В это исследование были включены 3380 больных с гиперэкспрессией HER2 (иммуногистохимия 3+ или FISH+), которые получали трастузумаб одновременно с химиотерапией или после ее окончания. Разрешались разные режимы химиотерапии (комбинация антрациклинов и таксанов, только антрациклинсодержащие и только таксансодержащие, без таксанов и антрациклинов), но при условии не менее 4 курсов. После 6 мес терапии трастузумабом проводилась рандомизация 1:1 – окончание терапии либо продолжение применения трастузумаба до 12 мес. Больные при рандомизации были стратифицированы по времени назначения трастузумаба (одновременно с химиотерапией или последовательно), рецепторному статусу опухоли (положительные или отрицательные) и исследовательскому центру.

При анализе характеристики включенных больных обращает на себя внимание, что 55,5% больных не имели пораженных лимфоузлов (стадия N0), около 54% больных имели размер опухоли менее 2 см и 58% больных имели положительный рецепторный статус. Все это говорит о достаточно

благоприятной прогностической группе больных, включенных в данное исследование.

Статистическая гипотеза основывалась на предположении, что 6 мес трастузумаба не хуже (non-inferiority) 12 мес введения препарата. Для этого считалось приемлемым, если абсолютная разница в 2-летней БРВ не превысит 2%. При медиане наблюдения 42,5 мес 2-летняя БРВ составила 93,8 и 91,1% в группе 12 и 6 мес трастузумаба соответственно (рис. 1).

Разница составила 2,7%, что не позволяет утверждать, что более короткое по срокам введение трастузумаба не хуже 12-месячного. В то же время авторы отметили увеличение частоты кардиотоксичности при увеличении продолжительности введения трастузумаба с 6 до 12 мес.

Был проведен подгрупповой анализ, который выявил, что наибольший выигрыш от увеличения продолжительности введения получили больные при последовательном назначении химиотерапии и трастузумаба и размере первичной опухоли более 2 см. При одновременном назначении химиотерапии и трастузумаба более длительное его введение было эффективнее у больных с гормоноположительными опухолями, у больных, в опухолях которых экспрессии стероидных рецепторов не было, разница между 6- и 12-месячным введением трастузумаба была минимальна. Больные с гормоноотрицательными опухолями, получавшие трастузумаб 6 мес или в последовательном с химиотерапией режиме, имели наихудшие результаты в отношении БРВ (относительный риск – ОР 1,57).

В последующем был проведен дополнительный анализ исследования PHARE с целью сравнения эффективности укороченного и стандартного введения трастузумаба в зависимости от прогноза больных [4]. В качестве критерия эффективности была выбрана 3-летняя выживаемость без отдаленных метастазов. Для этого был проведен однофакторный, а затем многофакторный анализ больных, включенных в исследование, и обнаружено, что наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах (N0 против N1 и N2) и размер первичной опухоли (T1 против T2–3) достоверно влияют на показатели выживаемости без отдаленных метастазов. В зависимости от данных характеристик все больные были разделены на прогностические группы: очень низкий риск – больные без факторов неблагоприятного прогноза (N0, T<2 см), низкий риск – больные с одним фактором неблагоприятного прогноза (1–3 пораженных лим-

Клинические исследования, изучающие оптимальную длительность применения трастузумаба				
Исследование	Длительность, мес	Вариант химиотерапии	Начало, год	Статус
PHARE (n=3400)	6 vs 12	Выбор врача	2006	Завершено в 2011 г.
Hellenic Oncology (n=489)	6 vs 12	ddFEC/D	2004	Завершено в 2012 г.
Short-HER(n=2500)	3 vs 12	FEC→T vs T→FEC	2007	Завершено в 2013 г.
SOLD (n=2168)	2 vs 12	T+FEC	2008	Завершено в 2014 г.

Рис. 1. БРВ (а) и ОВ (б) в зависимости от длительности терапии трастузумабом.

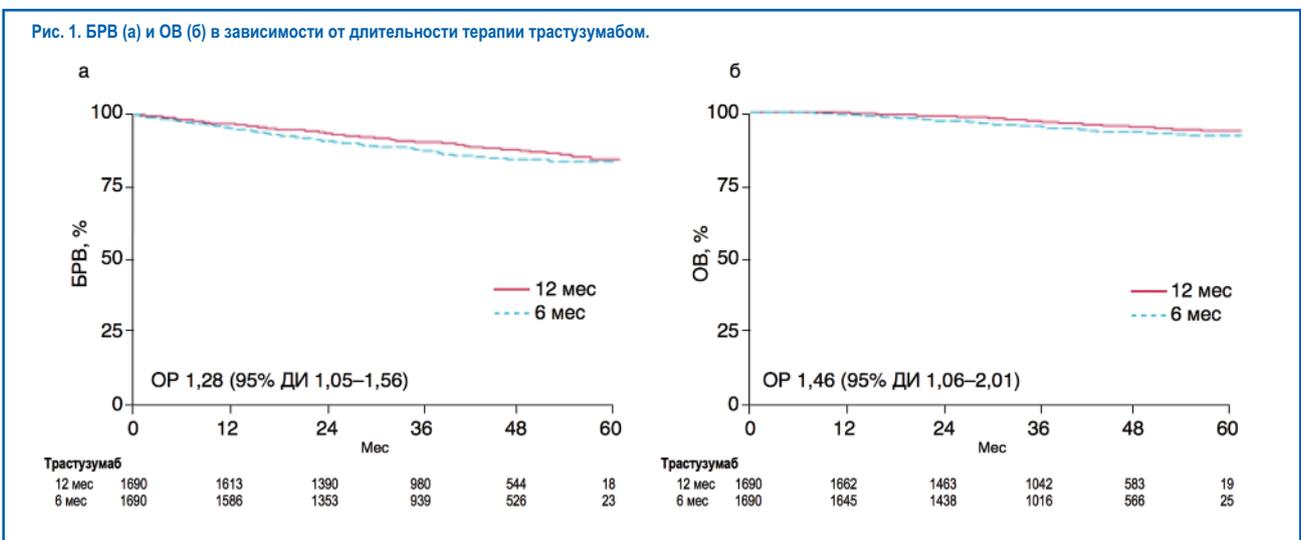
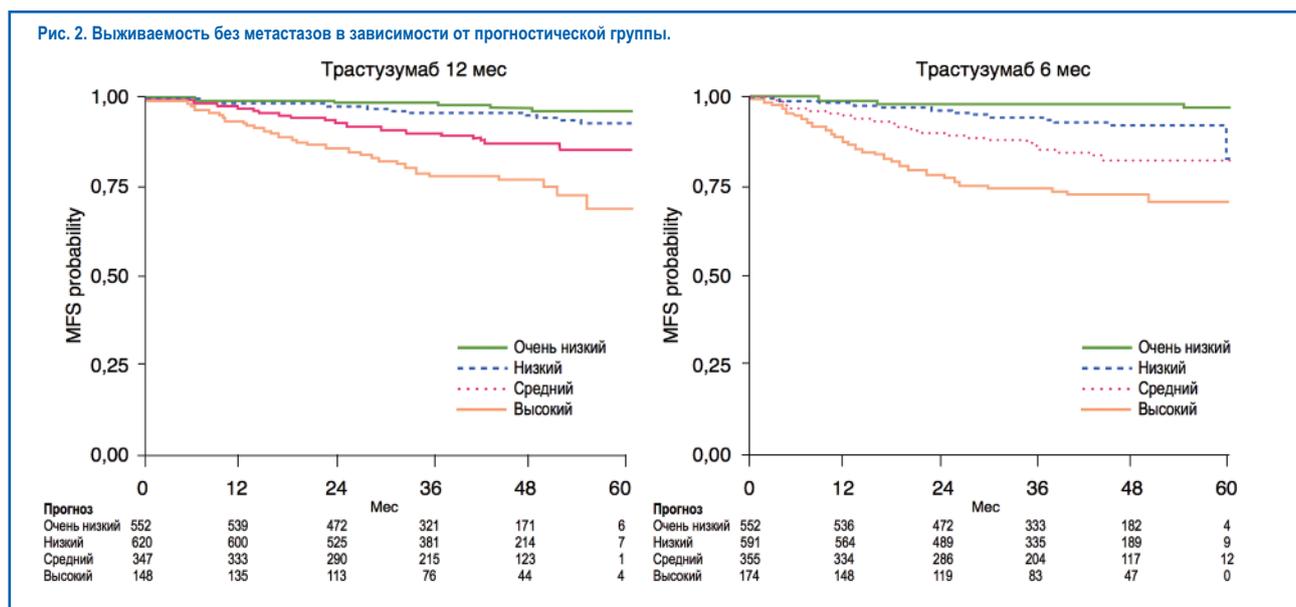


Рис. 2. Выживаемость без метастазов в зависимости от прогностической группы.



фоузла и опухоль менее 2 см либо N0 и опухоль более 2 см), группа промежуточного риска (1–3 пораженных лимфоузла и опухоль более 2 см или более 3 пораженных лимфоузлов и опухоль менее 2 см) и группа высокого риска (более 3 пораженных лимфоузлов и опухоль более 2 см). В рамках каждой группы произведена оценка 3-летней выживаемости без отдаленных метастазов в зависимости от продолжительности введения трастузумаба. Было показано, что больные с I–IIA стадиями имеют хороший прогноз за счет низкой частоты развития отдаленных метастазов и практически одинаковые результаты, независимо от продолжительности введения трастузумаба. У больных с IIB–III стадиями отмечается существенное увеличение частоты отдаленного метастазирования и имеется тенденция улучшения результатов при длительном назначении трастузумаба (рис. 2).

На ASCO 2017 впервые были доложены результаты исследования Short-HER [5]. Гипотеза исследования заключалась в следующем: короткий курс трастузумаба, назначенного вместе с химиотерапией, может иметь сравнимую эффективность при существенном снижении токсичности и стоимости лечения.

В исследование включались больные с пораженными лимфоузлами или N0 и как минимум 1 фактором риска: T>2 см, G3, Ki-67>20%, возраст моложе 35 лет, рецепторы эстрогена/рецепторы прогестерона – отрицательные (менее 10%), лимфоваскулярная инвазия. Больные были рандоми-

зированы на 2 группы: 1-я группа – короткий курс трастузумаба, 2-я – трастузумаб 12 мес. Первая группа больных получила следующее лечение: 3 курса доцетаксела 100 мг/м², каждые 3 нед + трастузумаб в еженедельном режиме 9 нед, далее 3 курса FE(60)C, каждые 3 нед. Вторая группа на I этапе получала 4 курса в режиме AC 60/600 или EC 90/600 каждые 3 нед, на II этапе – 4 курса доцетаксела 100 мг/м² каждые 3 нед в комбинации с трастузумабом в 3-недельном режиме, который больные получали 12 мес. Сразу на себя обращают внимание различия в дозовой интенсивности цитостатиков в сравниваемых группах. Так, дозовая интенсивность эпирубицина в 1-й группе составила 180 мг/м², в то время как во 2-й группе – 360 мг/м², доза доцетаксела 300 мг/м² – в 1-й группе, и 400 мг/м² – во 2-й группе. В исследование планировалось включить 2500 больных, граница non-inferiority была определена как OP<1,29.

Набор больных в исследование, начавшись в 2007 г., в 2013 г. был прекращен после включения 1254 больных. При медиане наблюдения 5,2 года 5-летняя БРВ составила 87,5% для 1-й группы и 85,4% – для 2-й, OP 1,15 (0,91–1,3); рис. 3. Учитывая, что граница OP оказалась ниже ожидаемой (OP 1,29), очевидно, что терапия трастузумабом в течение 9 нед не является равноэффективной терапии трастузумабом 12 мес.

Ожидаемыми оказались результаты анализа кардиотоксичности в зависимости от варианта адъювантной химиотерапии и длительности применения трастузумаба. Было

Рис. 3. БРВ (исследование Short-HER).

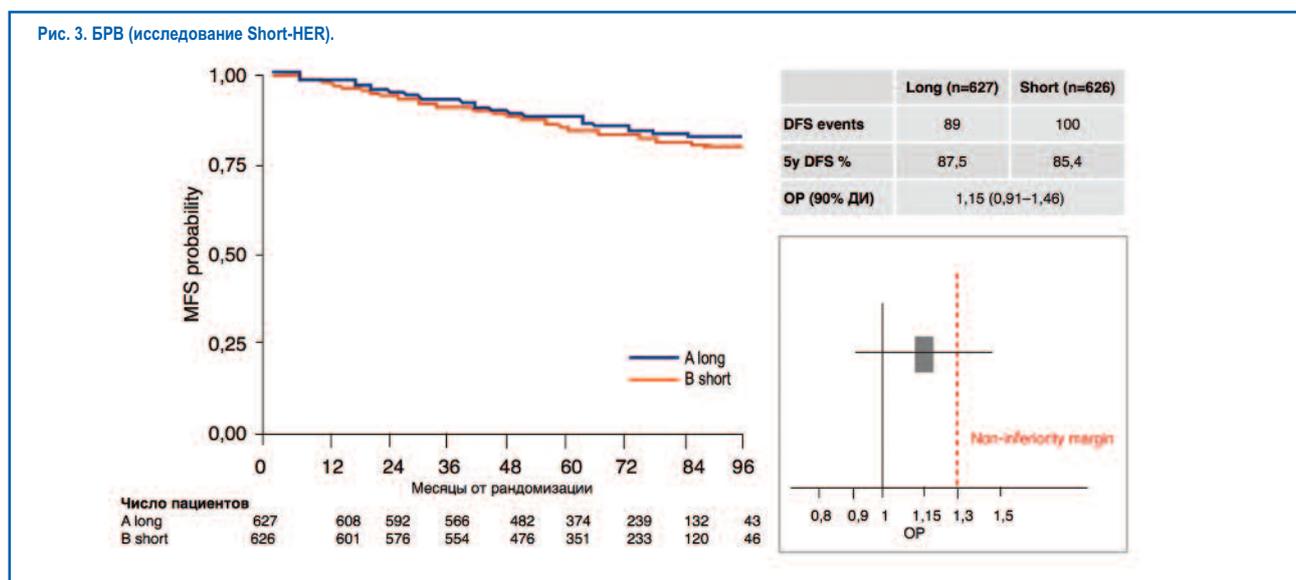
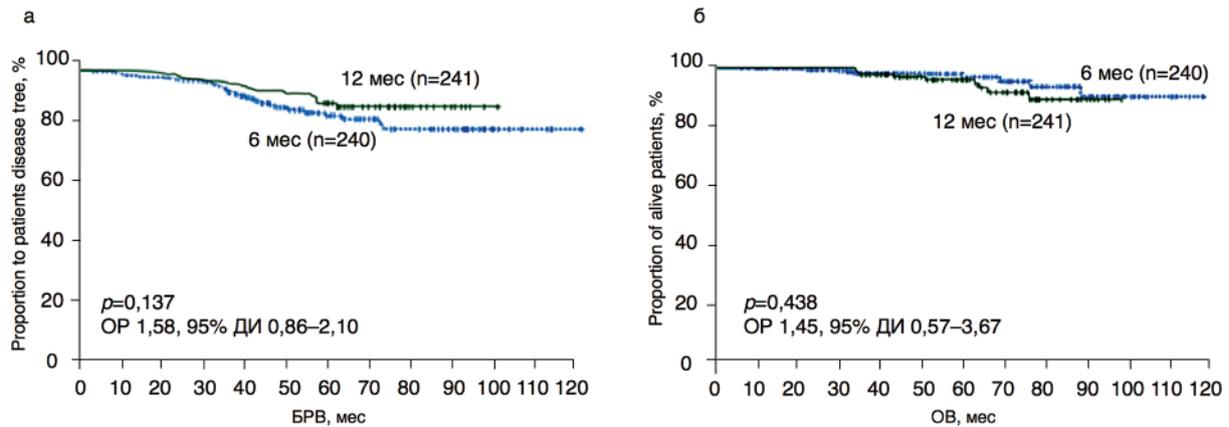


Рис. 4. БРВ (а) и ОВ (б), исследование HORG.



показано значительное уменьшение частоты кардиотоксичности всех степеней в группе короткого применения трастузумаба – 90 (14,4%) против 32 (5,1%) в группе трастузумаба 12 мес.

В заключении авторы делают выводы, что терапия трастузумабом в течение 1 года по-прежнему остается стандартом, а применение трастузумаба коротким курсом может быть допустимой опцией лишь в группе больных низкого риска рецидива и при высоком риске кардиотоксичности.

В исследовании HORG [6] была включена 481 больная, получающая дозоуплотненную адьювантную химиотерапию (FEC700/75/700 мг/м² 4 цикла, затем доцетаксел 75 мг/м² 4 цикла каждые 2 нед с поддержкой гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) с назначением трастузумаба одновременно с доцетакселом в течение 6 или 12 мес. Статистический дизайн по типу non-inferiority должен был доказать, что 3-летняя БРВ при 6-месячном введении не хуже, чем при 12-месячном введении трастузумаба. Для подтверждения этого различия в абсолютных цифрах между показателем 3-летней БРВ не должна была превышать 8%, а величина ОП не должна была превышать 1,53 (ОП 1,53). При медиане наблюдения 51 мес 17 (7,1%) и 28 (11,7%) больных имели прогрессирование болезни в группах 12 и 6 мес терапии соответственно ($p=0,08$). 3-летняя БРВ составила 95,7% против 93,3% при назначении трастузумаба в течение 12 и 6 мес соответственно (рис. 4). ОП составил 1,57 (95% ДИ 0,86–2,10; $p=0,137$), следовательно, 6-месячный режим введения не является равноэффективным 12-месячному режиму.

Различий в ОВ и частоте сердечно-сосудистых осложнений между группами не было. По результатам этого исследования авторы делают вывод, что использование трастузумаба на протяжении 12 мес остается стандартом адьювантной терапии раннего РМЖ.

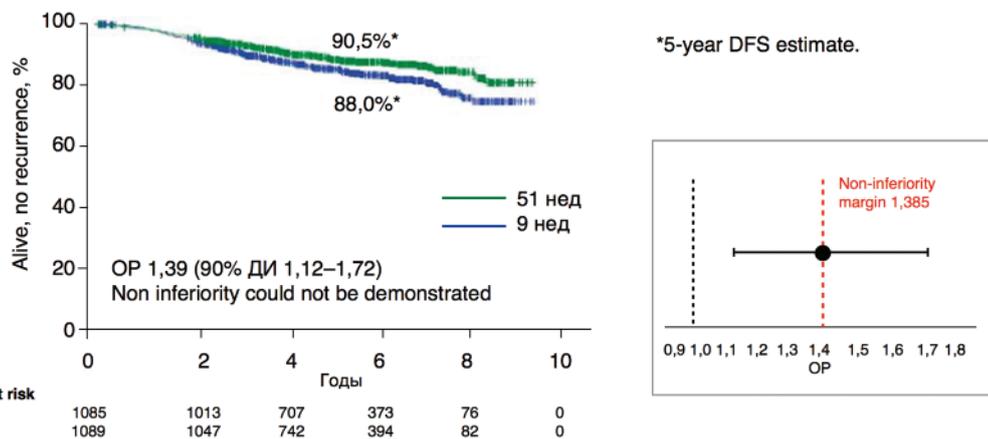
На SABCS 2017 представлены результаты одного из последних исследований, посвященных изучению эффективности укороченного курса адьювантного применения трастузумаба – исследования SOLD [7]. В основу исследования заложена гипотеза о том, что назначение трастузумаба одновременно с таксанами коротким курсом не менее эффективно с точки зрения БРВ, чем стандартный курс трастузумаба 1 год. Кроме того, одновременное применение таксанов и трастузумаба может иметь синергичный эффект.

В исследовании включались больные с пораженными лимфоузлами либо N0 и размером опухоли более 5 мм, 2–3-й степени злокачественности.

Дизайн исследования предполагал рандомизацию больных на 2 группы: 1-я группа получала 3 курса доцетаксела 80–100 мг/м² + трастузумаб 9 нед, далее 3 курса FEC, на период которого терапия трастузумабом прекращалась, затем продолжали трастузумаб 14 введений; 2-я группа получала 3 курса доцетаксела 80–100 мг/м² + трастузумаб 9 нед, далее 3 курса FEC. В процессе исследования исходный дизайн superiority был изменен на non-inferiority с границей для ОП 1,3.

С 2008 по 2014 г. в исследование включены 2176 больных, медиана наблюдения на момент анализа составила 5,2 года. При анализе характеристики больных, включенных в исследование, обращает на себя внимание преобладание больных с факторами благоприятного прогноза (N0 – 60%, 66% больных – с гормоноположительными опухолями, 67% больных находились в постменопаузе, у 97% больных размер опухоли оценивался как T1–T2). Расчетная 5-летняя БРВ составила 90,5% для группы стандартной длительности применения трастузумаба и 88% – для короткого курса трастузумаба, ОП составил 1,39 (рис. 5). Учитывая, что дизайн исследования был изменен на non-inferiority, а границы ОП выходят за пределы установленного ОП 1,3, трастузумаб в

Рис. 5. БРВ (исследование SOLD).



течение 9 нед не может быть равноэффективным стандартному режиму применения трастузумаба в течение 12 мес.

Как и в других уже представленных исследованиях, при анализе безопасности было отмечено снижение частоты кардиотоксичности любой степени практически в 2 раза при применении укороченного курса терапии трастузумабом.

В нашей действительности врач часто стоит перед дилеммой – назначить трастузумаб 1 больной в течение 12 мес или 2 больным в течение 6 мес. Можно ли это сделать, не ухудшив результаты лечения?

Анализ проведенных исследований показывает, что для получения наилучших результатов надо по крайней мере стремиться назначать трастузумаб одновременно с адъювантной химиотерапией. Для этого подходят схемы с последовательным назначением антрациклинсодержащих комбинаций (например, АС 60/600 мг/м² каждые 3 нед 3–4 курса) с последующим назначением таксанов, либо применение безантрациклиновых режимов (доцетакел + карбоплатин, 6 курсов либо доцетаксел + циклофосфамид, 4 курса). В этом случае трастузумаб назначают одновременно с таксанами с последующим продолжением в виде монотерапии. Для больных с I стадией уместно в качестве адъювантной терапии назначение паклитаксела еженедельно в дозе 80 мг/м² в течение 12 нед с одновременным введением трастузумаба и его продолжением после окончания химиотерапии.

По данным исследования PHARE, сокращение сроков введения трастузумаба с 12 до 6 мес без потери эффективности терапии возможно только при одновременном назначении химиотерапии и трастузумаба у больных с очень низким и низким риском рецидива болезни. У больных с гормонопозитивными опухолями сокращение продолжительности курса трастузумаба приводит к ощутимому ухудшению результатов по данным исследований PHARE и группы HORG. Это имеет под собой следующее обоснование. Известно, что трастузумаб усиливает эффект как химиотерапии, так и гормонотерапии, и обладает скромной противоопухолевой активностью в монотерапии. Если у больных с отрицательными рецепторами наибольший выигрыш будет достигаться на этапе одновременного применения химиотерапии и трастузумаба, который занимает 4–6 мес в зависимости от режима химиотерапии, и дальнейшее продолжение монотерапии трастузумабом может обусловить минимальный выигрыш, то у больных с положительными рецепторами

эффект адъювантного лечения в равной степени зависит как от начальной химиотерапии, так и последующего длительного назначения гормонотерапии. Поскольку трастузумаб способен потенцировать противоопухолевый эффект обоих видов системной терапии, то его отмена на этапе гормонотерапии в интервале 6–12 мес может серьезным образом ухудшить результаты лечения. Это и было подтверждено при проведении подгрупповых анализов обоих исследований.

Сегодняшняя российская клиническая практика показывает, что в условиях ограниченного доступа к трастузумабу его чаще назначают больным с метастатическим процессом и реже – в качестве адъювантной терапии. При лечении метастатических больных РМЖ добавление трастузумаба улучшает результаты химиотерапии и гормонотерапии, увеличивает продолжительность жизни, но лишь единичные больные демонстрируют 3- и 5-летнюю продолжительность жизни. Трастузумаб на этапе адъювантной терапии демонстрирует гораздо большую эффективность, снижая ОР развития рецидива на 35–50% по данным многочисленных рандомизированных исследований. Поэтому для улучшения результатов лечения и снижения смертности от РМЖ важно обеспечить трастузумабом всех больных операбельным РМЖ с гиперэкспрессией HER2 именно на этапе адъювантной терапии.

Существовавшие длительное время финансовые проблемы при обеспечении всех нуждающихся в трастузумабе больных привели к тому, что мировым трендом последних лет стали разработка и внедрение в клиническую практику биоаналогов трастузумаба, которые позволяют уменьшить стоимость лечения и тем самым увеличить доступность жизненно необходимых препаратов [8, 9].

Какие же выводы можно сделать на основании уже опубликованных исследований?

1. Надо стремиться к одновременному назначению трастузумаба с адъювантной таксансодержащей химиотерапией.
2. Сокращение продолжительности трастузумаба может быть показано только больным с изначально сниженной сократительной функцией миокарда или при ее снижении на этапе совместного применения химиотерапии и трастузумаба.
3. Стандартным остается назначение трастузумаба в адъювантном режиме в течение 12 мес.

Литература/References

1. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). Современная онкология. 2014; 16 (4): 10–20. / Koliadina IV., Poddubnaia IV. Sovremennye vozmozhnosti terapii HER2-polozhitel'nogo raka molochnoi zhelezy (po materialam klinicheskikh issledovaniy). Journal of Modern Oncology. 2014; 16 (4): 10–20. [in Russian]
2. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. The Lancet 2017; 389 (10075): 1195–205.
3. Pivrot X, Romieu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 741–48.
4. Kramar A, Bachelot T, Madrange N et al. Trastuzumab duration effects within patient prognostic subgroups in the PHARE trial. Ann Oncol 2014; 25: 1563–70.
5. Franco Conte P et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: Results of the phase III multicentric Italian study Short-HER. ASCO 2017, abs 501.
6. Mavroudis D et al. 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): 1333–40.
7. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H et al. A randomized phase III study of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks versus 1 year, combined with adjuvant taxane-anthracycline chemotherapy, for early HER2-positive breast cancer (the SOLD study). SABCS abs. GS3-04.
8. Kolyadina I, Gansbina I, Zhukova L et al. The first results of neoadjuvant therapy with the biosimilar of trastuzumab in HER2+ breast cancer stage II-III in routine Russian practice. Eur J Cancer 2018; 92 (S3): S107–108.
9. Kolyadina IV, Gansbina I, Zhukova L et al. The effectiveness, safety and economic rationality of the neoadjuvant chemotherapy with biosimilar of Trastuzumab in HER2+ breast cancer in Russian clinical practice. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl; abstr e12656).

Сведения об авторах

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логонова» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: zhukova.lyudmila@rambler.ru

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Хатькова Евгения Игоревна – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Тихомирова Татьяна Евгеньевна – студентка 6-го курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, фак-т лечебное дело

Кондратьева Оксана Евгеньевна – клинический ординатор отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»