

ВЛИЯНИЕ СХЕМЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Чистякова, Р.В. Орлова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Поддерживающая терапия препаратами из группы моноклональных антител (МКА) является стандартной опцией в лечении метастатического Her2-позитивного рака молочной железы при достижении стабилизации или частичного регресса на фоне терапии 1-й линии. Целью данного вида лечения является поддержание достигнутого эффекта и увеличение времени до прогрессирования. Однако непрерывное проведение поддерживающей терапии МКА имеет такие недостатки, как дополнительная токсичность, негативное психологическое влияние на пациента ввиду постоянной потребности в посещении стационара и высокая стоимость, особенно в случаях, когда лечение продолжается годами.

Цели и задачи. Оценка выживаемости без прогрессирования на фоне поддерживающей терапии у больных метастатическим Her2-позитивным раком молочной железы после достижения стабилизации или частичного регресса на фоне 1-й линии лечения.

Материалы и методы. На базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» был произведен ретроспективно-проспективный анализ историй болезней пациентов с метастатическим Her2-позитивным раком молочной железы. В исследование было включено 84 пациента. Срез наблюдения составил 8 лет. Средний возраст пациентов в выборке составил $53,3 \pm 11,2$ года 95% ДИ [43,0–62,0]. 95% (80/84) пациентов имели соматический статус ECOG1.

В качестве 1-й линии лечения всем пациентам ($n=84$) назначили 6 циклов химиотерапии по схеме циклов доцетаксел в комбинации с трастузумабом и пертузумабом (6DHP). На фоне 1-й линии лечения полный регресс был достигнут 21,4% ($n=18/84$) пациентов, частичный регресс у 64,3% ($n=54/84$), стабилизация у 14,3% ($n=12/84$).

При этом 35,7% (30/84) пациентов продолжили получать двойную таргетную блокаду в качестве поддерживающего лечения, 59,5% (50/84) пациентов в качестве поддерживающей терапии был назначен только трастузумаб, а в 4,8% (4/84) случаев проведение поддерживающей терапии не было назначено.

Среди пациентов, получавших в качестве поддерживающей терапии двойную таргетную блокаду, оба препарата до прогрессирования получали 16 человек (52%), у 10 человек (32%) был отменен пертузумаб и поддерживающая терапия была продолжена только трастузумабом до прогрессирования, а у 5 человек (16%) в связи с некупируемыми нежелательными явлениями поддерживающая терапия моноклональными антителами была полностью завершена, и ее средняя продолжительность составила 8,3 месяца.

С помощью программы Jamovi был произведен анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) по Каплану–Майеру в зависимости от схемы поддерживающей терапии: в группе пациентов, продолживших получать двойную таргетную блокаду после завершения химиотерапии 1-й линии, и в группе пациентов, получавших трастузумаб в монорежиме. Группа пациентов, которым не проводилась поддерживающая терапия по причине нежелательных явлений или по желанию пациента, составила 6 человек, и, ввиду малых размеров, не была включена в анализ.

Также был произведен анализ ВБП внутри группы пациентов, получавших поддерживающую терапию трастузумабом с пертузумабом, в зависимости ее от продолжительности: у пациентов, получавших двойную таргетную блокаду непрерывно до прогрессирования, у пациентов, получавших двойную таргетную блокаду в течение 6–10 месяцев с последующим переводом на трастузумаб в монорежиме, и у пациентов, которым поддерживающая терапия была прекращена через 6–10 мес полностью в связи с наличием полного регресса опухоли, нежелательных явлений или по желанию пациента.

При многофакторном регрессионном анализе в регрессионную модель были включены следующие факторы: схема поддерживающего лечения, непрерывность поддерживающего лечения, добавление антигормонального компонента, гистологический вид опухоли, степень дифференцировки, индекс Ki-67, степень ответа опухоли на 1-ю линию лечения (полный/частичный регресс/стабилизация), наличие/отсутствие висцерального метастазирования.

Результаты. В группе, непрерывно получающей в поддерживающем режиме двойную таргетную блокаду, не наблюдалось статистически значимого выигрыша в ВБП по сравнению с пациентами, получавшими только трастузумаб. Медианы ВБП составили 39 мес и 31 мес (Log rank p value=0,18). При регрессионном анализе Кокса отношение рисков $HR=1,69$ (95% ДИ 0,83–3,45), $p=0,147$. При многофакторном регрессионном анализе статистически значимого влияния схемы поддерживающего лечения на ВБП также выявлено не было (HR скорректированное 3,89 (95% ДИ 0,64–23,5), $p=0,139$).

Медиана ВБП в группе непрерывной поддерживающей терапии с использованием двойной таргетной блокады составила 31 мес против 27 мес в группе с отменой пертузумаба в процессе лечения (HR 0,63 (99% ДИ 0,29–1,36), $p=0,239$). При многофакторном анализе в этих группах также не было выявлено значимых различий ВБП: HR скорректированное 1,01 (95% ДИ 0,25–4,10), $p=0,991$.

В группе с полным завершением поддерживающего лечения через 6–10 мес медиана выживаемости, как и в группе непрерывного лечения, составила 31 месяц. Однако этот результат вероятнее всего связан с малым количеством пациентов в данной группе.

При многофакторном анализе также было отмечено статистически значимое влияние добавления антигормонального компонента к поддерживаемому лечению $HR=0,26$ (95% ДИ 0,09–0,69), $p=0,007$.

Выводы. Поддерживающая терапия с использованием двойной таргетной блокады после 1-й линии терапии по схеме 6 DHP у больных HER2-позитивным РМЖ не обеспечивает статистически значимого преимущества в ВБП по сравнению с проведением 1-й линии терапии по схеме 6DHP с последующей поддерживающей терапией трастузумабом в монорежиме.

При наличии у пациентов полного регресса опухоли на фоне лечения и нежелательных явлений возможно рассмотреть вопрос о деэскалации или досрочном завершении поддерживающей терапии МКА у больных HER2-позитивным РМЖ без статистически значимого влияния на показатель ВБП. Однако данный вопрос требует изучения на выборке большего объема.

Добавление антигормонального компонента в случае трижды позитивной опухоли позволяет статистически значимо улучшить ВБП на фоне поддерживающего лечения. Вопрос выбора оптимального антигормонального агента требует дальнейшего изучения.