



© Л.В. Болотина

## Стратегия лекарственной терапии метастатического рака молочной железы в условиях расширения палитры противоопухолевых средств

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Larisa V. Bolotina

### Drug Therapy Strategy for Metastatic Breast Cancer in the Context of Expanding Anti-Tumor Drug Pallet

P.A. Herzen Moscow State Research Institute — a branch of FSBI «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Расширение арсенала лекарственных препаратов для лечения метастатического рака молочной железы (РМЖ) определяет необходимость оптимизации существующих подходов к выстраиванию наиболее эффективной линейности терапии. Появление в клинической практике новых конъюгатов моноклональных антител, нацеленных на определенный рецептор, совмещенных с цитостатиком, поставило этот вопрос в отношении терапии пациентов тройным негативным (ТН) и HER2-low РМЖ. В статье представлен обзор основных исследований эффективности сацитузумаба говитекана и трастузумаба дерукстекана в контексте последней версии клинических рекомендаций по лечению данных вариантов метастатического рака молочной железы. Накопление практического опыта и обобщение его в исследованиях реальной клинической практики позволяют клиническим онкологам окончательно сформировать стратегию последовательного применения вновь появляющихся конъюгатов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; конъюгаты моноклональных антител; тройной негативный рак молочной железы; HER2-low рак молочной железы

**Для цитирования:** Болотина Л.В. Стратегия лекарственной терапии метастатического рака молочной железы в условиях расширения палитры противоопухолевых средств. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 248-258.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-248-258

As the arsenal of drugs available to treat metastatic breast cancer (mBC) expands, there is a need to optimise existing approaches to create the most effective line of therapy. With the advent of novel monoclonal antibody-drug conjugates (ADCs) targeting a specific receptor combined with a cytostatic agent in clinical practice, this question has been raised in relation to the treatment of patients with triple negative (TN) and HER2 low breast cancer. This article reviews the key trials on the efficacy of sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan in the context of the latest version of clinical guidelines for the treatment of these types of mBC. The accumulation of practical experience and its generalisation in real-world clinical trials will eventually allow clinical oncologists to formulate a strategy for the consistent use of emerging conjugates.

**Keywords:** breast cancer; monoclonal antibody conjugates; triple negative breast cancer; HER2-low breast cancer

**For Citation:** Larisa V. Bolotina. Drug therapy strategy for metastatic breast cancer in the context of expanding anti-tumor drug pallet. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 248-258. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-248-258

✉ Контакты: Болотина Лариса Владимировна, lbolotina@yandex.ru

#### Введение

На текущем этапе лечебные подходы к терапии диссеминированного рака молочной железы (РМЖ) хорошо отработаны и для практикующего онколога четко регламентируются клиническими рекомендациями, которые не имеют принципиальных отличий в различных странах и согласуются между собой вне зависимости от того, сообществом каких специалистов они сформированы (для РФ АОР, РУССКО, РООМ и др.) (1). Однако появление новых лекарствен-

ных агентов, демонстрирующих более высокие показатели эффективности, в сравнении с существующими режимами, заставляют предполагать возможность пересмотра текущих стратегий в ближайшие годы. В первую очередь речь идет о конъюгатах моноклональных антител (МАТ) к различным рецепторам на поверхности опухолевой клетки, совмещенных с цитостатиком. Сегодня эффективность таких препаратов изучается при биологических типах РМЖ, трудно поддающихся терапии. В первую очередь это относится к тройному негативному типу (ТН)

PMЖ и отдельно выделенной группе PMЖ, относящихся к HER2-low.

### Тройной негативный метастатический рак молочной железы

Сложности лечения ТН PMЖ связаны с отсутствием мишеней для воздействия, и при отсутствии экспрессии PD-L1 и/или герминальных мутаций в генах BRCA1,2, лечение ограничивается назначением цитостатиков с возможным добавлением бевацизумаба к таксановым производным [1].

Сегодня зарубежные рекомендации пополнились современным препаратом в лечении метастатического ТН PMЖ (mТН PMЖ) из класса конъюгата MAT с цитостатиком, направленного на рецептор TROP2, сацитузумабом говитеканом (SG). Трехкомпонентная молекула разработанного лекарственного средства содержит гуманизованное MAT против опухоли-ассоциированного трансдуктора кальциевого сигнала 2, который экспрессируется более чем в 80 % на клетках ТН PMЖ и вовлечен в регуляцию межклеточной адгезии, что определяет склонность опухолевых клеток к агрессивному поведению с ранним возникновением отдаленных метастазов (рис. 1).

Посредством гидролизуемого линкера MAT связано с активным метаболитом иринотекана. Одно MAT связано с 8 молекулами цитостатического агента, что существенно увеличивает его противоопухолевую активность (рис. 2).

Клиническая эффективность SG первоначально была изучена в открытом нерандомизированном корзинном исследовании I/II фаз, в которое вошли 108 пациентов распространенным предлежанным ТН PMЖ [2]. До включения в протокол пациенты должны были получить минимум две предшествующие линии терапии по поводу метастатической фазы ТН PMЖ, одна из которых содержала таксаны. Практически 70 % пациентов имели висцеральные метастазы, среди которых 47 % приходилось на метастатическое поражение печени, 56 % — легких и/или плевры и 2 % на момент включения в исследование имели документированное поражение головного мозга. Ранее пациенты получали терапию различными цитостатиками и их комбинациями (карбоплатин/цисплатин, гемцитабин, паклитаксел/доцетаксел, капецитабин, эрибулин, доксорубин, циклофосфамид, винорелбин, иксабепилон). Несмотря на то, что до назначения SG участники получили от 2 до 10 линий предшествующей терапии, частота объективного ответа (ЧОО) при экспериментальном лечении составила 33 %, в числе которых у 3 больных (2,8 %) удалось достичь полной регрессии всех определявшихся очагов. В дополнение к этому у 13 пациентов была от-

мечена стабилизация заболевания в течение 6 и более мес., что обеспечило частоту клинической эффективности (ЧКЭ) 45,4 %. Медиана длительности достигнутого ответа составила 7,7 мес., а у 16,7 % испытуемых, достигших ответа, его продолжительность превысила 12 мес. Среди пациентов ТН PMЖ медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) приблизилась к полугоду (5,5 мес.), а медиана общей выживаемости (мОВ) превысила 1 год (13 мес.). Для проверки обнаруженной эффективности SG было спланировано и реализовано РКИ III фазы ASCENT, в котором проводилось прямое сравнение терапии SG с терапией по выбору врача (ТБВ), которая традиционно включала в себя эрибулин, гемцитабин, капецитабин или винорелбин. До включения в этот протокол пациенты также получили не менее 2 предшествующих линий терапии, одна из которых содержала таксановые производные. Всего включено было 529 участников с медианой предшествующих линий терапии метастатического ТН PMЖ — 4. Первичной целью авторы определили мВБП. Первые результаты были представлены на международном конгрессе ESMO 2020, а в последующем опубликованы в *The New England Journal of Medicine* [3]. Применение нового препарата в сравнении с наиболее используемыми в клинической практике цитостатиками продемонстрировало превосходство нового режима как по первичной, так и вторичной точкам. Медиана ВБП в группе SG достигла 5,6 мес., тогда как в группе сравнения оказалась немногим более 1,5–1,7 мес. (HR 0,41;  $p < 0,0001$ ). Медиана ОВ на исследуемом препарате составила 12,1 мес. vs 6,7 мес. на ТБВ (HR 0,48;  $p < 0,0001$ ). ЧОО оказалась равна 35 % vs 5 % в группах SG и ТБВ ( $p < 0,0001$ ). Конечно, нельзя не упомянуть о токсических реакциях, которые были зафиксированы в рамках проведенного протокола. Наиболее частыми 3 и более степеней среди них были нейтропения (51 % vs 33 %), диарея (10,5 % vs < 1 %), анемия (8 % vs 5 %), а также фебрильная нейтропения (6 % vs 2 %). Не было зарегистрировано случаев нейропатии и интерстициальной болезни легких (ИБЛ) 3 и более степеней, связанных с терапией сацитузумабом говитеканом.

Благодаря позитивным результатам проведенного исследования панель экспертов, формирующих рекомендации NCCN, пришла к соглашению о том, что для пациентов с герминальными мутациями BRCA 1,2 при отсутствии терапии PARP ингибиторами в 1 линии mТН PMЖ, вторая линия может включать препараты данной группы, причем эти агенты должны быть рассмотрены как приоритетная опция. Альтернативным вариантом предпочтительного выбора для 2 линии лечения при mТН PMЖ является

назначение сацитузумаба говитекана [4] (табл. 1). Отдельный подход может быть использован для подгруппы больных HER2 low мРМЖ, о чем будет сказано ниже.

Помимо SG внимание специалистов привлечено Датопотамаб дерукстекан (Dato-Dxd) — новый конъюгат, который, возможно, в скором времени займет свое достойное место в линейке терапии метастатического ТН РМЖ. Dato-Dxd является конъюгатом, состоящим из МАТ (IgG1) к рецептору TROP-2 и также ингибитора топоизомеразы (рис. 3).

Особенностью цитотоксического компонента Dato-Dxd является его высокая противоопухолевая активность, короткий период выведения из системного кровотока, а также способность к мембранной проницаемости, обеспечивающей эффект уничтожения соседних клеток.

На SABCS 2021 в Сан-Антонио были представлены результаты исследования TROPION-PanTumor01 [5]. В многокогортном исследовании I фазы изучалась эффективность Dato-Dxd при солидных опухолях, рефрактерных к стандартной терапии, включая немелкоклеточный рак легкого, ТН РМЖ, люминальный HER2-негативный РМЖ, рак уротелия, желудка и пищевода. Уровень экспрессии TROP-2 не влиял на включение пациентов в исследование. В когорту мТН РМЖ были включены 44 пациентки, при этом 68 % из них ранее получили 2 и более линии терапии. Дополнительно к этому 30 % ранее получали ингибитор топоизомеразы I как компонент другого МАТ — сацитузумаба говитекана. При медиане времени наблюдения в 7,6 мес. в общей группе больных ТН РМЖ частота объективного ответа (ЧОО) составила 34 %, а контроль роста опухоли (КРО) достиг

77 %. В когорте пациентов, ранее не получавших ингибиторы топоизомеразы I, при медиане времени наблюдения 8,8 мес. ЧОО возросла до 52 %, а КРО — до 81 %. К моменту представления данных медиана длительности ответа достигнута не была, большинство пациентов продолжали терапию. Токсические реакции (ТР), возникшие на фоне применения Dato-Dxd, были управляемыми и в основном не превышали 1–2 степени. Наиболее часто регистрировали тошноту, стоматит, рвоту и слабость. Редукция дозы в связи с нежелательными явлениями (НЯ) потребовалась 18 % пациентов, а в 14 % случаев они послужили причиной удлинения интервалов между курсами. Лишь одна пациентка прекратила терапию из-за токсичности.

Однако для более убедительного суждения об эффективности и месте Dato-Dxd в последовательности режимов лекарственной терапии мТН РМЖ необходимо проведение исследований последующих фаз, результаты которых и окажут решающее действие на мнение экспертного сообщества.

Дополнительно получены позитивные результаты применения Dato-Dxd при гормоно-позитивном HER2-негативном мРМЖ в рамках исследования TROPION-Breast01, что, возможно, позволит внести коррекцию в последовательность линий терапии и при этом биологическом типе опухоли.

### HER2-позитивный метастатический рак молочной железы

От 15 % до 20 % случаев инвазивного РМЖ являются HER2-положительными, т. е. отличаются высоким уровнем экспрессии белка,

**Таблица 1. Клинические рекомендации NCCN. Рак молочной железы. Версия 4.2023**  
**Table 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Version 4.2023**

Тройной негативный рак молочной железы (ТН РМЖ)		
Применение	Подтип РМЖ/биомаркер	Лечебный режим
Первая линия	PD-L1 CPS $\geq$ 10 независимо от герминальных мутаций BRCA	Пембролизумаб + ХТ (наб-паклитаксел, паклитаксел или гемцитабин + карбоплатин), (предпочтительная опция)
	PD-L1 CPS < 10, без герминальных мутаций BRCA1,2	Системная ХТ
	PD-L1 CPS < 10, с герминальными мутациями BRCA1,2	- Ингибитор PARP (олапариб, талазопариб) (предпочтительная опция) - Препараты платины (цисплатин, карбоплатин) (предпочтительная опция)
Вторая линия	Герминальные мутации BRCA1,2	Ингибитор PARP (олапариб, талазопариб) (предпочтительная опция)
	Любой	- Сацитузумаб говитекан (предпочтительная опция) - системная ХТ
	Без герминальных мутаций BRCA 1,2 и HER2 IGHX 1+ или 2+ FISH негативный	Трастузумаб дерукстекан (предпочтительная опция)
Третья и последующие линии	Наличие биомаркеров (например, MSI, NTRK, RET, TMB-H)	Таргетная терапия
	Любой	Системная ХТ

**Высокая экспрессия TROP2 выявлена при различных подтипах РМЖ**



Рис. 1. Экспрессия TROP2 при различных биологических типах РМЖ  
 Fig. 1. TROP2 expression in various biological types of breast cancer

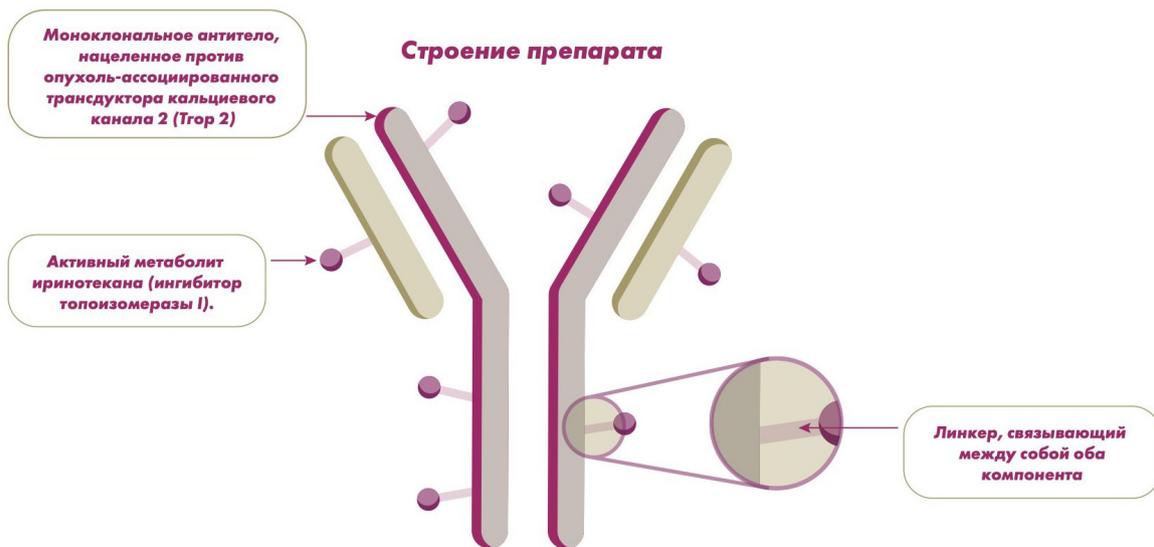


Рис. 2. Строение сацитузумаба говитекана  
 Fig. 2. The structure of sacituzumab govitecan

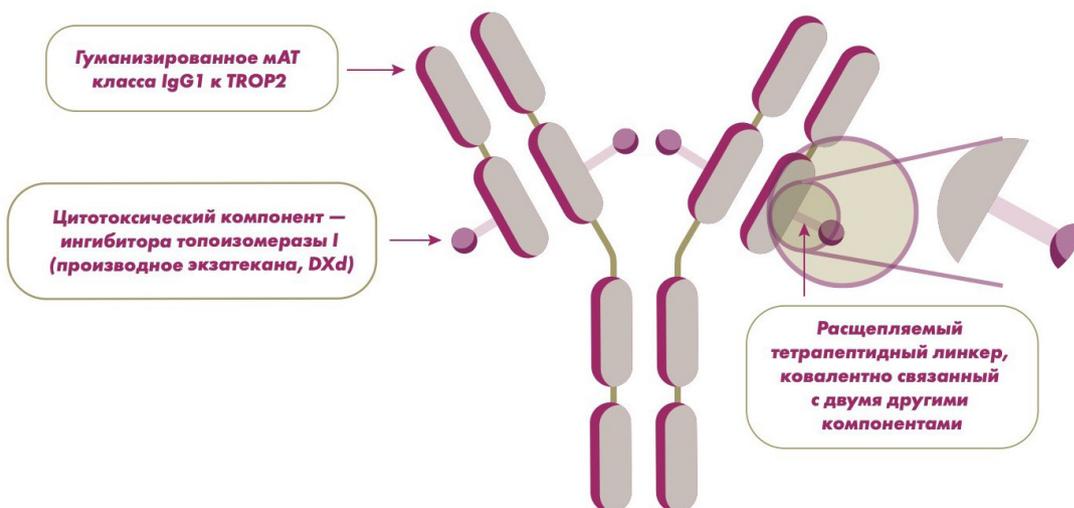


Рис. 3. Строение препарата (Датопотамаба дерукстекана)  
 Fig. 3. The structure of the drug (Datopotamab deruxtecan)

определяемого по результатам ИГХ как 3+ или ИГХ 2+ с амплификацией гена HER2 по результатам ISH [6].

На основании большого числа рандомизированных клинических исследований (РКИ) была доказана польза у больных HER2-позитивным РМЖ от применения анти-HER2-препаратов, которые обладают способностью блокировать гиперактивацию пути HER2, связанную с амплификацией гена и гиперэкспрессией рецептора HER2.

Для терапии HER2-позитивного мРМЖ с приобретенными признаками рефрактерности к трастузумабу продолжение анти-HER2 блокады является эффективной стратегией. До внедрения в клиническую практику новых агентов продолженное использование трастузумаба со сменой

препарата-партнера наиболее часто применялось в клинической практике. Такой подход позволял увеличить время до очередного прогрессирования заболевания [7, 8]. Альтернативой было назначение малых молекул — тирозинкиназных ингибиторов, воздействующих на внутриклеточный домен рецептора HER2, среди которых в нашей стране зарегистрирован лапатиниб. Однако создание нового класса препаратов конъюгатов МАТ к HER2 рецептору с цитостатиком существенным образом изменило сложившуюся практику. Связано это было с тем, что конъюгаты демонстрировали более высокую активность при трастузумаб-рефрактерном процессе и к тому же они лишены традиционной для цитостатиков токсичности, в первую очередь, нейтропении и алопеции [9]. Первым препаратом

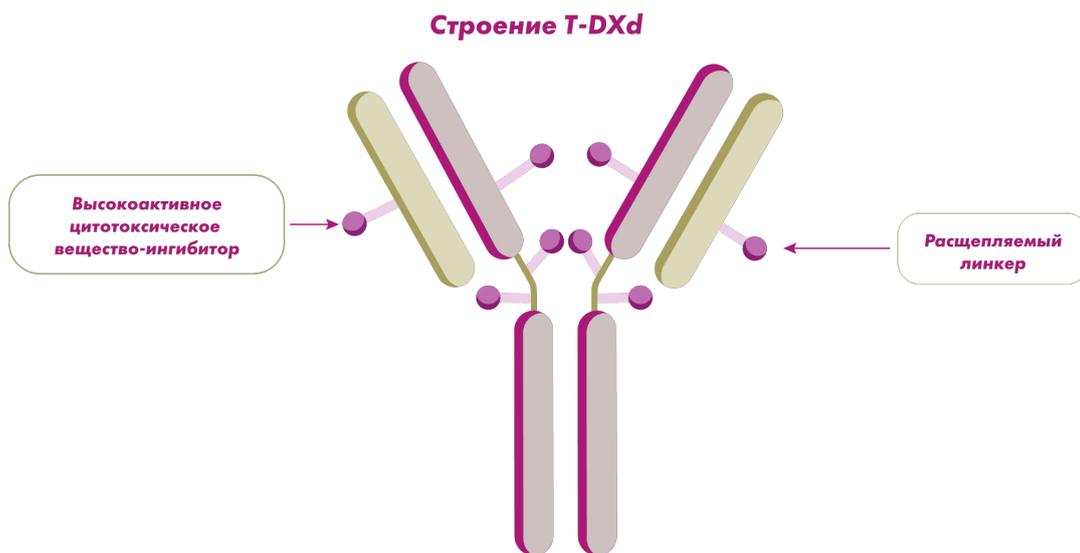


Рис. 4. Строение трастузумаба дерукстекана  
Fig. 4. The structure of trastuzumab deruxtecan

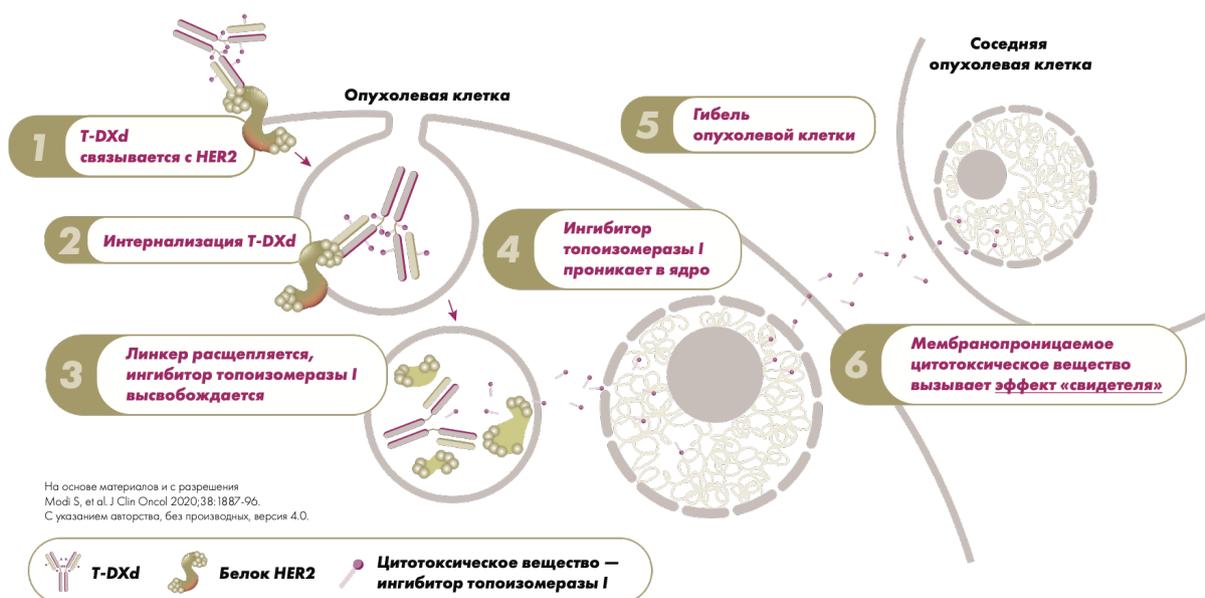


Рис. 5. Механизм действия трастузумаба дерукстекана  
Fig. 5. Mechanism of action of trastuzumab deruxtecan

данного класса, изученным при трастузумаб-рефрактерном мРМЖ, был трастузумаб эмтанзин (T-DM1), который в РКИ продемонстрировал превосходство над комбинацией лапатиниба с капецитабином как в отношении ВВП, ОВ, так и обладал лучшей переносимостью [10]. Позитивные результаты исследования EMILIA вывели T-DM1 в предпочтительный режим 2 линии терапии метастатического HER2-позитивного РМЖ на долгие годы. Тем не менее, дальнейшее развитие направления по созданию конъюгатов МАТ с различными цитостатиками позволило предложить к клиническому исследованию новый препарат — трастузумаб дерукстекан (T-DxD). Трастузумаб дерукстекан является конъюгатом МАТ к рецептору HER2, связанного расщепляемым линкером с 8 молекулами высокоактивного цитостатика, являющегося ингибитором топоизомеразы I (рис. 4).

Механизм проникновения в клетку абсолютно идентичен таковому при использовании других конъюгатов. Комплекс АТ-цитостатик присоединяется к рецептору HER2, далее происходит его интернализация. В цитоплазме опухолевой клетки под действием ферментов происходит расщепление линкера, и молекулы цитостатика проникают в ядро опухолевой клетки, оказывая губительное воздействие на ДНК. Однако используемый в трастузумабе дерукстекане цитостатик обладает уникальным свойством проникать через мембрану опухолевой клетки, внедряясь в соседнюю, и обеспечивая, так называемый, эффект уничтожения свидетеля. Следовательно, попав в одну опухолевую клетку, препарат способен привести к гибели целого пула клеток РМЖ, увеличивая площадь противоопухолевого воздействия [11] (рис. 5).

Изучение препарата при рефрактерном HER2-позитивном мРМЖ в очень предлеченной популяции пациентов позволило зафиксировать высокий уровень объективного ответа [12]. В последующем было проведено прямое сравнение эффективности T-DxD and T-DM1 при использовании их во 2 линии лечения. Применение T-DxD ассоциировалось с более высокой ЧОО, более длительным временем до прогрессирования заболевания и более высоким показателем ОВ [13]. Важной задачей этого протокола была также оценка профиля токсичности трастузумаба дерукстекана. Среди токсических реакций преобладали алоpecia, диарея, а также повышался риск развития интерстициальной болезни легких (ИБЛ).

Стоит напомнить, что среди пациентов с биологическим типом РМЖ, традиционно относящимся к HER2-негативному, в настоящее время выделяется отдельная популяция пациентов, опухоли которых имеют HER2-low ста-

тус (отсутствие амплификации гена HER2 при уровне 2+ или 1+ согласно отчету ИГХ). По результатам исследований, в которых оценивалась эффективность препарата в сравнении с существующими стандартами 2, 3 линий, T-DxD смог продемонстрировать более высокие результаты в отношении ЧОО, времени до прогрессирования и ОВ и для этой разновидности опухолей [14].

Успехи в создании эффективных инновационных препаратов позволили принципиально изменить историю течения HER2-позитивного, а теперь и HER2-low мРМЖ, переведя их в разряд одного из наиболее эффективно контролируемых заболеваний в связи с возможностью назначения пациентам большого числа эффективных линий терапии.

### HER2-low метастатический рак молочной железы

Как уже упоминалось выше до 2023 г. было принято выделение всего двух вариантов статуса экспрессии рецептора эпидермального роста 2 типа (HER2) при РМЖ, что было связано с возможными лечебными стратегиями для HER2-позитивного и HER2-негативного РМЖ. Согласно рекомендациям патологов, РМЖ относился к HER2-позитивному в случае результата ИГХ 3+ или при неопределенном результате, если в опухолевых клетках выявлялась амплификация гена при проведении гибридизации *in situ* (ISH). В случае установления показателя ИГХ, соответствующего 0, 1+ или 2+ с отрицательным ISH, результат трактовался как HER2-отрицательный. Именно такая оценка традиционно использовалась в клинической практике. Однако накопление наших знаний в отношении биологической значимости рецептора HER2, а также создание новых инновационных препаратов, в частности, трастузумаба дерукстекана, заставили по-иному взглянуть на клиническое значение низкого уровня экспрессии. Все это позволило выделить подгруппу больных, отнесенных к так называемому статусу HER2-low, для которых открылись новые возможности высокоэффективной противоопухолевой терапии.

Приблизительно у 50 % пациентов РМЖ наблюдается низкий уровень экспрессии HER2. Эта популяция так же, как и истинная HER2-положительная гетерогенна и включает случаи как люминального, так и нелюминального РМЖ (ранее ТНРМЖ). Прогностическое значение низкого уровня экспрессии HER2 пока до конца не установлено. В настоящее время ведутся весьма активные исследования в этом направлении, хотя их результаты иногда противоречат друг другу. Так, в исследовании наших немецких коллег, оценивших результаты лечения более тысячи

пациентов, было продемонстрировано отсутствие различий в показателях ВВП и ОВ между пациентами со статусом ИГХ 1+ или 2+/ISH-, по сравнению с пациентами истинным HER2-негативным статусом [15]. Напротив, при обобщенном анализе 4 исследований, объединивших более 2 300 больных, было показано, что пациенты с HER2-low опухолями имели значимо большую 3-летнюю выживаемость без признаков болезни (83,4 % vs 76,1 %,  $p = 0,0084$ ) и 3-летнюю ОВ (91,6 % vs 85,8 %,  $p = 0,0016$ ), по сравнению с пациентами, опухоли которых были расценены как HER2, по данным ИГХ [16].

В настоящее время в клинической практике подходы к терапии HER2-low мРМЖ в большинстве случаев пока еще аналогичны лечению HER2-отрицательного мРМЖ, в связи с чем выбор последующих за первой линией терапии ограничен использованием схем гормональной терапии и цитостатиков для гормоно-позитивных опухолей, и в подавляющем числе случаев только цитостатиками для нелюминального подтипа опухоли. Для небольшой подгруппы пациентов с выявленными герминальными мутациями пользу могут принести PARP ингибиторы, а также химио-иммунотерапия для пациентов с наличием экспрессии PD-L1 при формально определенном ТН мРМЖ [1]. Отдельно необходимо отметить неэффективность стандартных режимов анти-HER2 терапии для пациентов группы HER2-low РМЖ. Показательными являются результаты исследования 3 фазы, опубликованного в 2020 г., которые ярко продемонстрировали отсутствие пользы от применения трастузумаба на этапе адьювантного лечения при HER2-low РМЖ [17]. Показатель 5-летней выживаемости (ВЖ) без признаков инвазивного заболевания оказался абсолютно одинаковым при применении только цитостатиков или цитостатиков в сочетании с трастузумабом: 89,8 % vs 89,2 %. Аналогичная закономерность была зафиксирована и в отношении ОВ: к 5 годам оставались живы 95 % и 96 % пациентов экспериментальной и контрольной групп соответственно.

После ряда исследований ранних фаз для подтверждения высокой клинической эффективности трастузумаба дерукстекана был проведен протокол III фазы DESTINY-Breast04, который объединил более 500 пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-low РМЖ, ранее получивших 1 или 2 предшествующие линии ХТ по поводу метастатической фазы заболевания [14]. Для опухолей люминального биологического типа должна была быть зафиксирована рефрактерность к эндокринной терапии. Участники в соотношении 2:1 делились на 2 группы. Исследовательская группа получала T-DXd в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 недели, а группа контроля

терапию ТВВ, вариантами которой могли быть капецитабин, эрибулин, гемцитабин, паклитаксел или наб-паклитаксел. Основной первичной точкой была выбрана ВВП среди больных с люминальными опухолями, по оценке независимой экспертизы. Необходимо отметить, что именно гормоно-позитивные опухоли составили подавляющее большинство — такой биологический тип имели 490 из 557 пациентов. В контрольной группе чуть более половины пациентов получали ХТ эрибулином, далее по частоте выбора следовал капецитабин, с равной частотой назначался наб-паклитаксел и гемцитабин и около 8 % больных получили терапию паклитакселом. На момент представления данных (дата среза 11 января 2022 г., медиана наблюдения 18,4 мес.) в экспериментальной группе 15,6 % участников продолжали терапию трастузумабом дерукстеканом, тогда как в группе контроля химиотерапия продолжалась менее чем у 2 % пациентов. Статус HER2-low был определен как HER2 1+ у 58,3 % участников и у 41,7 % — HER2 2+ с отрицательным результатом гибридизации *in situ*. Более 70 % имели метастатическое поражение печени и еще у 30 % зафиксированы метастазы в легких. Среди пациентов с люминальным типом HER2-low РМЖ более 65 % пациентов до включения в протокол получили 3 и более линий предшествующей терапии по поводу метастатической фазы болезни. Максимальное число линий предшествующей эндокринотерапии составляло 7 в экспериментальной группе и 6 — в группе ТВВ, из которых 70 % пациентов ранее получали терапию CDK4/6 ингибиторами. Авторам удалось продемонстрировать безапелляционное преимущество применения T-DXd над любым другим вариантом терапии по выбору врача (ТВВ). В подгруппе больных с люминальными опухолями мВВП составила 10,1 мес. и лишь 5,4 мес. в группе контроля. Относительное снижение риска прогрессирования оказалось 49 %. В общей популяции, т. е. при добавлении участников с отрицательным гормональным рецепторным статусом, сохранилось безусловное преимущество от использования трастузумаба дерукстекана со снижением относительного риска прогрессирования на 50 %. Кроме того, авторы смогли продемонстрировать статистически достоверное преимущество терапии T-DXd и в отношении самой главной с клинической точки зрения цели — общей продолжительности жизни. Ее медиана в экспериментальной группе среди больных с люминальными HER2-low опухолями достигла практически 2 лет (23,9 мес.) и была чуть менее 1,5 лет (17,5 мес.) в группе контроля. Относительное снижение риска смерти составило 36 %. В общей популяции больных сохранялись абсолютно аналогичные показатели

Таблица 2. Сравнительные данные выживаемости из РКИ DESTINY-Breast041, ASCENT, OlympiAD и EMBRACA

Table 2. Comparative survival data from RCTs DESTINY-Breast041, ASCENT, OlympiAD и EMBRACA

Параметр	DESTINY-Breast04 <sup>1</sup>	ASCENT	OlympiAD/ EMBRACA
Медиана ВВП (мес.)	6,3	5,6	8,0/8,6 (5,8) <sup>3</sup>
HR (экспериментальная терапия vs ТВВ)	0,29	0,41	0,58 (0,39) <sup>2</sup> /0,54 (0,6) <sup>3</sup>
Медиана ОВ	17,1	12,1	19,3/19,3
HR (экспериментальная терапия vs ТВВ)	0,58	0,48	0,9/0,85

<sup>1</sup>только для больных нелюминальным HER2-low мРМЖ; <sup>2</sup>HR в отношении мВВП для подгруппы ТН РМЖ в РКИ OlympiAD; <sup>3</sup>данные для подгруппы ТН РМЖ в РКИ EMBRACA

(23,4 мес. vs 16,8 мес., HR 0,64; p 0,001). Однако, несмотря на очень небольшое число участников протокола, имеющих нелюминальный вариант HER2-low мРМЖ, интерес представляют данные, полученные именно у них, с целью решения задачи определения потенциально более приоритетного препарата для 2 линии терапии. Среди 40 пациентов, получающих T-DXd, мВВП при первичном анализе по данным независимой оценки составила 8,5 мес. и 2,9 мес. в группе из 18 пациентов ТВВ (HR 0,46). Показатель мОВ в этот срок достиг 18,2 мес. и 8,3 мес. соответственно (HR 0,48). В обновленном анализе (дата среза данных — 1 марта 2023 г., медиана наблюдения — 32 мес.) по оценке исследователей цифры трансформировались в мВВП 6,3 мес. vs 2,9 мес. (HR 0,29) и мОВ 17,1 мес. vs 8,3 мес. (HR 0,58) для исследовательской и контрольной групп [18].

Как уже упоминалось, трастузумаб дерукстекан имеет характерный спектр ТР. Использование препарата сопровождалось развитием ТР 3 и более степеней у половины пациентов экспериментальной группы, что оказалось ниже, чем в группе ТВВ — 67 %. Прекратить лечение в связи с нежелательными явлениями (НЯ) пришлось 15 % участников основной группы. Главной причиной, приведшей к прекращению терапии исследуемым препаратом, был пневмонит (8,2 %). Однако в большем проценте исследователи прибегали не к отмене препарата, а к редукции дозы, которая потребовалась 20 % больных экспериментальной группы и 37 % пациентам группы ТВВ. Основными причинами редукции дозы T-DXd стали тошнота и утомляемость.

Позитивные результаты клинической эффективности трастузумаба дерукстекана у больных с HER2-low подтипом мРМЖ, полученные в серии исследований DESTINY-Breast, легли в основу внесения его в клинические рекомендации NCCN 2023 г. в качестве предпочтительной терапии 2 линии как пациентов с гормоно-положительными, так и HER2-low гормоно-негативными метастатическими опухолями без мутаций BRCA [4].

К настоящему времени к клиническому применению в РФ из обсужденных выше МАТ зарегистрирован пока только трастузумаб дерукстекан. Однако в случае появления возможности назначения и SG очень важным станет вопрос о приоритизации одного из агентов для использования во 2 линии лечения в особенности у больных с нелюминальными типами мРМЖ. Маловероятно, что будут проведены исследования по прямому сравнению данных лекарственных средств. Представляется интересным сравнить доступные данные из РКИ III фаз с целью формирования собственного суждения о преимуществе того или иного агента. В табл. 2 сведены данные из протоколов DESTINY-Breast04 для популяции нелюминального мРМЖ и больных мТН РМЖ из исследования ASCENT. Дополнительно здесь же рассмотрим известные результаты из РКИ III фаз OlympiAD [19, 20] и EMBRACA [21].

К сожалению, нам сложно вычленил популяцию пациентов с ТН РМЖ в протоколах с PARP ингибиторами в связи с отсутствием детальной информации по всем интересующим нас параметрам. Однако маловероятно, что факт наличия гормональных рецепторов оказывается более значимым, чем наличие мутации в генах BRCA.

Основываясь на непрямом сравнении возможных вариантов 2 линии терапии пациентов мРМЖ, становится более понятным заключение панели экспертов по формированию рекомендаций. Для пациентов с наличием мутаций BRCA использование PARP ингибиторов с большей долей вероятности обеспечит наиболее высокие показатели выживаемости в сравнении даже с новыми современными конъюгатами. Для остальной же популяции становится важным корректное определение уровня экспрессии HER2, что патологам следует детально отражать в своем заключении. Для пациентов с HER2-low статусом наиболее предпочтительно применение исходно трастузумаба дерукстекана, а использование сацитузумаба говитекана следует отложить для последующих линий.

## Обсуждение

За рамками традиционных опций терапии в настоящее время продемонстрирована впечатляющая эффективность конъюгатов МАТ-цитостатик в терапии мРМЖ. Доказав исходно свою эффективность у сильно предлеченных пациентов, благодаря последующему изучению, эти оригинальные лекарственные средства переместились в более ранние линии терапии. Особенно важным представляется способность препаратов данной группы улучшить результаты лечения пациентов отдельных биологических типов, имеющих существенно более скромный арсенал эффективных средств лекарственной терапии. В первую очередь речь идет о тройном негативном и HER2-low мРМЖ. Позитивные результаты исследования III фазы DESTINY-Breast04 легли в основу пересмотра традиционных подходов терапии при HER2-low мРМЖ, к которому относятся опухоли с HER2 1+ (ИГХ) или 2+ (ИГХ)/ISH негативный). В данном протоколе с большим числом участников, распределенных в соотношении 2:1 на лечение T-DXd или TBB, как среди общей популяции, так и среди больных с нелюминальным типом опухолей была продемонстрирована более высокая эффективность конъюгата как в отношении мВБП, так и мОВ. Результаты данного исследования также чрезвычайно важны потому, что заставили по-иному взглянуть на концепцию отнесения опухолей к HER2-позитивному и HER2-негативному типу, подчеркнув необходимость выделения особой подгруппы, имеющей любое число рецепторов HER2 на мембране опухолевой клетки. Согласно рекомендациям от марта 2023 г., которые выпускает Колледж американских патологоанатомов, в заключении исследования биомаркеров при РМЖ следует отдельно указывать наличие в опухоли слабоположительного уровня экспрессии рецептора HER2 [22]. Вслед за американскими рекомендациями были внесены изменения и в рекомендации ESMO и отечественные рекомендации ROOM [23, 24, 25].

Необходимо подчеркнуть, что на долю РМЖ с низким уровнем HER2 приходится около 50 % всех случаев этой патологии [26], и до недавнего прошлого пациенты получали лечение согласно принципам терапии HER2-негативного биологического типа, что связано с неэффективностью традиционных анти-HER2 агентов для этого варианта РМЖ. Изменить ситуацию и предложить современные варианты анти-HER2 терапии, способной оказывать противоопухолевое воздействие при опухолях с низким уровнем экспрессии HER2, позволил новый принцип, положенный в основу создания таких препаратов. Каждый новый анализ, проводимый при

увеличении сроков наблюдения за участниками международных исследований, дает возможность подтвердить устойчивое превосходство в отношении ОВ нового конъюгата трастузумаба дерукстекана. Наиболее поздние данные из РКИ DESTINY-Breast04 были представлены на конгрессе ESMO 2023. При медиане наблюдения 32,0 мес. медиана ОВ в объединенной популяции составила 22,9 мес. при использовании T-DXd и 16,8 мес. при TBB (ОР = 0,69). Медиана ВБП по оценке исследователя достигла 8,8 и 4,2 мес. соответственно (ОР = 0,36). Для подгруппы пациентов с опухолями с отрицательными рецепторами гормонов, которая ранее была бы отнесена к трижды негативному типу, эти отношения рисков составляли 0,58 и 0,29 соответственно. Благодаря этим позитивным результатам T-DXd в обновленных в 2023 г. клинических рекомендациях NCCN переместился во 2 линию терапии метастатического HER2-low РМЖ. Однако следует помнить, что решение о назначении препарата пациентам, имеющим в анамнезе пневмонит или страдающих интерстициальной болезнью легких, следует принимать с учетом высоких рисков развития фатальных осложнений (в РКИ данная популяция пациентов представлена не была).

Таким образом, обсуждая лечебные стратегии в отношении отдельно выделенной подгруппы пациентов, опухоли которых имеют низкий уровень экспрессии рецептора HER2, необходимо отметить, что сегодня мы получили дополнительную возможность расширения доступных опций лекарственной терапии с высокой доказанной эффективностью.

Более того, возможно, в ближайшем будущем будет выделена дополнительная подгруппа РМЖ с ультра low HER2, который определяют как позитивный результат между ИГХ более 0, но менее 1+. Решение о целесообразности выделения данной популяции будет принято на основании результатов текущего исследования DESTINY Breast-06 [27].

Еще одно принципиально важное исследование III фазы — ASCENT, позволило предложить к клиническому применению при мТН РМЖ МАТ-цитостатик сацитузумаб говитекан — препарат, нацеленный на другой трансмембранный рецептор — TROP2. TROP2 (трофобластный клеточный поверхностный антиген 2) является трансмембранным гликопротеином и часто сверхэкспрессирован на клетках различных злокачественных опухолей и практически всегда ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Не является исключением и РМЖ. Гиперэкспрессия TROP2 наблюдается независимо от биологического типа РМЖ, в т. ч. не менее чем в 80–90 % при ТН РМЖ, что делает этот рецептор при-

влекательной мишенью для противоопухолевого воздействия. Необходимость расширения панели препаратов, проявляющих эффективность в отношении ТН РМЖ, на долю которого приходится до 10–15 % РМЖ, крайне востребована, т. к. для данного биологического типа арсенал препаратов ограничен. Известно, что ТН РМЖ наиболее часто отмечается у женщин молодого возраста, сопряжен с высоким риском рецидива после первичного лечения и негативным долгосрочным прогнозом. Создание препаратов, нацеленных на рецептор TROP2 в сочетании с высоко активным цитостатиком, а также проведение целой серии исследований, направленных на изучение клинической эффективности SG, дало возможность определить предпочтительный режим для 2 линии метастатического истинного ТН РМЖ пациентов без активирующих мутаций в генах BRCA1,2.

Следует отметить, что для пациентов с наличием герминальных мутаций в генах BRCA1,2 с признаками висцерального криза и/или эндокринной рефрактерности как при нелюминальном, так и люминальном вариантах опухолей предпочтительным вариантом 2 линии лечения являются PARP ингибиторы, если они не назначались в 1 линии.

К сожалению, пока мы не можем убедительно судить о возможности последовательного применения T-DXd и SG для пациентов с HER2-low РМЖ, т. к. в проведенных РКИ, которые стали основой регистрации новых опций, отсутствовала популяция пациентов, получавших один из препаратов в предшествующей линии лечения.

### Заключение

Конъюгаты МАТ, нацеленные на различные трансмембранные рецепторы, совмещенные с современными цитостатиками, потенциально кардинальным образом могут изменить структуру лекарственной терапии отдельных типов РМЖ. Однако пока следует отметить, что лишь накопление практического опыта и обобщение его в исследованиях реальной клинической практики позволят нам окончательно определить оптимальное место и сформировать стратегию последовательного применения этих революционных лекарственных средств.

#### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The author declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Работа проведена без спонсорской поддержки.

#### Financing

The work was performed without external funding.

#### Участие автора

Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Author's contribution

Author have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». Клинические рекомендации: «Рак молочной железы». Ассоциация Онкологов России. 2021; 51. URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno\\_molochnoj\\_gelezi.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno_molochnoj_gelezi.pdf). [Association of Oncologists of Russia, All-Russian public organization "Russian Society of Clinical Oncology", All-Russian public organization "Russian Society of Oncomammologists". Clinical guidelines: Breast Cancer. Association of Oncologists of Russia. 2021; 51. URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno\\_molochnoj\\_gelezi.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno_molochnoj_gelezi.pdf). (In Rus)].
2. Cardillo T., Govindan S., Sharkey R., et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-trop-2/SN-38 Antibody-Drug Conjugate: Characterization and Efficacy in Pancreatic, Gastric, and Other Cancers. *Bioconj Chem.* 2015; 26(5): 919-31.-DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00223>.
3. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S.M., et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1529-154.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485>.
4. Identification and Disclosure of Relationships with External Entities. National Comprehensive Cancer Network. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-panels-and-disclosure/disclosure-panels>.
5. Daiichi Sankyo. Datopotamab deruxtecan continues to show promising durable response and disease control in patients with metastatic triple negative breast cancer. Press Release, oral presentation (GS1-05) at the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium (#SABCS21). Tokyo. Munich and Basking Ridge, NJ. 2021; 5. URL: <https://daiichisankyo.us/documents/364091/11622249/Dato-DXd+TNBC+SA+BCS+Data+Release+FINAL.pdf/d9080e7c-957d-45b4-5370-6d5972b5cb80>.
6. Wolff A.C., McShane L.M., Hammond M.E.H., et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142(11): 1364-2. URL: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/142/11/1364/103146/Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2-Testing> (23.04.2023).
7. Von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M., et al. 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(12): 1999-2006.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6618>.
8. Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M., et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastu-

- zumab in women with ErbB2-positive trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(7): 1124-1130.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4437>.
9. Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Vukelja S.J., et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29(4): 398-405.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.5865>.
  10. Verma S., Miles D., Gianni L., et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1783-1791.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>.
  11. Nakada T., Sugihara K., Jikoh T. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2019; 67: 173-85.-DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00744>.
  12. Modi S., Saura C., Yamashita T., et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7): 610-621.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
  13. Chung W.P., Kim S.B., Chung W.-P., et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(12): 1143-1154.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>.
  14. Modi S., Jacot W., Yamashita T., et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 387(1): 9-20.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.
  15. Hein A., Hartkopf A., Emons J., et al. Prognostic effect of low-level HER2 expression in patients with clinically negative HER2 status. *Eur J Cancer.* 2021; 155: 1-12.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.033>.
  16. Denkert C., Seither F., Schneeweiss A., et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 1151-61.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00301-6).
  17. Fehrenbacher L., Cecchini R.S., Geyer C.E., et al. NSABP B-47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 444-453.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01455>.
  18. Enhertu. Summary of product characteristics. Pfaffenhofen, Germany: Daiichi Sankyo Europe GmbH. 2023: 47. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_en.pdf).
  19. Robson M., Im S.A., Senkus E., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 523-533.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
  20. Senkus E., Delaloge S., Domchek S.M., et al. Olaparib efficacy in patients with germline BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer: Subgroup analyses from the phase III OlympiAD trial. *Int J Cancer.* 2023; 153(4): 803-814.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34525>.
  21. Litton J.K., Rugo H.S., Etti J., et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 753-63.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>.
  22. Fitzgibbons P.L., Dillon D., Alsabeh R., et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138(5): 595-601.-DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0566-CP>.
  23. Tarantino P., Hamilton E., Tolane S.M., et al. HER2-Low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1951-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330069/> (23.04.2023).
  24. Tarantino P., Viale G., Press M.F., et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol.* 2023; 34(8): 645-659.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.008>.
  25. Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А., et al. Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов «Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ». Сайт Российского общества онкоммаммологов POOM. 2024; 297. URL: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit?tab=t.0#heading=h.gjdgxs> (25.05.2023). [Apanasevich V.I., Artamonova E.V., Ashrafyan L.A., et al. Clinical recommendations of the Russian Society of Oncology and Mammology “Gold standard for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer”. Website of the Russian Society of Oncomammalogists RSOM. 2024; 297. URL: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit?tab=t.0#heading=h.gjdgxs> (25.05.2023). (In Rus)].
  26. Zhang H., Peng Y. Current biological, pathological and clinical landscape of HER2-low breast cancer. *Cancers (Basel).* 2022; 15(1): 126.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15010126>.
  27. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Trial ID: NCT04494425. A phase 3, randomized, multi-center, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus investigator’s choice chemotherapy in HER2-low, hormone receptor positive breast cancer patients whose disease has progressed on endocrine therapy in the metastatic setting (DESTINY-Breast06). 2021-01-21. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004493-26/IT>.

Поступила в редакцию / Received / 31.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

### Сведения об авторах / Author’s information / ORCID

Лариса Владимировна Болотина / Larisa V. Bolotina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-code: 2787-5414.

