

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-63-76>

Трастузумаб дерукстекан в лечении больных распространенным раком молочной железы с HER2-low экспрессией: по следам исследований последних лет

И.В. Колядина*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4***Контакты:** Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

В представленном обзоре дано определение HER2-low статуса, показана его клиническая и биологическая роль у больных распространенным раком молочной железы. Раскрыт уникальный механизм действия трастузумаба дерукстекана и потенциал применения препарата при распространенном раке молочной железы с HER2-low экспрессией. Представлены ключевые результаты открытого многоцентрового исследования III фазы DESTINY-Breast04 (DB-04), в том числе данные по безопасности терапии. Отражены впервые представленные в 2023 г. результаты эффективности препарата у больных с наличием маркеров гормонорезистентности, а также место трастузумаба дерукстекана в обновленном алгоритме ESMO 2023 по лечению распространенного гормонозависимого рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы с HER2-low экспрессией, трастузумаб дерукстекан, многоцентровое исследование DESTINY-Breast04, гормонорезистентность, мутация *ESR1*, мутация *PIK3CA*, ER-low экспрессия, алгоритм лечения распространенного рака молочной железы

Для цитирования: Колядина И.В. Трастузумаб дерукстекан в лечении больных распространенным раком молочной железы с HER2-low экспрессией: по следам исследований последних лет. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):63–76. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-63-76

Trastuzumab deruxtecan in the treatment of patients with advanced breast cancer with HER2-low expression: Recent studies review

I. V. Kolyadina*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;**V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia***Contacts:** Irina Vladimirovna Kolyadina irinakolyadina@yandex.com

The review gives the definition of HER2-low status, shows its clinical and biological role in patients with advanced breast cancer. A unique mechanism of action of trastuzumab deruxtecan and potential for its use in advanced breast cancer with HER2-low expression are described. The key results of the open multicenter phase III DESTINY-Breast04 (DB-04) trial including safety data are presented. Results on the effectiveness of the drug in patients with markers of hormone resistance first presented in 2023 and the place of trastuzumab deruxtecan in the updated ESMO 2023 algorithm of hormone-positive breast cancer treatment are considered.

Keywords: breast cancer with HER2-low expression, trastuzumab deruxtecan, multicenter DESTINY-Breast04 trial, hormone resistance, *ESR1* mutation, *PIK3CA* mutation, ER-low expression, treatment algorithm for advanced breast cancer

For citation: Kolyadina I.V. Trastuzumab deruxtecan in the treatment of patients with advanced breast cancer with HER2-low expression: Recent studies review. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(3):63–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-63-76

Лечение раннего и распространенного рака молочной железы (РМЖ) основывается на клинических и морфологических характеристиках, а также принадлежности к биологическому подтипу опухоли. Оценка HER2-статуса при РМЖ является обязательным и важным этапом не только постановки диагноза и определения биологического подтипа опухоли, но и выработки алгоритма лечебной стратегии и оценки прогноза [1–3]. Согласно рекомендациям ASCO-CAP, градация статуса HER2 проводится на основании доли (в процентах) положительно окрашенных мембран опухолевых клеток и степени полноты их окрашивания; в соответствии с полученным результатом возможны следующие варианты статуса экспрессии рецепторов HER2 [4]:

- HER2 (0): отсутствие окрашивания или слабое неполное окрашивание $\leq 10\%$ опухолевых клеток;
- HER2 (1+): слабое неполное окрашивание $> 10\%$ опухолевых клеток;
- HER2 (2+): полное окрашивание от слабой до умеренной интенсивности $> 10\%$ опухолевых клеток;
- HER2 (3+): интенсивное полное окрашивание $> 10\%$ опухолевых клеток.

В соответствии с общепринятой классификацией ASCO-CAP статус HER2 трактуется как HER2-отрицательный при экспрессии HER2 (0) или (1+), как HER2-положительный – при наличии гиперэкспрессии HER2 (3+) [4]. Экспрессия, соответствующая HER2 (2+), является неопределенным результатом и требует проведения генетического исследования для

оценки наличия амплификации (удвоения копий гена *HER2*) методом *in situ* гибридизации (*in situ* hybridization, ISH); при отсутствии амплификации HER2-статус трактуется как HER2-отрицательный, при ее наличии – как HER2-положительный [4]. Как итог, только 15–20 % карцином молочной железы после стандартного тестирования относятся к HER2-положительным подтипам РМЖ (с наличием или отсутствием экспрессии стероидных рецепторов), в то время как 75–80 % опухолей имеют статус HER2-отрицательных карцином (люминальный или трижды негативный рак) [4]. Однако большинство HER2-отрицательных опухолей все же имеют небольшое число рецепторов HER2 (больше, чем при HER2 (0), но недостаточное для трактования статуса как HER2 (3+)); понимание биологии данного феномена и, главное, появление таргетной терапии для такого варианта заболевания привели к необходимости выделения таких карцином в отдельную группу – РМЖ с HER2-low экспрессией [5]. Таким образом, в настоящее время после иммуногистохимической (ИГХ) оценки HER2-статуса (и дополнительной оценки наличия амплификации гена *HER2* при неопределенном результате ISH) можно уверенно выделить большую группу РМЖ с HER2-low экспрессией (HER2 (1–2+) с отсутствием амплификации гена при ISH) [4, 5] (рис. 1).

Анализ распределения HER2-low статуса среди пациенток с отсутствием гиперэкспрессии HER2 в опухоли показал, что 2/3 больных люминальным РМЖ имеют статус HER2-low (около 44 % – HER2 (1+)

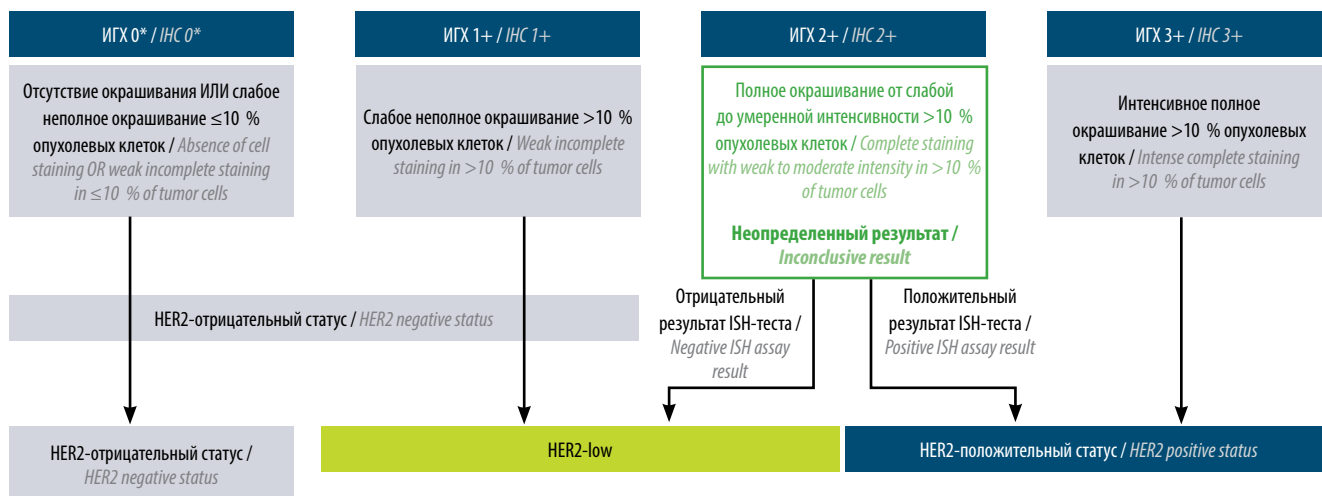


Рис. 1. Оценка HER2-статуса при раке молочной железы [4, 5]. *Результат ИГХ 0 может указывать на искусственное ограничение методики анализа, а не на полное отсутствие белка HER2 на мембране, и может расцениваться как низкий уровень экспрессии HER2. ИГХ – иммуногистохимия

Fig. 1. Evaluation of HER2 status in breast cancer [4, 5]. *IHC 0 results can indicate artificial limits of analysis technique in contrast to total absence of HER2 protein in the membrane and can be considered low HER2 expression level. IHC – immunohistochemistry

и 22 % — HER2 (2+/ISH—)), и около 1/3 больных трижды негативным раком также имеют статус HER2, соответствующий HER2-low (27 % — HER2 (1+) и 10 % — HER2 (2+/ISH—)). Таким образом, пул пациентов с наличием не нулевой экспрессии HER2 оказывается весьма весомым [5–7].

Значение HER2-low статуса для роста и эволюции опухоли трудно переоценить. С одной стороны, наличие даже небольшого числа рецепторов эпидермального фактора роста на мембране опухолевых клеток позволяет реализовать преимущества активизации HER2-зависимого сигнального пути для деления и выживания клеток. С другой стороны, наличие HER2-low статуса может стать пусковым механизмом для опухолевой селекции и клональной эволюции, а также роста ранее не доминирующего, но крайне агрессивного клона клеток с экспрессией HER2 при отсутствии стандартного применения анти-HER2 блокады [5–7]. Результатом такой эволюции может стать появление в рецидивирующих опухолевых очагах уже «классического» статуса HER2+ (HER2 (3+)/HER2 (2+/ISH+)) при наличии HER2-low статуса в первичной опухоли и ранее существовавших метастазах. Более того, потеря гиперэкспрессии HER2 на фоне анти-HER2 терапии также является вполне закономерным результатом опухолевой селекции за счет разрушения чувствительного к терапии клона клеток, в результате чего при биопсии метастазов констатируется наличие лишь HER2-low экспрессии. Таким образом, HER2-low статус опухоли является, скорее всего, не отдельным биологическим подтипом РМЖ, а важнейшим этапом эволюции опухоли и развития резистентности к проводимой терапии [5–7].

На конференции ASCO в 2023 г. было представлено несколько интереснейших исследований по оценке динамики изменения статуса HER2 у пациентов с распространенным РМЖ [8, 9]. Первое из исследований — HEROD-BC study, в котором авторы выполнили попарное сравнение HER2-статуса в первичной опухоли и в метастазах у 1299 больных РМЖ и пришли к выводу о том, что дискордантность статуса HER2 между первичной опухолью и первым рецидивом достигает 28,5 %, в том числе и за счет появления HER2-low статуса при стартовом HER2 (0) или наличии гиперэкспрессии HER2 [8]. Более того, у 17 % больных дискордантный статус имеется и при втором рецидиве заболевания. Авторы исследования обратили внимание на еще одну интересную деталь: при HER2 (0) статусе метастаза показатели общей выживаемости (ОВ) достоверно ниже, чем при HER2-low статусе для всей когорты больных и для пациентов с гормон-отрицательным РМЖ. Таким образом, повторное тестирование опухоли с целью оценки HER2-статуса позволяет выявить когорту больных с конверсией статуса HER2 (0) → HER2-low, что открывает возможности для современной таргетной терапии [8].

Второе исследование было представлено коллегами из США и включало 512 пациентов с трижды негативным РМЖ, у которых течение заболевания прослежено от момента лечения раннего РМЖ до нескольких последовательных эпизодов прогрессирования на фоне проведенной терапии [9]. Авторы попарно сравнили HER2-статус в опухолевой ткани, полученной при биопсии опухоли на момент установления диагноза, в операционном материале у больных без неoadъювантной химиотерапии (ХТ) и с таковой, а также сопоставили HER2-статус на момент верификации первого и последующих рецидивов заболевания. Результаты были весьма интригующими: повторное ИГХ-исследование опухоли, проведенное на операционном материале у больных трижды негативным РМЖ, позволяет выявить 26 % несовпадений статуса HER2 по сравнению с первичной core-биопсией до начала лечения, причем 55 % «новых» HER2-low карцином были выявлены при HER2 (0) статусе опухоли (по данным стартовой core-биопсии). Следует отметить, что дискордантность между HER2-статусом по данным core-биопсии и операционного материала была стабильна и не зависела от наличия/отсутствия неoadъювантной ХТ. Выполнение биопсии первого рецидива позволило авторам выявить расхождение по HER2-статусу у 44 % больных (в 26 % случаев — появление HER2-low статуса, в 6 % — появление гиперэкспрессии HER2) при первичном трижды негативном РМЖ. Выполнение повторной биопсии при метастатическом РМЖ позволило авторам выявить расхождение по HER2-статусу у 33 % больных (в 63 % случаев — появление HER2-low статуса, в 6 % — появление гиперэкспрессии HER2) при ранее подтвержденном метастатическом HER2 (0) раке. Каждая последующая биопсия при рецидиве заболевания демонстрировала стабильный результат: около 1/3 пациентов имели конверсию статуса HER2 (0) → HER2-low, и к 5-й биопсии у всех пациентов была найдена экспрессия HER2-low в опухоли. Результаты данных исследований подтверждают непрекращающиеся эволюционные изменения в биологии опухоли на протяжении всего заболевания и под воздействием проводимой терапии, а также высокую клиническую значимость ретестирования HER2-статуса в опухоли с целью поиска новых возможностей для таргетной терапии [9].

Механизм действия трастузумаба дерукстекана и потенциал применения препарата при распространенном раке молочной железы с HER2-low экспрессией

Трастузумаб дерукстекан (Т-DXd) является конъюгатом нового поколения с уникальными характеристиками, позволяющими препарату демонстрировать высокую противоопухолевую активность у больных с предлеченным HER2+ РМЖ: Т-DXd содержит

трастузуподобные антитела к рецептору HER2 и цитостатик дерукстекан, мощный ингибитор топоизомеразы I типа [10, 11]. С помощью линкера молекула цитостатика соединена с антителом, при этом линкер способствует отщеплению цитостатика непосредственно в опухоли, а число молекул цитостатика на 1 антитело (индекс DAR – drug/antibody ratio) в T-DXd достигает 8, что обеспечивает накопление высокой концентрации препарата в таргетных опухолевых клетках (рис. 2). И главное, для T-DXd характерна высокая

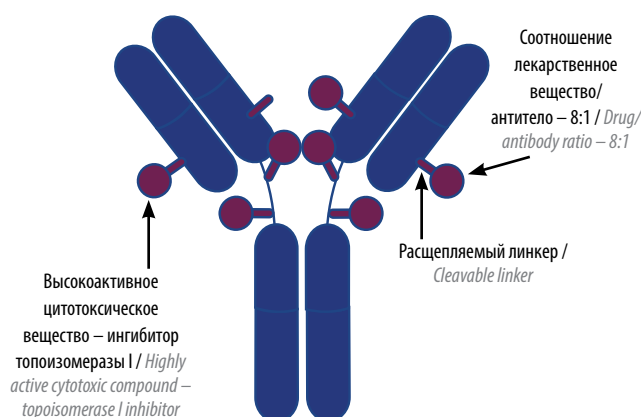


Рис. 2. Структура молекулы трастузумаба дерукстекана [7, 10, 11]
Fig. 2. Structure of trastuzumab deruxtecan molecule [7, 10, 11]

мембранная проницаемость, благодаря которой в полной мере реализуется «эффект свидетеля» [7, 10, 11].

В совокупности механизм противоопухолевой активности T-DXd и «эффект свидетеля» сводятся к последовательному каскаду [7, 10, 11]: после присоединения антитела к рецептору HER2 и блокады HER2-зависимого сигнального пути T-DXd поглощается опухолевой клеткой, после чего под действием внутриклеточных ферментов линкер расщепляется и высвобождается мощный цитостатик дерукстекан, который благодаря мембранной проницаемости вытекает из таргетной клетки и проникает в соседние опухолевые клетки, которые могут даже не иметь рецепторов HER2, и так уничтожает и таргетные, и соседние опухолевые клетки (рис. 3). Таким образом, T-DXd демонстрирует высокий противоопухолевый потенциал при гетерогенном опухолевом пуле, что может быть использовано не только для терапии HER2-положительного РМЖ, но и для карцином с HER2-low экспрессией [7, 10, 11].

Доклинические исследования, проведенные на опухолевых культурах *in vivo*, показали, что дерукстекан обладает высокой проницаемостью через клеточные мембраны, что позволяет уничтожать как опухолевые клетки-мишени, так и окружающие их опухолевые клетки независимо от статуса HER2 [10, 11], в связи с чем были инициированы исследования I фазы для изучения клинической эффективности T-DXd при

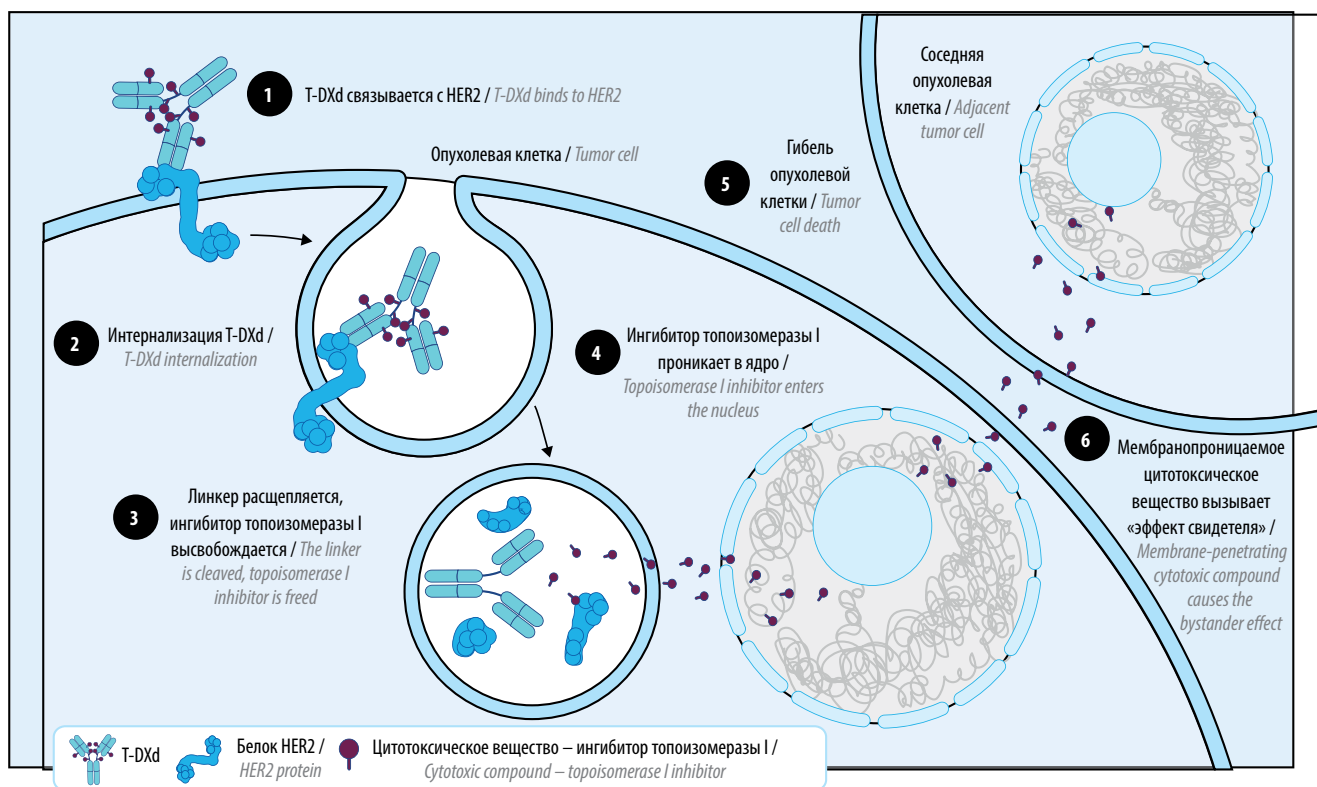


Рис. 3. Механизм противоопухолевой активности трастузумаба дерукстекана и «эффект свидетеля» [7, 10, 11]
Fig. 3. Mechanism of trastuzumab deruxtecan antitumor activity and the bystander effect [7, 10, 11]

распространенном РМЖ с HER2-low экспрессией [7]. Так, в открытом исследовании I фазы J101 у 54 больных с HER2-low распространенным РМЖ терапия T-DXd показала высокую эффективность у сильно предлеченных пациентов (медиана числа предшествующих линий терапии — 7,5) [7]. Доля пациентов с частичным ответом на терапию T-DXd, по данным централизованной оценки, составила 37 %, частота контроля заболевания — 87 %, медиана выживаемости без прогрессирования — 11,1 мес, а медиана продолжительности ответа — 10,4 мес. Следует отметить, что ответ на лечение не зависел от количества рецепторов HER2 в опухолевой клетке (HER2 (1–2+)) [7]. Такие беспрецедентные результаты эффективности конъюгата нового поколения T-DXd в исследовании I фазы послужили основанием для инициации рандомизированного контролируемого исследования III фазы по сравнению эффективности T-DXd против ХТ по выбору врача у больных с предлеченным метастатическим РМЖ с HER2-low экспрессией.

Дизайн исследования DESTINY-Breast04

В открытое многоцентровое исследование III фазы DESTINY-Breast04 (DB-04) было включено 557 пациентов (женщин и мужчин) с неоперабельным и/или метастатическим РМЖ с наличием экспрессии HER2-low (ИГХ 1+ или 2+ /ISH–), получивших 1–2 линии ХТ по поводу распространенной стадии; в случае наличия гормоноположительного (HR+) статуса опухоль должна была считаться рефрактерной к эндокринотерапии

(рис. 4) [12]. Факторами стратификации были статус HER2 согласно централизованной оценке (ИГХ 1+ или ИГХ 2+ /ISH–); 1 или 2 предшествующие линии ХТ; HR+ статус опухоли (при предшествующем применении ингибитора CDK4/6 или без него) или гормон-отрицательный (HR–) статус.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы:

- 1) терапия T-DXd в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед ($n = 373$);
- 2) ХТ по выбору врача (капецитабин, эрибулин, гемцитабин, паклитаксел, наб-паклитаксел) ($n = 184$).

Критериями исключения из исследования были наличие гиперэкспрессии HER2 в анамнезе (ИГХ 2+ /ISH+, ИГХ 3+), предшествующая анти-HER2 терапия, перенесенные или предполагаемые интерстициальные болезни легких (ИБЛ)/пневмониты, а также активные симптомные метастазы в центральной нервной системе.

Терапия проводилась до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП) для пациентов с HR+ вариантом заболевания, вторичной конечной точкой — ВБП для всех пациентов и ОВ [12].

Медиана возраста пациентов в исследовании DB-04 составила 56 лет (99 % — женщины). Метастазы в печень имели >70 % пациентов, метастазы в легкие — около 33 %, неактивные метастазы в головной мозг — около 5 % пациентов. Статус гормональных рецепторов был положительным в 90 % случаев, отрицательным — в 10 %.

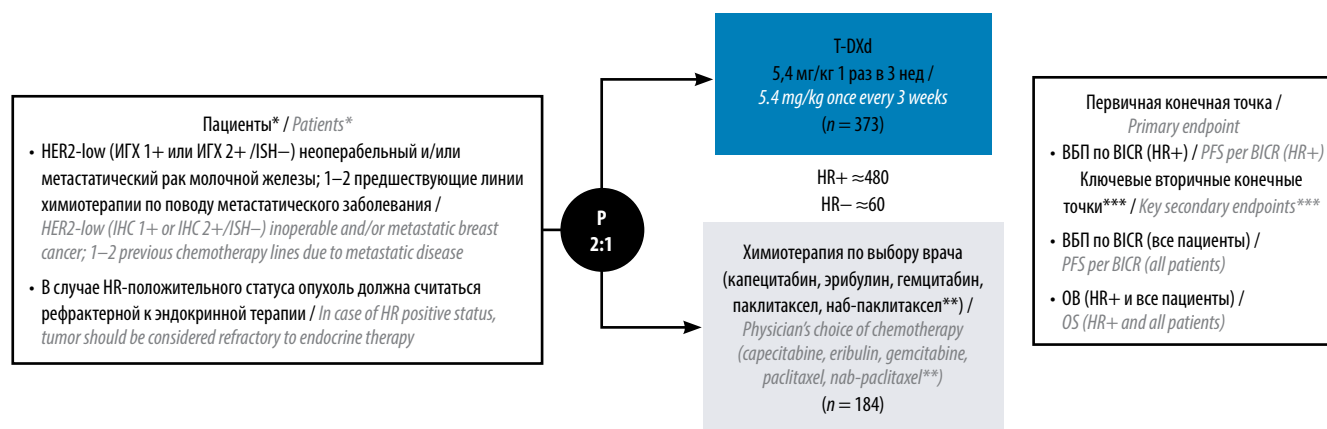


Рис. 4. Дизайн исследования DESTINY-Breast04 [12]. *При HR-положительном метастатическом раке молочной железы (требовалось предшествующее проведение эндокринной терапии). **Лечение по выбору врача проводилось согласно соответствующей инструкции по применению. ***Прочие вторичные конечные точки включали частоту объективного ответа (по BICR и по оценке исследователя), продолжительность ответа (по BICR) и выживаемость без прогрессирования (по оценке исследователя) в когорте пациентов с HR-положительным статусом и у всех пациентов (HR+ и HR–), а также оценку безопасности у всех получивших лечение пациентов; оценка эффективности в когорте пациентов с HR-отрицательным статусом являлась поисковой конечной точкой. ИГХ — иммуногистохимия; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; HR — гормональные рецепторы; T-DXd — трастузумаб дерукстекан

Fig. 4. DESTINY-Breast04 study design [12]. *In HR-positive metastatic breast cancer (previous endocrine therapy was required). **Physician's choice of treatment was performed in accordance with the corresponding instructions for use. ***Other secondary endpoint included objective response rate (per BICR and investigator's evaluation), duration of response (per BICR) and progression-free survival (per investigator's evaluation) in the HR-positive patient cohort and in all patients (HR+ and HR–), as well as safety evaluation in all treated patients; effectiveness evaluation in HR-negative patient cohort was an exploratory endpoint. IHC — immunohistochemistry; PFS — progression-free survival; OS — overall survival; HR — hormone receptors; T-DXd — trastuzumab deruxetecan

Предшествующая терапия по поводу метастатического РМЖ включала проведение 3 и более линий лечения (2/3 пациентов), у пациентов с HR+ вариантом заболевания — 1 и более линий эндокринотерапии (в 70 % случаев с ингибиторами CDK4/6) [12].

Ключевые результаты исследования DESTINY-Breast04

При медиане срока наблюдения 18,4 мес отмечено значимое преимущество терапии T-DXd над ХТ по выбору врача, выразившееся в снижении риска прогрессирования на 49 % и 2-кратном увеличении медианы ВБП (10,1 мес против 5,4 мес, $p < 0,001$) для пациентов с HR+ HER2-low вариантом заболевания [12] (рис. 5).

При анализе ВБП в общей группе (вторичная конечная точка) преимущества T-DXd перед ХТ по выбору врача были также весьма существенны и значимы: снижение риска прогрессирования на 50 % и значимое увеличение медианы ВБП — 9,9 мес против 5,1 мес, $p < 0,001$ [12] (рис. 6).

Следует особо отметить, что преимущество в терапии T-DXd имели все подгруппы пациентов вне зависимости от возраста (< 65 или ≥ 65 лет), функционального статуса (ECOG 0 или 1), наличия метастазов в печени и даже предшествующей терапии CDK4/6-ингибиторами [12].

Несмотря на небольшой период наблюдения за больными (18,4 мес), при анализе вторичной конечной точки для пациентов с HR+ статусом опухоли также отмечено значимое преимущество T-DXd над ХТ по выбору врача, выразившееся в снижении риска смерти на 36 % и существенном увеличении медианы ОВ — 23,9 мес против 17,5 мес, $p = 0,003$ [12] (рис. 7).

Аналогичные впечатляющие результаты подтверждены для всех пациентов в исследовании (HR+ и HR– статус): снижение риска смерти достигло 36 %, увеличение медианы ВБП составило 23,4 мес против 16,8 мес ($p = 0,001$) в пользу терапии T-DXd [12] (рис. 8).

Доля пациентов с HR– HER2-low статусом опухоли в исследовании DB-04 была небольшой (около 10 %), однако авторы и для данной когорты провели отдельный анализ результатов лечения и продемонстрировали значимое преимущество в терапии T-DXd, выразившееся в снижении риска рецидива на 54 % и риска смерти на 52 %, а также существенном увеличении медианы ВБП (8,5 мес против 2,9 мес) и ОВ (18,2 мес против 8,3 мес), различия были высоко значимы [12] (рис. 9).

Непосредственная эффективность лечения T-DXd была весьма высока: частота объективного ответа составила 52 % для всех больных (52,6 % — для пациентов с HR+ и 50 % — для пациентов с HR– статусом

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 331)	ЛВВ (n = 163) / PCT (n = 163)
Медиана ВБП (95 % доверительный интервал), мес / Median PFS (95 % confidence interval), months	10,1 (9,5–11,5)	5,4 (4,4–7,1)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,51 (0,40–0,64)	
Значение p / p value	<0,001	

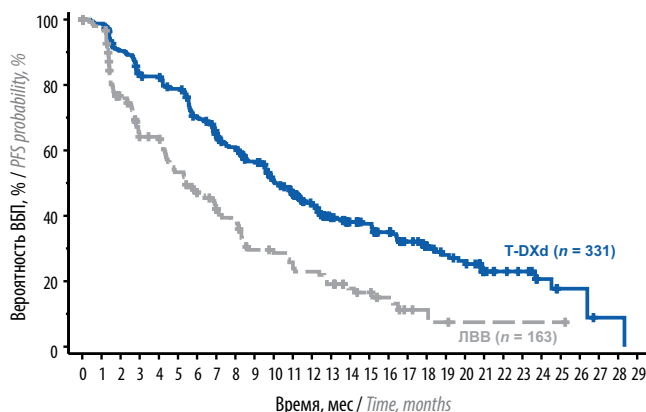


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) для пациентов с HR+ HER2-low вариантом заболевания [12]. ЛВВ — лечение по выбору врача; T-DXd — трастузумаб дерукстекан

Fig. 5. Progression-free survival (PFS) for patients with HR+ HER2-low disease variant [12]. PCT — physician's choice of therapy; T-DXd — trastuzumab deruxtecan

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 373)	ЛВВ (n = 184) / PCT (n = 184)
Медиана ВБП (95 % доверительный интервал), мес / Median PFS (95 % confidence interval), months	9,9 (9,0–11,3)	5,1 (4,2–6,8)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,50 (0,40–0,63)	
Значение p / p value	<0,001	

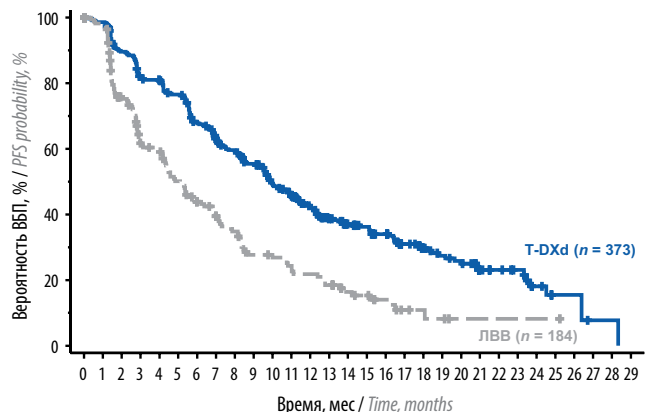


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) для всех пациентов в исследовании (HR+ и HR– статус опухоли) [12]. ЛВВ — лечение по выбору врача; T-DXd — трастузумаб дерукстекан

Fig. 6. Progression-free survival (PFS) for all patients in the trial (HR+ and HR– tumor statuses) [12]. PCT — physician's choice of therapy; T-DXd — trastuzumab deruxtecan

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 331)	ЛВВ (n = 163) / PCT (n = 163)
Медиана ОВ (95 % доверительный интервал), мес / Median OS (95 % confidence interval), months	23,9 (20,8–24,8)	17,5 (15,2–22,4)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,64 (0,48–0,86)	
Значение p / p value	0,003	

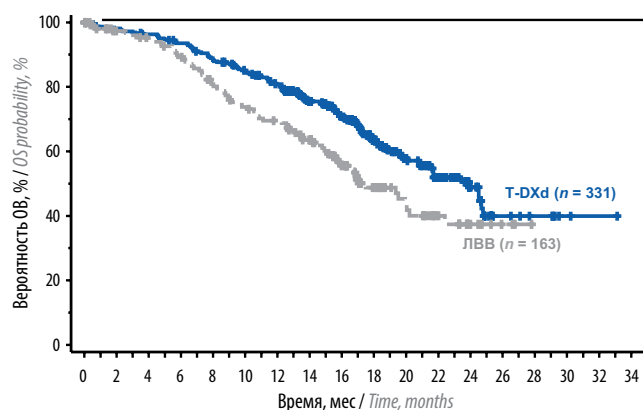


Рис. 7. Общая выживаемость (ОВ) для пациентов с HR+ статусом опухоли [12]. ЛВВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 7. Overall survival (OS) for patients with HR+ tumor status [12]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxtecan

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 373)	ЛВВ (n = 184) / PCT (n = 184)
Медиана ОВ (95 % доверительный интервал), мес / Median OS (95 % confidence interval), months	23,4 (20,0–24,8)	16,8 (14,5–20,0)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,64 (0,49–0,84)	
Значение p / p value	0,001	

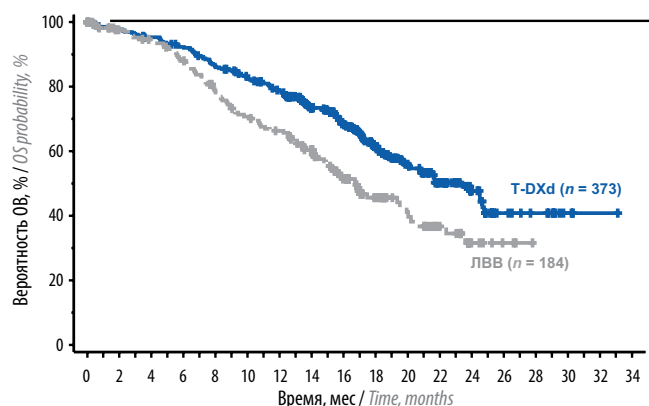
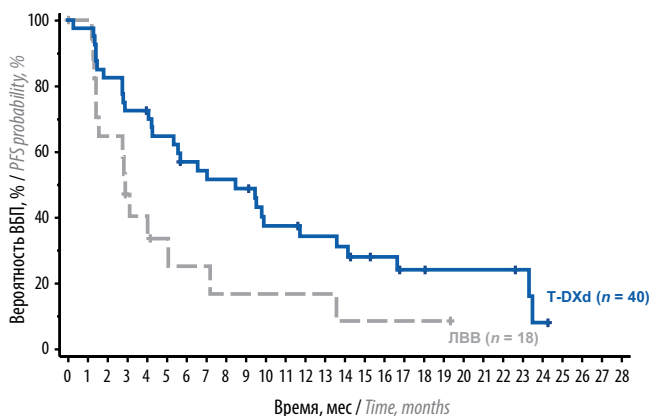


Рис. 8. Общая выживаемость (ОВ) для всех пациентов в исследовании (с HR+ и HR– статусом опухоли) [12]. ЛВВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 8. Overall survival (OS) for all patients in the trial (HR+ and HR– tumor statuses) [12]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxtecan

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 40)	ЛВВ (n = 18) / PCT (n = 18)
Медиана ВВП (95 % доверительный интервал), мес / Median PFS (95 % confidence interval), months	8,5 (4,3–11,7)	2,9 (1,4–5,1)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,46 (0,24–0,89)	



б

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 40)	ЛВВ (n = 18) / PCT (n = 18)
Медиана ОВ (95 % доверительный интервал), мес / Median OS (95 % confidence interval), months	18,2 (13,6–НПО)	8,3 (5,6–20,6)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,48 (0,24–0,95)	

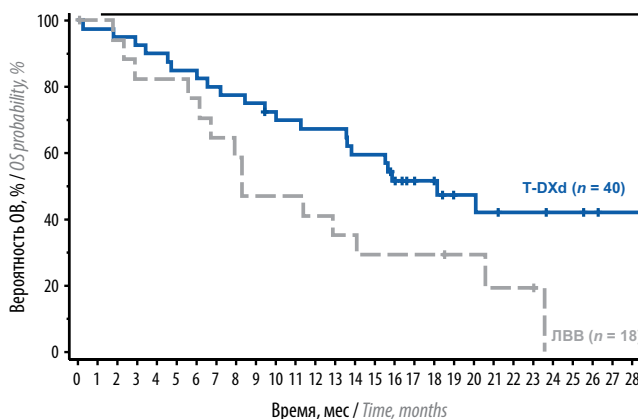


Рис. 9. Анализ выживаемости без прогрессирования (ВВП) (а) и общей выживаемости (ОВ) (б) для больных с HR– HER2-low статусом опухоли [12]. ЛВВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 9. Analysis of progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) for patients with HR– HER2-low tumor status [12]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxtecan

опухоли); клиническая эффективность достигла 70,2 % в общей группе (71,2 % – при HR+ и 62,5 % – при HR– статусе опухоли). Важно отметить, что ответ на лечение T-DXd не зависел и от числа рецепторов HER2 (HER2 (1+) или (2+)), что подтверждает клиническую

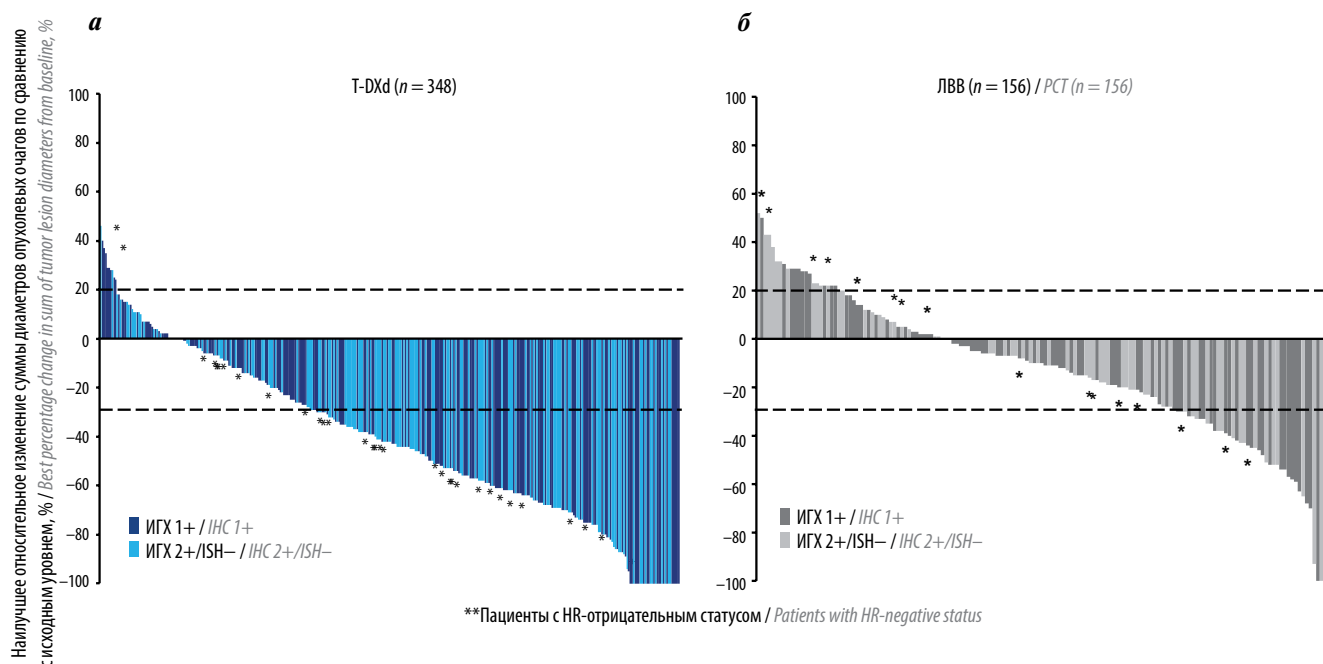


Рис. 10. Частота ответа на терапию трастузумабом дерукстеканом (а) и химиотерапию по выбору врача (б) в зависимости от числа рецепторов HER2 в опухоли [12]. ИГХ — иммуногистохимия; ЛБВ — лечение по выбору врача; Т-DXd — трастузумаб дерукстекал

Fig. 10. Response rate for trastuzumab deruxtecan therapy (a) and physician's choice of chemotherapy (b) depending on the number of HER2 receptors in the tumor [12]. IHC — immunohistochemistry; PCT — physician's choice of therapy; T-DXd — trastuzumab deruxtecan

реализацию «эффекта свидетеля» даже при небольшом числе рецепторов эпидермального фактора роста в опухоли [12] (рис. 10).

Безопасность терапии в исследовании DESTINY-Breast04

Медиана продолжительности лечения Т-DXd составила 8,2 (0,2–33,3) мес, ХТ по выбору врача — 3,5 (0,3–17,6) мес; наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ), которые привели к прекращению терапии, в группе пациентов, получавших Т-DXd, были ИБЛ/пневмонит (8,2 %), в группе ХТ по выбору врача — периферическая сенсорная нейропатия (2,3 %) [12].

Общая частота НЯ \geq III степени составила 52,6 % при Т-DXd против 67,4 % при ХТ; серьезных НЯ — 27,8 % против 25 %; НЯ, приведших к прекращению терапии, — 16,2 % против 8,1 %; НЯ, приведших к приостановке лечения, — 38,5 % против 41,9 %; НЯ, вызвавших редукцию дозы, — 22,6 % против 38,4 % соответственно. Частота НЯ с летальным исходом была низка в обеих группах (3,8 % — при Т-DXd, 2,9 % — при ХТ по выбору врача) [12].

Профиль безопасности лечения в исследуемых группах был различным: в группе Т-DXd отмечена большая частота развития гастроинтестинальной токсичности всех степеней (тошнота — 73 %, рвота — 34 %, диарея — 22,4 %, запор — 21,3 %); при этом частота развития НЯ \geq III степени была низкой (<5 %). В то

время как в группе ХТ чаще отмечалось развитие нейтропении (51,2 %), в том числе и тяжелой (\geq III степени) — 40,7 %, что было нехарактерно для терапии Т-DXd (нейтропения всех степеней — 33,2 %; нейтропения \geq III степени — 13,7 %). Частота развития анемии и тромбоцитопении в группе Т-DXd составила 33,2 и 23,7 % (все степени) и 8,1 и 5,1 % (\geq III степени) соответственно. В группе ХТ частота развития анемии и тромбоцитопении составила 22,7 и 9,3 % (все степени) и 4,7 и 0,6 % (\geq III степени) соответственно. Астения и повышение уровня трансаминаз были в основном слабых степеней в обеих группах; алоpecia отмечена у 1/3 пациентов в группах Т-DXd и ХТ по выбору врача. Дисфункция левого желудочка (снижение фракции) развивалась крайне редко как при терапии Т-DXd (все степени — 4,3 %, III степень — 0,3 %), так и в группе ХТ по выбору врача (0,5 % случаев) [12]. В целом профиль НЯ соответствовал таковому в ранее проведенных исследованиях с Т-DXd (DESTINY-Breast01/DESTINY-Breast03) [13, 14].

Частота развития ИБЛ/пневмонита как НЯ специального интереса тщательно анализируется во всех контролируемых исследованиях с Т-DXd [12–14]. В исследовании DB-04 ИБЛ/пневмонит всех степеней развились у 12,1 % пациентов в группе Т-DXd (у 10 % — легкой степени, у 1,3 % — III степени, и у 3 (0,8 %) больных закончились летальным исходом), что подтверждает необходимость особого мониторинга состояния легких в процессе лечения препаратом. В группе ХТ

пневмонит легкой степени был отмечен у 1 (0,6 %) пациента [12].

На конференции ESMO BC в 2023 г. впервые был представлен дополнительный анализ наиболее частых НЯ, зарегистрированных при лечении у больных в исследовании DB-04, с учетом времени до первого эпизода НЯ и продолжительности первого НЯ в группах T-DXd и ХТ по выбору врача [15]. Следует обратить внимание на то, что наиболее быстро развивающимися НЯ при старте терапии T-DXd были тошнота (медиана времени до первого эпизода — 3 дня), рвота (9,5 дня), нейтропения (23,5 дня), тромбоцитопения (29 дней) и анемия (43 дня). Самым поздним НЯ при терапии T-DXd стали ИБЛ/пневмонит: медиана времени до их развития составила 129 дней. При этом медиана продолжительности данных НЯ при терапии T-DXd была иной: медиана продолжительности рвоты — 3 дня, тошноты — 10 дней, тромбоцитопении и нейтропении — 8 и 22 дня, анемии — 34 дня. Медиана продолжительности развившихся ИБЛ/пневмонита составила 47 дней при терапии T-DXd [15] (рис. 11).

Авторы впервые показали возможность реиндукции терапии T-DXd при таком серьезном НЯ, как ИБЛ/пневмонит, на примере лечения 6 пациенток с I степенью токсичности [15]. На рис. 12 представлен опыт лечения 6 женщин, у которых на фоне терапии T-DXd отмечено появление ИБЛ I степени, в связи с чем терапия препаратом была остановлена; после полного разрешения симптомов введение T-DXd продолжено. У 1 из 6 пациенток отмечен второй рецидив ИБЛ II степени, в связи с чем терапия T-DXd была отменена. Остальные больные продолжили лечение T-DXd без повторных проявлений ИБЛ, в 2 случаях в дальнейшем отмечено прогрессирование, а 2 женщины продолжили терапию T-DXd (сроки терапии — 600 и 1000 дней от старта лечения) [15].

Таким образом, профиль безопасности T-DXd в исследовании DB-04 соответствует ранее представленным данным [12–15]. Понимание особенностей развития НЯ и возможностей их коррекции позволит в дальнейшем проводить правильный менеджмент и мониторинг токсичности, что сделает лечение

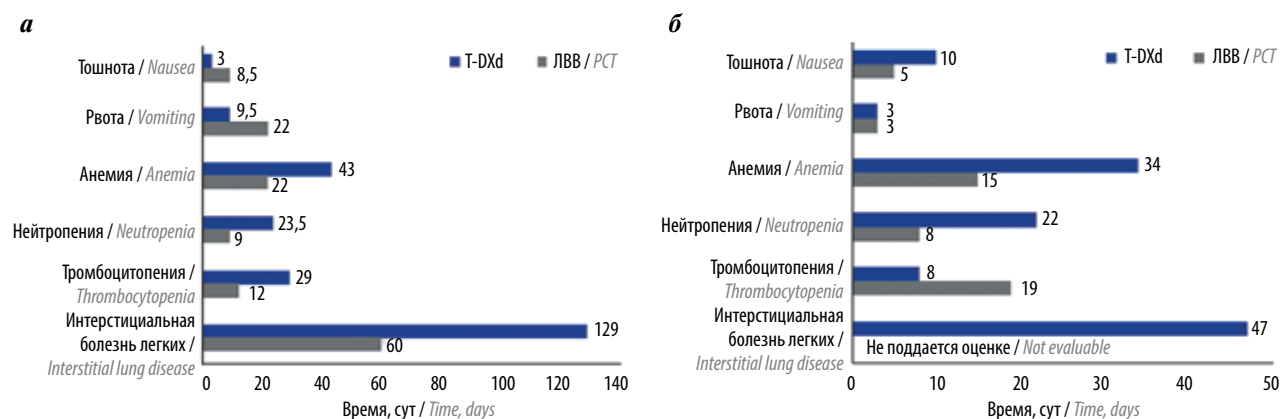


Рис. 11. Медиана времени до развития (а) и медиана продолжительности (б) наиболее частых нежелательных явлений (частота ≥ 10 %) при терапии трастузумабом дерукстеканом (T-DXd) и лечении по выбору врача (ЛВВ) в исследовании DB-04 [15]

Fig. 11. Median time to development (a) and median duration (b) of the most frequent adverse events (frequency ≥ 10 %) for trastuzumab deruxtecan (T-DXd) and physician's choice of therapy (PCT) in the DB-04 trial [15]

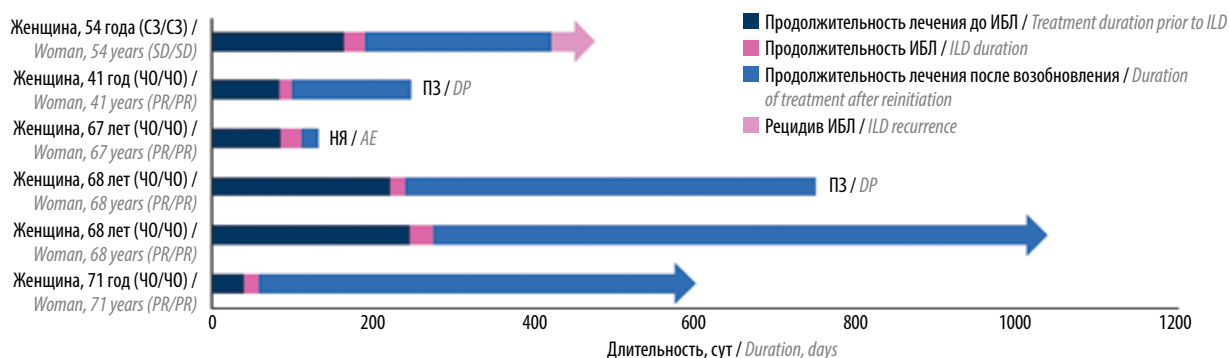


Рис. 12. Реиндукция терапии трастузумабом дерукстеканом у пациенток с развившейся интерстициальной болезнью легких (ИБЛ) I степени [15]. НЯ — нежелательные явления; ПЗ — прогрессирование заболевания; Ч0 — частичный ответ; СЗ — стабилизация заболевания

Fig. 12. Re-induction of trastuzumab deruxtecan therapy in patients with grade I interstitial lung disease (ILD) [15]. AE — adverse event; DP — disease progression; PR — partial regression; SD — stable disease

препаратом максимально эффективным и безопасным. Опыт реиндукции терапии Т-DXd при развитии ИБЛ является уникальным и требует изучения на большей когорте пациентов.

Анализ эффективности трастузумаба дерукстекана у больных с HR+ HER2-low метастатическим раком молочной железы в зависимости от наличия маркеров эндокринорезистентности

На конференциях ESMO Breast Cancer и ASCO в 2023 г. было представлено несколько интереснейших дополнительных анализов исследования DB-04, в котором оценивалась эффективность Т-DXd и ХТ по выбору врача у больных в зависимости от молекулярно-генетического подтипа опухоли и наличия маркеров эндокринорезистентности (мутации *ESR1* и *PIK3CA*, а также низкая экспрессия рецепторов эстрогенов) [16, 17].

Авторы исследования с использованием PAM50 выполнили молекулярно-генетическое тестирование образцов опухолей, полученных от пациентов, включенных в исследование DB-04, и выделили внутренние подтипы карцином (люминальный А/люминальный В/HER2-enriched). Анализ ВБП подтвердил абсолютное преимущество Т-DXd при всех подтипах: медиана ВБП при люминальном А подтипе составила 13 мес (при Т-DXd) против 7,8 мес (при ХТ по выбору врача), отношение рисков (ОР) 0,57; при люминальном В подтипе — 8,7 мес против 4,8 мес, ОР 0,60. Особо впечатляющие результаты были получены для пациентов с HER2-enriched подтипом: медиана ВБП достигла 11 мес при Т-DXd против 2,7 мес при ХТ, ОР 0,15 [16] (рис. 13).

Следующим шагом было исследование мутации *ESR1* в опухоли и оценка ее влияния на эффектив-

ность терапии. Мутация гена *ESR1* была выявлена у 51,3 % больных в группе Т-DXd и у 54 % больных в группе ХТ; эффективность Т-DXd была высока и не зависела от наличия такого важного маркера эндокринорезистентности. Так, у больных без мутации гена *ESR1* медиана ВБП составила 10 мес (при Т-DXd) против 5,3 мес (при ХТ), ОР 0,43; аналогичное преимущество было отмечено у пациентов с наличием мутации *ESR1* — 9,8 мес против 6,9 мес, ОР 0,67 [16] (рис. 14).

Авторы исследования не обошли вниманием и оценку предикторной роли мутации *PIK3CA* у больных в исследовании DB-04. Соматическая мутация *PIK3CA* была выявлена у 36,1 % пациентов в группе Т-DXd и у 42 % пациентов в группе ХТ. Т-DXd значительно превосходил ХТ вне зависимости от статуса *PIK3CA*. Так, медиана ВБП у больных с мутацией *PIK3CA* составила 9,7 мес против 6,2 мес в группах Т-DXd и ХТ соответственно, у больных без мутации *PIK3CA* — 10,0 мес против 4,8 мес. Таким образом, терапия Т-DXd снижала риск рецидива на 50 % по сравнению с ХТ по выбору врача вне зависимости от наличия мутации *PIK3CA* [16] (рис. 15).

Еще один дополнительный анализ эффективности лечения, представленный на конференции ESMO BC в 2023 г., касался небольшой подгруппы больных с низкой экспрессией рецепторов эстрогенов (1–10 %; ER-low подгруппа), которые получили терапию Т-DXd ($n = 35$) или ХТ по выбору врача ($n = 17$). Следует отметить, что в данной подгруппе больных уровень объективного ответа был в 3 раза выше при терапии Т-DXd: 50 % против 16,7 % при ХТ по выбору врача. Преимущество терапии Т-DXd перед ХТ было весьма значимо у пациентов с ER-low статусом: медиана ВБП достигла 8,4 мес против 2,6 мес, ОР 0,24 (рис. 16), а медиана ОВ — 20 мес против 10,2 мес, ОР 0,35 [17] (рис. 17).

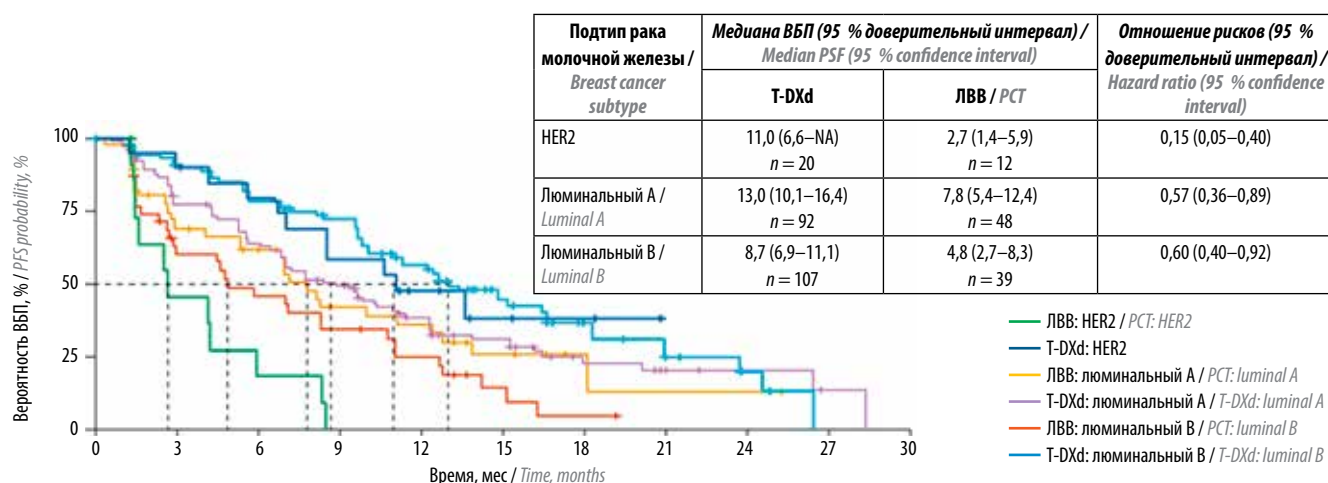


Рис. 13. Анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) в зависимости от молекулярно-генетического подтипа рака молочной железы [16]. ЛБВ — лечение по выбору врача; Т-DXd — трастузумаб дерукстека

Fig. 13. Analysis of progression-free survival (PFS) depending on molecular and genetic subtype of breast cancer [16]. PCT — physician's choice of therapy; T-DXd — trastuzumab deruxtecan

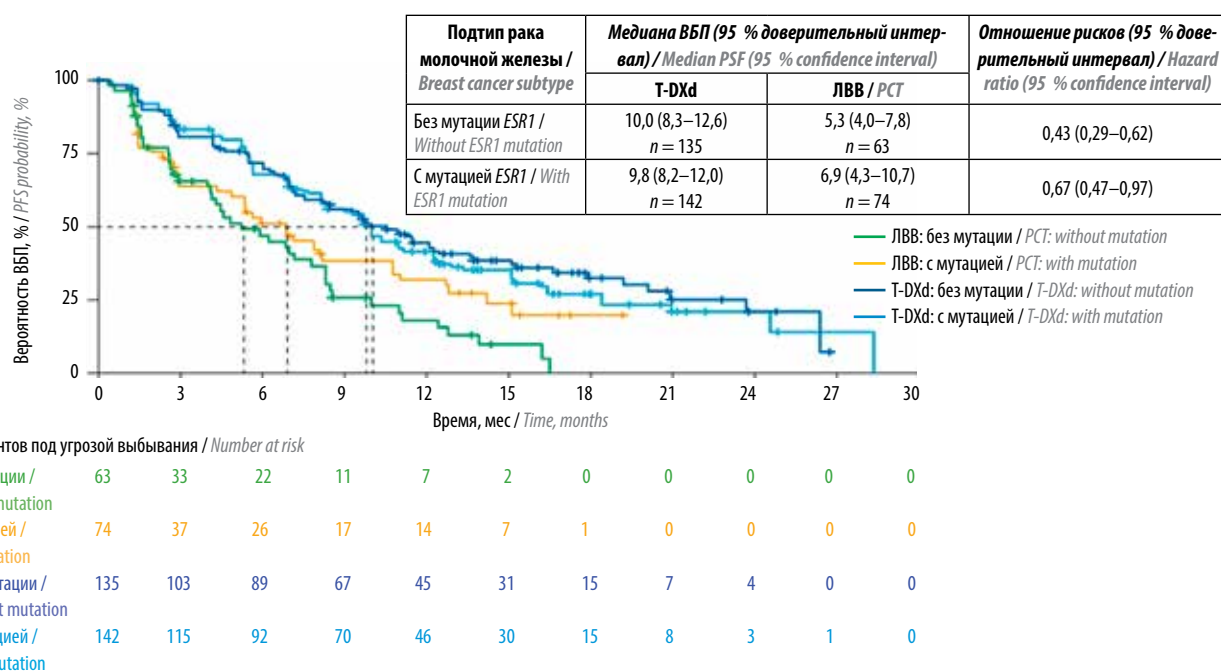


Рис. 14. Эффективность трастузумаба деруктекана у больных в зависимости от мутации ESR1 [16]. ЛБВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб деруктеккан

Fig. 14. Effectiveness of trastuzumab deruxetecan in patients depending on ESR1 mutation [16]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxetecan

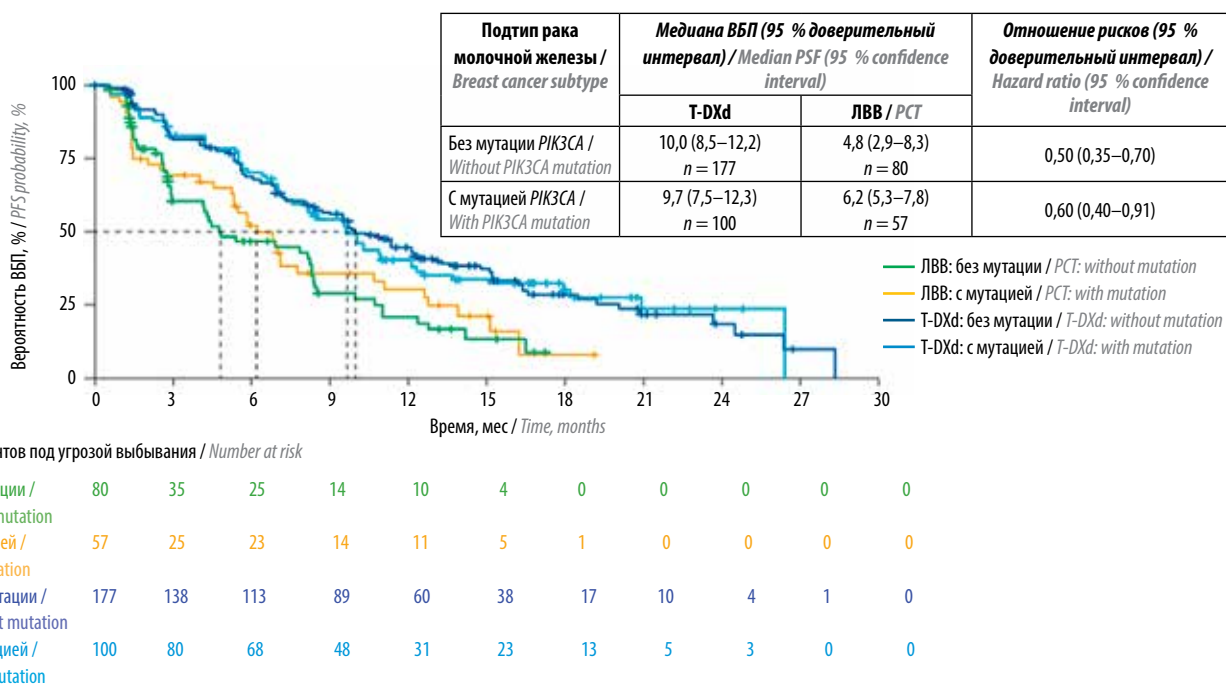


Рис. 15. Эффективность трастузумаба деруктекана у больных в зависимости от мутации PIK3CA [16]. ЛБВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб деруктеккан; ВБП – выживаемость без прогрессирования

Fig. 15. Effectiveness of trastuzumab deruxetecan in patients depending on PIK3CA mutation [16]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxetecan; PFS – progression-free survival

Таким образом, результаты исследования DESTINY-Breast04 подтверждают высокую эффективность применения T-DXd у пациентов с HER2-low (ИГХ 1–2+;

ISH–) метастатическим РМЖ. T-DXd оказался первым таргетным анти-HER2 препаратом, продемонстрировавшим значимое увеличение ВБП и ОВ

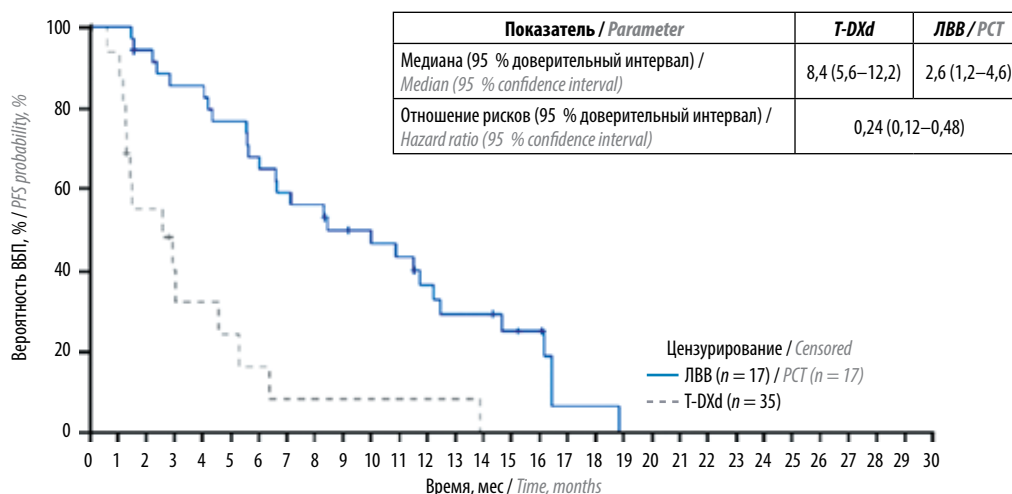


Рис. 16. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с ER-low HER2-low статусом опухоли в исследовании DB-04 [17]. ЛБВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 16. Progression-free survival (PFS) in patients with ER-low HER2-low tumor status in the DB-04 trial [17]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxtecan

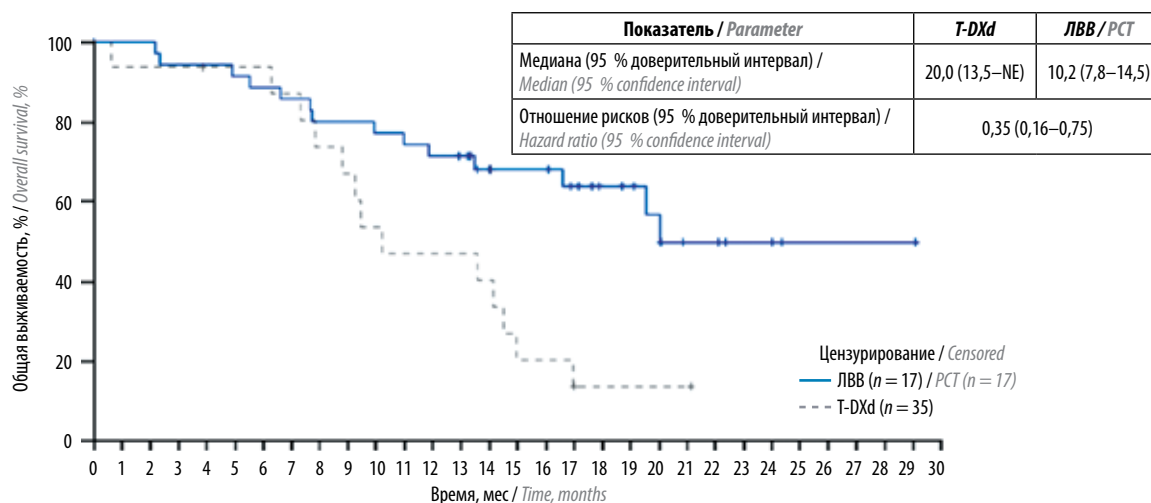


Рис. 17. Общая выживаемость у пациентов с ER-low HER2-low статусом опухоли в исследовании DB-04 [17]. ЛБВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 17. Overall survival in patients with ER-low HER2-low tumor status in the DB-04 trial [17]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxtecan

по сравнению с ХТ по выбору врача во всех подгруппах пациентов с различным статусом HER2 по данным ИГХ-исследования и предшествующим применением ингибиторов CDK4/6 [12]. Дополнительный анализ эффективности терапии у больных с наличием маркеров эндокринорезистентности подтвердил безапелляционное преимущество T-DXd перед ХТ у пациентов с предшествующей эндокринотерапией, что делает T-DXd препаратом выбора в данной сложной клинической ситуации [16, 17]. Данные по безопасности соответствуют установленному профилю безопасности препарата, и общее соотношение пользы и риска является благоприятным [12, 15].

Трастузумаб дерукстекан в современном алгоритме лечения больных с HER2-low метастатическим раком молочной железы

Вдохновляющие результаты исследования DESTINY-Breast04 послужили основанием для изменения в 2023 г. рекомендаций международных онкологических сообществ по лечению распространенного РМЖ: поскольку 90 % больных в исследовании DB-04 имели положительную экспрессию гормональных рецепторов, в алгоритм лечения HR+ HER2-отрицательного метастатического РМЖ была включена необходимость выделения подгруппы пациентов с HER2-low статусом для возможности таргетной терапии

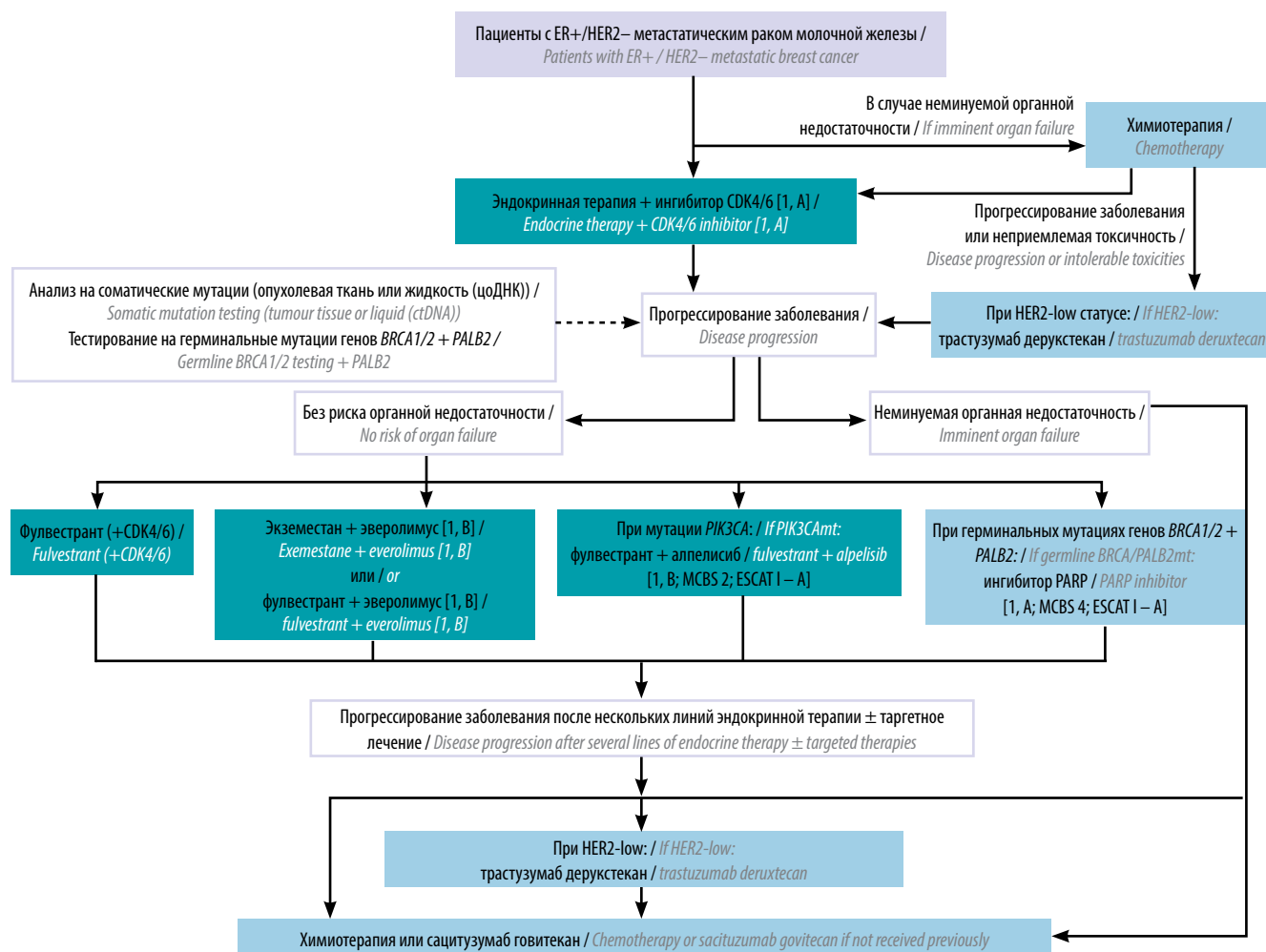


Рис. 18. Алгоритм ESMO 2023 для лечения пациентов с ER+ HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы [18]

Fig. 18. ESMO 2023 treatment algorithm for patients with ER+ HER2-negative metastatic breast cancer [18]

T-DXd [2, 18]. Эксперты NCCN и ESMO поддерживают назначение T-DXd при гормонорефрактерном раке после исчерпанности последовательных линий эндокринотерапии с включением ингибиторов CDK4/6 с таргетной терапией или без нее (PARPi – при мутации *BRCA*; алпелисиб с фулвестрантом – при мутации *PIK3CA*). Кроме того, высокий уровень объективного ответа у больных с HR+ раком (в том числе и при ER-low статусе) делает T-DXd препаратом выбора для второй (после ХТ) линии лечения пациентов с симптомным течением заболевания и висцеральным кризом (рис. 18).

Резюмируя все вышесказанное, хочется отметить, что T-DXd оказался первым эффективным таргетным препаратом для лечения больных не только с «класси-

ческим» HER2+ статусом опухоли, но и с HER2-low экспрессией (ИГХ 1–2+; ISH–). Уникальность строения препарата и его многогранная противоопухолевая активность обеспечили значимые преимущества T-DXd в отдаленной выживаемости у предлеченных химио- и эндокринотерапией больных, причем вне зависимости от наличия у них маркеров эндокрино-резистентности. Высокий уровень объективного ответа позволит использовать T-DXd как препарат выбора у пациентов с симптомным течением заболевания. Всесторонний анализ НЯ дает возможность для разработки оптимального плана менеджмента и мониторинга безопасности в процессе лечения, что делает терапию T-DXd не только эффективной, но и комфортной как для пациента, так и для врача.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). С. 155–197. Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhukova L.G. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2, 2022 (vol. 12). Pp. 155–197. (In Russ.)
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 4.2023.
3. Gennari A., André F., Barrios C.H. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475–95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
4. Wolff A.C., Hale Hammond M.E., Allison K.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. *J Clin Oncol* 2018;36:2105–22. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8738
5. Schettini F., Chic N., Brasó-Maristany F. et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41523-020-00208-2
6. Tarantino P., Hamilton E., Tolaney S.M. et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1951–62. DOI: 10.1200/JCO.19.02488
7. Modi S., Park H., Murthy R.K. et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HHER2-low-expressing advanced breast cancer: Results from a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1887–96. DOI: 10.1200/JCO.19.02318
8. Lin M., Luo T., Zhang H. et al. HER2-low status discordance between primary and recurrent/metastatic breast cancer in a large-scale cohort. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl 16):abstr. 1021. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1021
9. Bar Y., Dedeoglu A.S., Fell G.G. et al. Dynamic HER2-low status among patients with triple negative breast cancer (TNBC): The impact of repeat biopsies. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl 16): abstr. 1005. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1005
10. Nakada T., Sugihara K., Jikoh T. et al. 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: 10.1248/cpb.c18-00744
11. Ogitani Y., Aida T., Hagihara K. et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM. *Clin Cancer Res* 2016;22:5097–108. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
12. 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: 10.1056/NEJMoa2203690
13. Modi S. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study. *Future Oncol* 2021;17(26):3415–23. DOI: 10.2217/fon-2021-0427
14. Cortés J., Kim S., Chung W. et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5): S1283–S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741
15. Rugo H.S. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): A detailed safety analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 trial. *ESMO BC 2023*. Oral presentation #1850.
16. Modi S., Niikura N., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low, hormone receptor-positive (HR+) unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Exploratory biomarker analysis of DESTINY-Breast04. *ASCO 2023*. Poster #1020.
17. Cameron D.A. DESTINY-Breast04 subgroup analyses of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with human epidermal growth factor 2 (HER2)-low, estrogen-receptor (ER) expression immunohistochemistry (IHC) 0–10 % metastatic breast cancer (mBC). *ESMO BC 2023*. Oral presentation #192MO.
18. Im S.-A., Gennari A., Park Y.H. 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

ORCID автора / ORCID of author

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.09.2023. Принята к публикации: 29.09.2023.

Article submitted: 08.09.2023. Accepted for publication: 29.09.2023.