

В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, П.В. Криворотько, К.С. Николаев, Т.Ю. Семиглазова, А.В. Комяхов, А.А. Бессонов, Р.В. Донских, Р.М. Палтуев, О.Л. Петренко

ГЛАВА XI

Неoadъювантное лечение HER2-позитивного рака молочной железы

На конференции ASCO-2005 были представлены данные, свидетельствующие о беспрецедентном улучшении отдаленных результатов благодаря адъювантному применению трастузумаба, изменившего клиническое течение HER2-сверхэкспрессирующего заболевания.

Стандарт лечения 2013–2015 гг. включает использование моноклонального анти-HER2 антитела – трастузумаба в комбинации или после адъювантной химиотерапии у пациентов с 1–2 стадиями HER2-позитивного РМЖ [1–5]. Результаты 4-х широкомасштабных рандомизированных испытаний, в которых исследовалась польза адъювантного трастузумаба (NSABP B-31, NCCTG №9831, HERA, BCIRG 006), при среднем периоде наблюдения от 24 до 36 мес. [6–8] свидетельствовали: диапазон показателей безрецидивной выживаемости (по HR) колебался от 0,48 до 0,67 ($p \leq 0,0001$), а показателей общей выживаемости – от 0,59 до 0,67 ($p = 0,015$). Это означает, что показатели безрецидивной выживаемости к 36 мес. наблюдения улучшились на 37–52%, а показатели общей выживаемости – на 37–41% в относительном (пропорциональном) исчислении. Абсолютное улучшение безрецидивной выживаемости ранжировалось от 6,2% до 1,1%, а абсолютное улучшение общей выживаемости – от 1% до 2,5%.

При более длительном периоде наблюдения (8 лет в проекте HERA и в комбинированном анализе проектов NSABP B-31 и NCCT №9831) продолжилось статистически и клинически значимое улучшение безрецидивной (DFS) и общей (OS) выживаемости [2, 3, 9, 10]. Величина пользы, определенная показателем пропорционального риска (HR), слегка снижалась с течением времени, т. к. происходило все больше событий (рецидивы, смерть) в обеих группах. Абсолютный же выигрыш в общей выживаемости стал сейчас еще больше, чем при более

ранних анализах. Селективный переход (crossover) в основную группу некоторых пациентов, первоначально рандомизированных в контрольную группу (не получающих трастузумаб), несколько сгладил первоначальные отличия, наблюдавшиеся во всех исследованиях. Однако, к сожалению, рецидивы заболевания случались с относительно постоянной частотой с течением времени и в группе пациентов, получавших трастузумаб (с установленным показателем 10-летней безрецидивной выживаемости (DFS) 73,7% в комбинированном анализе проектов NSABP B-31 и NCCTG №9831) [9]. Все же представляется обнадеживающим, что при более продолжительном наблюдении кумулятивная частота кардиологических событий остается очень низкой после завершения лечения трастузумабом [2, 3]. В исследовании HERA при 8-летнем периоде наблюдения только у 4,1% пациентов зарегистрирован I или II класс кардиальной дисфункции (NYHA) с падением фракции выброса левого желудочка (LVEF) на $\geq 10\%$ от базисного и с абсолютной величиной LVEF, равной $\leq 50\%$. Более того, создается впечатление, что большинство кардиальных событий вторичны по отношению к трастузумабу и являются обратимыми.

Все же остается ряд вопросов, касающихся клинической практики, несмотря на результаты этих основополагающих клинических исследований: лечение HER2-позитивного РМЖ ранних стадий (T1a-bN0); безопасность применения одномоментно с таргетной терапией антрациклин-содержащей химиотерапии; терапия трастузумабом одновременно с химиотерапией или после нее.

В 4 упомянутых исследованиях было включено очень небольшое число больных с минимальными опухолями (T1a-bN0). Несколько ретроспективных прогностических исследований продемонстрировали плохой прогноз при HER2-позитивных T1a-b

NO-опухолях в сравнении с HER2-негативными опухолями [10, 11]. В недавнем анализе базы данных NCCN, включающей сведения о 4113 пациентах с РМЖ T1a-b NO, леченных с 2000 г. по 2009 г., были оценены биологические подтипы заболевания, получение (или нет) химиотерапии, а также получение (или нет) трастузумаба [12]. В рамках этой подгруппы пациентов, не подвергавшихся химиотерапии и не получавших трастузумаб, 5-летняя безметастатическая выживаемость ранжировалась от 93% до 96%. Показатели безрецидивной выживаемости, однако, были ниже при ER-негативных/HER2-позитивных опухолях (T1a-b NO), равняясь лишь 68%. Оценивая данные большинства исследований, можно заключить, что адъювантная химиотерапия и трастузумаб при опухолях T1b NO HER2+ (безотносительно гормонально-рецепторного статуса) целесообразны лишь у пациентов, соматически сохранных, т. е. без тяжелых сопутствующих заболеваний с высоким риском смертности. Однако у пациентов с T1a NO HER2-позитивными опухолями риск терапии может потенциально перевесить пользу терапии (особенно при ER+HER2+ заболевании).

Режимы адъювантной неантрациклиновой химиотерапии в комбинации с трастузумабом также варьируют при ранних РМЖ. Хотя еще не изученные в рандомизированных исследованиях режимы еженедельного приема паклитаксела (80 мг/м² на протяжении 12 нед.) одновременно с трастузумабом (в течение 1 года) или 4 цикла доцетаксела и циклофосфида (75 мг/м² и 600 мг/м²) каждые 3 нед. одновременно с трастузумабом (1 год) продемонстрировали низкую токсичность с очень благоприятными клиническими исходами [13, 14]. В недавно опубликованном исследовании II фазы, включавшем 406 женщин с HER2+ РМЖ 1-й стадии, у 90% 3-летняя безрецидивная выживаемость достигла 98,7% у получавших еженедельный паклитаксел (12 циклов) в комбинации с трастузумабом [13].

Сообщается о низкой частоте (0,5%) симптоматической сердечной недостаточности и бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка (3,2%). Подобно этому, в открытом нерандомизированном исследовании II фазы доцетаксела и циклофосфида (4 цикла) вместе с

трастузумабом 2-летняя безрецидивная выживаемость достигла 97,8% [5].

В более распространенных случаях (при 2–3 стадиях) решение об адъювантном лечении должно основываться на режимах, изученных в фундаментальных клинических испытаниях, подавляющее большинство которых включали антрациклины (4 цикла) с последующим использованием таксанов (4 цикла) в комбинации с трастузумабом. Из этих исследований исключается испытание BCIRG 006, включавшее использование 6 циклов доцетаксела, карбоплатина и трастузумаба [10].

Представляется практичным и потенциально более эффективным назначать трастузумаб одновременно с таксанами. В исследовании NCCTG №9831 в одной ветви назначался еженедельный паклитаксел одновременно с трастузумабом (ветвь C), в то время как в другой ветви (B) трастузумаб назначался последовательно [15]. Хотя была выявлена некоторая тенденция увеличения безрецидивной выживаемости в пользу одновременного использования препаратов (84,42% против 80,12%), не было достигнуто статистически значимого отличия (arm C/arm B, HR 0,77). Однако не было отличий и в токсичности между этими ветвями терапии, что также свидетельствует в пользу общего преимущества применения трастузумаба одновременно с таксанами.

Продолжительность адъювантного лечения трастузумабом

В настоящее время адъювантное лечение трастузумабом в течение 1 года является стандартом. В проекте HERA 2-летнее лечение трастузумабом не привело к дополнительной пользе по сравнению с одногодичным лечением трастузумабом, но увеличило частоту вторичных кардиальных событий [2, 3]. Исследование PHARE сравнило 6-месячное лечение трастузумабом с 12-месячным после по крайней мере 4-х циклов адъювантной химиотерапии [16]. Всего 3384 пациента были рандомизированы на различную длительность лечения со средним периодом наблюдения 42,5 мес. Двухлетняя безрецидивная выживаемость равнялась 93,8% в группе 12-месячного лечения и 91,1% – в группе 6-месячного лечения ($p = 0,29$). Испытание не соответствовало заявленным критериям «noninferiority» (не ниже по

эффективности), подтверждая тем самым 12-месячный стандарт адьювантного лечения трастузумабом. При этом ожидаются результаты других клинических испытаний, сравнивающих 6- и 12-месячную терапию трастузумабом (Persephone, NCT 0061). Финское исследование FinHER III фазы включало сначала 1010 женщин, из которых у 232 оказался HER2 амплифицированный РМЖ [17]). В HER2-позитивной когорте пациенты рандомизировались на получение в течение 9 нед. трастузумаба еженедельно 2 мг/кг с одновременной химиотерапией доцетакселом или винорельбином (3 цикла). Трехлетняя безрецидивная выживаемость оказалась значимо выше у получающих трастузумаб (HR, 0,42; $p = 0,01$) в сравнении с когортой без трастузумаба. Однако учитывая, что это небольшое исследование в сравнении с основополагающими испытаниями адьювантного применения трастузумаба, а также принимая во внимание, что эти режимы адьювантной химиотерапии были нестандартными (включая более низкие дозы в схеме FEC), следует оценить результаты конфирматорных (подтверждающих) исследований III фазы – SOLD и Short – HER, прежде чем считать стандартом 9-недельное лечение трастузумабом.

Основные рандомизированные испытания неоадьювантной HER2-таргетной терапии

В последнее время нарастает применение предоперационной химиотерапии в комбинации с анти-HER2 таргетной терапией при первично-операбельном HER2+ заболевании как в исследовательских целях, так и в клинической практике. В последние несколько лет исследуется двойная анти-HER2 блокада с помощью антител с целью улучшения выживаемости, оценивается роль малых молекул в ингибции семейства рецепторов HER в комбинации или последовательно с трастузумабом. Оцениваются взаимоотношения между патоморфологическим полным регрессом опухоли (pCR) и долгосрочными клиническими исходами, т. е. отдаленными результатами лечения. Предпринимаются попытки обнаружить новые предиктивные биомаркеры с целью идентифицировать когорты пациентов, которые нуждаются в различных видах анти-HER2 терапии.

На сегодняшний день стандартное клиническое использование неоадьювантной химиотерапии касается двух популяций пациентов: с местно-распространенным РМЖ (МРРМЖ) и первично-операбельным РМЖ (ПОРМЖ). Основная цель использования неоадьювантной химиотерапии при МРРМЖ – превратить изначально неоперабельное заболевание в операбельное. В то время как при ПОРМЖ стандартное клиническое использование неоадьювантной химиотерапии заключается в потенциальном снижении стадии опухоли (downstage a tumor) для конверсии кандидатов на мастэктомию в кандидаты на органосохраняющее лечение. Индивидуальные клинические испытания и Оксфордский обзор EBCTCG неоадьювантных испытаний продемонстрировали, что стандартные химиотерапевтические режимы (антрациклины ± таксаны), применяемые как пред-, так и послеоперационно (адьювантно), приводят к схожим отдаленным результатам [18]. Эти же закономерности относятся и к HER2-позитивным опухолям. Дополнительные преимущества неоадьювантного лечения включают:

- 1)** возможность изучения новых агентов с использованием суррогатных конечных точек исхода заболевания;
- 2)** возможность получить ткань опухоли для фармакодинамических оценок;
- 3)** лучшее понимание биологии заболевания и открытие предиктивных биомаркеров;
- 4)** мониторинг ответа на лечение (которое невозможно при адьювантном лечении).

Первое рандомизированное клиническое испытание, исследующее эффективность неоадьювантного трастузумаба при МОРМЖ, выполнено в рамках проекта NOAH [19]. В исследовании NOAH рандомизировали 228 пациентов с HER2+ заболеванием на получение неоадьювантной химиотерапии, включавшей доксорубицин, паклитаксел, циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил (10 циклов) с одновременным лечением трастузумабом (или без него) на протяжении всей химиотерапии и далее до 12 мес. лечения. Это самое крупное рандомизированное клиническое испытание местно-распространенных и воспалительных форм РМЖ. Получавшая трастузумаб

когорта продемонстрировала более высокую частоту полных патоморфологических регрессов опухоли в молочной железе и подмышечных лимфоузлах (ЛУ) (38% против 19%, $p = 0,001$), о чем свидетельствовало улучшение 3-летней выживаемости без событий (event-free survival – EFS, 71% против 56%). Особенно важно то, что было продемонстрировано не только удвоение частоты pCR, но и улучшение бессобытийной выживаемости (HR 0,59), соответствующее по размаху адьювантным испытаниям трастузумаба. Несмотря на то, что специфический режим химиотерапии, использованный в проекте NOAH, не является общепринятым, основная концепция применения неоадьювантного трастузумаба одновременно с химиотерапией сейчас подтверждена и в других испытаниях.

Неоадьювантные испытания, включающие лапатиниб

Лапатиниб представляет собой малую молекулу ингибитора тирозинкиназы (TK I) рецепторов HER1 и HER2. Несмотря на отсутствие прямых сравнений лапатиниба с трастузумабом при метастатическом РМЖ, были инициированы несколько рандомизированных клинических испытаний. Эти испытания включали как первично-операбельные, так и местно-распространенные HER2-позитивные РМЖ. В неоадьювантном исследовании Gepar Quinto сравнивали трастузумаб (6 мг/кг каждые 3 нед. с одновременной химиотерапией) с лапатинибом (1250 мг/день на протяжении 12 нед.), добавленными к химиотерапии (4 цикла эпирубина 90 мг/м² плюс циклофосфамид 600 мг/м² с последующим применением доцетаксела (100 мг/м²) у 615 пациентов с HER2-позитивным заболеванием [20]. Частота полного патоморфологического регресса опухоли в молочной железе и подмышечных ЛУ (pCR) была значимо выше у получавших трастузумаб (30,3% против 22,7%; $p = 0,4$). Более того, в этом исследовании редукция дозы потребовалась приблизительно у 1/3 пациентов, получавших лапатиниб (до дозы 1000 мг/м²).

Небольшое исследование CHER-LOB включало в качестве базисной неоадьювантной химиотерапии еженедельный паклитаксел (80 мг/м²) в течение 12 нед. с последующей терапией по схеме FEC

(500/75/500 мг/м²) в комбинации или с еженедельным трастузумабом (2 мг/кг), или с лапатинибом (1 250 мг) [21]. В этом испытании также оценена эффективность дуплета «трастузумаб – лапатиниб» с скорректированной дозой лапатиниба (750 мг/день). Двойная таргетная блокада HER2 существенно улучшила частоту pCR по сравнению с одним трастузумабом или одним лапатинибом. Частота полного патоморфологического регресса достигнута в 46%, 25% и 26,3% случаев соответственно. Как видно из анализа Gepar Quinto, желудочно-кишечная токсичность у принимавших лапатиниб была частым побочным явлением. Более чем у 50% пациентов, получавших лапатиниб, наблюдалась диарея 1-й и более высоких степеней даже после изменения протокола и сокращения дозы с 1500 мг/день до 1250 мг/день в группе одного лапатиниба и с 1000 мг/день до 750 мг/день в «дуплете».

Испытание NeoALTO, включавшее три ветви, ставило цель сравнить эффективность единичной и двойной блокады HER2, используя трастузумаб 2 мг/кг еженедельно, лапатиниб (1500 мг ежедневно) или комбинацию трастузумаба в стандартной дозе и лапатиниба 1000 мг/день ежедневно) вместе с еженедельным паклитакселом (80 мг/м²) [22]. Это испытание предполагало 6-недельный период одной таргетной терапии до подключения химиотерапии паклитакселом (на 12 нед.). Двойная таргетная блокада HER2 привела к полному патоморфологическому регрессу, включая первичную опухоль и регионарные ЛУ (tpCR) у 46,8% пациентов в сравнении с 27,6% в ветви одного трастузумаба ($p = 0,0007$). Не отмечено статистически значимых отличий между лечением одним трастузумабом и одним лапатинибом (27,6% против 20%; $p = 0,13$).

В четвертом неоадьювантном испытании NSABP B-41 рандомизированно отобраны 529 пациентов с HER2-позитивным заболеванием получали доксорубин (60 мг/м²) и циклофосфамид (600 мг/м²) каждые 3 нед. (4 цикла) с последующим еженедельным паклитакселом (80 мг/м²) на протяжении 12 нед. вместе с трастузумабом (нагрузочная доза – 4 мг/кг, с последующей 2 мг/кг еженедельно), или вместе с лапатинибом 1250 мг ежедневно, или вместе с еженедельным трастузумабом и лапатинибом (750 мг/день) [23]. Полный патоморфологический регресс был достигнут у 62% пациентов, получавших

комбинированную таргетную терапию, в сравнении с 52,5% пациентов, получавших один трастузумаб ($p = 0,095$). Не отмечено значимых отличий монотерапии трастузумабом и лапатинибом (52,5% против 53,2%; $p = 0,990$).

В неoadъювантном испытании III фазы Cancer and Leukemia Group B40601 (оно было представлено на ASCO-2013 [24]) оценивали еженедельный прием паклитаксела и трастузумаба с лапатинибом или без него при HER2-позитивном РМЖ. В это испытание рандомизированно отобрали 305 пациентов, 2/3 которых имели 2-ю стадию заболевания. Полный патоморфологический регресс в молочной железе достигнут у 51% пациентов (от 42% до 60%) в группе комбинированного лечения, у 40% пациентов (от 32% до 49%) в группе, получавшей паклитаксел и трастузумаб, и у 32% пациентов (от 22% до 44%) в группе, получавшей паклитаксел и лапатиниб. Комбинированное лечение по эффективности статистически значимо не отличалось от стандартного – ветви «трастузумаб плюс паклитаксел» ($p = 0,11$).

Клинические испытания неoadъювантной терапии, основанной на пертузумабе

Пертузумаб – гуманизированное моноклональное антитело, ингибирующее димеризацию HER2 с другими рецепторами семейства HER. Препарат был оценен в 2 рандомизированных исследованиях II фазы. В испытании Neo-Sphere 417 женщин с HER2-позитивным местно-распространенным и первично-оперативным РМЖ были рандомизированы отобраны в 4 лечебные группы или на получение 4 циклов неoadъювантной терапии трастузумабом (нагрузочная доза – 8 мг/кг с последующей 6 мг/кг каждые 3 нед.), доцетакселом (75 мг/кг с эскалацией до 100 мг/кг при хорошей переносимости) и пертузумабом (нагрузочная доза – 840 мг с последующей 420 мг каждые 3 нед.) (1-я группа), или на получение трастузумаба и доцетаксела (2-я группа), или на получение комбинации пертузумаба и трастузумаба без химиотерапии (3-я группа), или на получение пертузумаба и доцетаксела (4-я группа) [25].

Комбинация двойной таргетной блокады HER2 и доцетаксела индуцировала полный

патоморфологический регресс в молочной железе в 45,8% случаев в сравнении с 29% в группе пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел ($p = 0,0141$). После хирургического этапа все пациенты получили 3 цикла FEC и продолжающуюся до года терапию трастузумабом. Полный патоморфологический регресс был достигнут у 24% пациентов, получавших пертузумаб и доцетаксел, и у 16,8% пациентов, леченных с помощью двойной таргетной блокады без неoadъювантной химиотерапии (3-я группа). Отмечено значимое улучшение показателей бессобытийной (EFS) и общей (OS) выживаемости в группе получавших двойную таргетную блокаду HER2 плюс доцетаксел (1-я группа) по сравнению с остальными лечебными группами. Метод неoadъювантной системной терапии HER2-экспрессирующего РМЖ с использованием химиопрепаратов таксанового ряда в комбинации с двойной анти-HER2 блокадой российским комбинированным препаратом «пертузумаб + трастузумаб» заключается в проведении 4-х курсов монокимиотерапии препаратом доцетаксел в комбинации с двойной таргетной анти-HER2-терапией препаратом «пертузумаб + трастузумаб» 1 раз в 21 день. Метод основан на клинических данных, свидетельствующих о возможности увеличения эффективности неoadъювантной системной терапии HER2-экспрессирующего МРМЖ. Трастузумаб и пертузумаб обладают комплементарными механизмами действия. В то время как трастузумаб блокирует отделение HER2 и лиганд-независимую передачу сигнала, основной эффект пертузумаба обусловлен подавлением лиганд-зависимой передачи сигнала, в частности между HER2 и HER3. Этот сигнальный путь играет важную роль в процессах активации пролиферации и выживания клеток. Оба антитела являются индукторами антителоопосредованной клеточной цитотоксичности. Указанный выше комбинированный лекарственный препарат «пертузумаб + трастузумаб» (набор) выпускается в России под торговым названием Бейодайм®. Таким образом, сочетанное применение химиотерапии и двух таргетных антител может оказаться более эффективным, чем применение цитотоксической терапии и одного из таргетных препаратов. Испытание II фазы TRYPHENA главной целью ставило оценку кардиобезопасности неoadъювантной

таргетной терапии трастузумабом и пертузумабом. Все 225 участников исследования получали двойную таргетную блокаду HER2 трастузумабом и пертузумабом. Три исследовательские ветви в соответствии с рандомизацией включали следующие варианты неоадьювантной терапии: 1) 500 мг/м² 5-фторурацила, 100 мг эпирубицина и 500 мг/м² циклофосфида (FEC100) x 3 цикла с последующим доцетакселом (75 мг/м²) одновременно с трастузумабом и пертузумабом; 2) 3 цикла FEC с последующим доцетакселом одновременно с трастузумабом и пертузумабом; 3) 6 циклов доцетаксела, карбоплатина, трастузумаба и пертузумаба. В этом испытании достижение pCR (в молочной железе) являлось вторичной целью. Полный патоморфологический регресс наблюдался у 57,3–66,2% пациентов, т. е. в тех же пределах, что и в остальных испытаниях. В сентябре 2013 г. FDA утвердила применение пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в качестве режима неоадьювантного лечения пациентов с HER2 позитивным местно-распространенным и воспалительным РМЖ, а также неоадьювантного лечения более ранних стадий (размер опухоли >2 см или с метастатическими ЛУ) [26]. Разрешение использовать эту схему в клинике и включение ее в схему стандартного лечения NCCN открыли путь и эффективному предотвращению рецидивов заболевания у пациентов высокого риска [4]. В то же время ожидаются результаты адьювантного испытания такой же схемы в исследовании APHINITY. Представляется особенно привлекательной ускоренная разработка новых лекарственных средств для намного более массовой когорты пациентов с ранними стадиями заболевания.

Область остающихся противоречий

Несмотря на проведенные испытания и совпадение их основных результатов, остается ряд вопросов, касающихся оптимизированного применения анти-HER2 таргетной терапии ранних стадий заболевания. Ожидается, что двойная адьювантная анти-HER2 ингибция с помощью трастузумаба и пертузумаба приведет к клинически значимому улучшению исходов заболевания ранних стадий. Результаты такого лечения метастатического РМЖ и неоадьювантные испытания (особенно

NEO-SPHERE) предсказывают, что крупное адьювантное испытание APHINITY (NCT01358877) также будет значимым.

Роль в HER 2-таргетной терапии ингибиторов тирозинкиназы

Существует возможность HER2-таргетной ингибции тирозинкиназы с помощью так называемых малых молекул. Она может быть обратимой и необратимой. К примеру, лапатиниб обратимо блокирует HER1 и HER2, а нератиниб необратимо блокирует HER1, HER2, HER3 и HER4. Упомянутые выше неоадьювантные испытания лапатиниба не продемонстрировали более высокую эффективность препарата по сравнению с таковой стандартного трастузумаба. Комбинация лапатиниба и трастузумаба увеличивает частоту полных регрессов (pCR), хотя и приходится снижать дозу лапатиниба из-за желудочно-кишечной токсичности. Недавно стали известны 3,8-летние отдаленные результаты NeoALTO. Хотя наблюдались некоторые тенденции в пользу комбинированной терапии (L+H), значимых отличий бессобытийной выживаемости (EFS) между комбинированной ветвью и трастузумабом не выявлено (HR=0,78; p = 0,33) [27].

В испытании ALTO рандомизирован по виду лечения 8381 пациент, 40% из которых имели негативные ЛУ (с N0) и 57% – ER+ опухоли [28]. Рандомизация ALTO предусматривала 4 ветви таргетной терапии: 1) трастузумаб (T) 12 мес.; 2) лапатиниб (L) 12 мес.; 3) трастузумаб 12 мес. с последующим приемом лапатиниба 34 нед. (T→L); 4) комбинация трастузумаба и лапатиниба в течение 12 мес. (TL). Хотя первичный анализ исследования предполагался после наступления 850 событий (рецидив заболевания, смерть), фактический анализ проведен после наступления 555 событий при среднем периоде наблюдения 4,5 года. После этого промежуточного анализа было принято решение о переводе (crossed-over) пациентов из группы лапатиниба из-за малой эффективности в группу получающих трастузумаб 12 мес. Ко времени первой публикации на ASCO-2014 4-летняя безрецидивная выживаемость равнялась 86% (для группы T), 87% (для группы T→L), 88% (для группы TL). Пропорциональный риск (HR) при сравнении TL и T равнялся 0,84 (p = 0,048), исследователи сочли его незначимым,

т. к. испытание было рассчитано на значение $p \leq 0,025$. Назначение последовательной анти-HER2 терапии (T→L) имело некоторое преимущество, судя по показателям безрецидивной выживаемости (T vs T→L) (83% vs 86%), а комбинированное таргетное лечение (T vs TL) не имело никаких преимуществ (90% vs 90%). Из-за частых осложнений только 60–78% пациентов получили лапатиниб в дозах, составляющих 85% от планируемой. Эти факторы могут повлиять на истинную эффективность двойной блокады в ветви TL.

Нератиниб был изучен в неоадьювантном лечении как часть программы I-SPY2, а также в плацебо-контролируемом испытании в популяции пациентов после 1 года стандартного адьювантного лечения трастузумабом. В испытании I-SPY2 нератиниб назначался в комбинации с еженедельным паклитакселом (80 мг/кг, 12 нед.) как при HER2-позитивных, так и при HER2 негативных опухолях [29]. Все пациенты далее получили последовательно доксорубин (60 мг/кг) и циклофосфамид (600 мг/г), 4 цикла без нератиниба и трастузумаба перед хирургическим вмешательством. В когорте с HER2-позитивными опухолями полный патоморфологический регресс достигнут в 39% случаев у получавших нератиниб плюс паклитаксел в сравнении с 23% случаев у получивших трастузумаб плюс паклитаксел. Величина (magnitude) улучшения pCR была схожей безотносительно гормонально-рецепторного статуса в HER2-позитивной когорте. Не выявлено отличий в pCR в HER2-негативной когорте. Высокая частота диареи 2–3 степени наблюдалась в когорте получавших нератиниб, что потребовало снижения дозы в 65% случаев против 15% в контроле.

Двойное слепое клиническое испытание ExteNET III фазы (нератиниб 240 мг ежедневно per os против плацебо) включало 2821 пациентку с HER2-позитивным ранним РМЖ после адьювантного лечения трастузумабом. Первичной целью исследования была безрецидивная выживаемость (DFS). Испытание продемонстрировало, что лечение нератинибом увеличило показатели безрецидивной выживаемости на 33% по сравнению с контролем [5]. Вторичной целью испытания было изучение безрецидивной выживаемости, включая случаи с протоковой карциномой in situ (DCIS). В этом случае

показатель DFS был на 37% лучше по сравнению с плацебо (HR = 0,63, $p = 0,0009$) [30]. Пока нет сообщений о токсичности лечения.

Продолжаются дебаты, касающиеся корреляции между pCR (патоморфологическим полным регрессом) и отдаленными исходами, такими как показатели безрецидивной выживаемости (DFS), бессобытийной выживаемости (EFS) и общей выживаемости (OS). Привлекательность раннего суррогатного маркера эффективности при ранней стадии заболевания заключалась бы в том, что это позволило бы использовать неоадьювантный «промежуток» для тестирования новых лекарственных препаратов в отношении эффективности и токсичности, что ускорило бы разработку и одобрение новых видов терапии ранних (операбельных) стадий РМЖ. Многочисленные исследования продемонстрировали прогностический эффект у пациентов, достигших патоморфологического полного регресса, особенно среди достигших его как в молочной железе, так и в ЛУ (tpCR). Совсем недавно объединенный анализ 12 крупных клинических испытаний, включавших 11 955 пациентов, подвергшихся предоперационной химиотерапии, с доступными данными о pCR и по крайней мере 3-летним периодом наблюдения для оценки EFS и OS был выполнен по заданию FDA группой CT Neo BC [31]. После анализа было сделано несколько важных выводов. Во-первых, определение полного патоморфологического регресса опухоли в молочной железе и ЛУ с наличием и без остаточной карциномы in situ (ypT0/is ypN0) наиболее точно ассоциируется с улучшением бессобытийной выживаемости [EFS] (HR 0,48) и общей выживаемости [OS] (HR 0,36). Достижение ypT0/is yp N0 должно считаться и использоваться в качестве первичной конечной точки (primary endpoint) в неоадьювантных испытаниях. Во-вторых, ассоциация между pCR и улучшением отдаленных результатов (исходов) была наиболее статистически значимой у пациентов с трижды негативным и HER2-позитивным / ER-негативным РМЖ. И, наконец, при этом анализе группы CT Neo BC отмечена слабая ассоциация между величиной (magnitude) достижения pCR и бессобытийной выживаемостью (EFS). Германская группа по РМЖ (German Breast Group) провела схожий анализ 7 своих испытаний, включавших

6366 пациенток [32]. Они были также включены в объединенный (pool) анализ группы CT Neo BC. Общее заключение немецкой группы было схожим с анализом FDA, но с некоторыми отличиями. Они выявили, что только отсутствие инвазивной карциномы и рака in situ (DCIS) в молочной железе и ЛУ (ypT0ypN0) является наиболее значимым дискриминантом (маркером) отдаленных исходов. Они также заключили, что pCR, возможно, не подходит в качестве суррогатной конечной точки для ER-позитивных / HER2-позитивных опухолей.

Заключение

Современный стандарт лечения HER2-позитивного раннего РМЖ (исключая pT1abN0M0) должен включать 12-месячное назначение адъювантного trastuzумаба, предпочтительно с одновременной химиотерапией, включающей таксаны. Следует продолжить усовершенствование неoadъювантной модели и как стандарта лечения с двойной таргетной блокадой HER2, и как важной стратегии тестирования новых терапевтических агентов и ускорения разработки лекарственных препаратов. Противоопухолевая активность российского комбинированного лекарственного препарата «пертузумаб + trastuzумаб» (Бейодайм) подтверждается регистрацией препарата для терапии РМЖ. Хотя результат предоперационных испытаний необязательно может предсказать исход заболевания в конфирматорных (подтверждающих) адъювантных испытаниях, отсутствие такого сигнала должно переориентировать дальнейшую разработку на более подходящее адъювантное испытание.

Литература

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М., СИМК, 2014. 352 с.
2. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 2013, 24: 2206-2223.
3. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al. 2 year versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2 positive breast cancer (HERA): an open

- label randomised controlled trial. *Lancet*, 2013, 382: 1021-1028.
4. Gradishar WJ, Anderson BO et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer Version 3. 2014. <http://nccn.org>. Accessed February 7, 2015.
5. Chia SK. Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for HER2 Positive Disease. *Clin. Oncol.*, 2015, 35: 41-48.
6. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353: 1673-1684.
7. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353: 1659-1672.
8. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER-2 positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365: 1273-1283.
9. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32: 3744-3752.
10. Slamon DJ, Eiermann W, Robert N et al. BCIRG 006 phase III trial comparing AC T with AC H and with TCH in the adjuvant treatment of HER2-amplified early breast cancer patients: third planned efficacy analysis. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 2009, San Antonio, TX.
11. Chia S, Norris B, Speers C et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 5697-5704.
12. Vas-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small node negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 2142-2150.
13. Tolane SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node negative HER2 positive breast cancer. *N Engl. J. Med.*, 2015, 13: 372-141.
14. Jones SE, Collea R, Paul D et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single group, open label, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 1121-1128.

- 15.** Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 4491-4497.
- 16.** Pivot X, Romeiu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER-2 positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 741-748.
- 17.** Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 54: 809-820.
- 18.** Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Pre-operative chemotherapy updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26: 778-785.
- 19.** Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, 2010, 375: 377-384.
- 20.** Untch M, Loibl S, Bischoff J et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 135-144.
- 21.** Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J. Clin. Oncol.*, 2012, 30: 1989-1995.
- 22.** Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 2012, 379: 633-640.
- 23.** Robidoux A, Tang G, Rastogi P et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer: NSABP protocol B-41: an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 1183-1192.
- 24.** Carey LA, Berry DA, Ollila D et al. Clinical and translational results of CALGB 40601: a neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(suppl, abstr 500).
- 25.** Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 25-32.
- 26.** U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Perjeta for neoadjuvant breast cancer treatment. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm370393.htm>. Accessed March 3, 2015.
- 27.** De Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2 positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open label, multicentre phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1137-1146.
- 28.** Piccart-Gebhart M, Holmes AP, Baselga J et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 02-06; NCCTG 063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T 224 L) or their combination (L + T) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). 50th ASCO Annual Meeting. June 2014. Chicago, IL.
- 29.** Park JW, Liu MC, Yee D et al. Neratinib plus standard neoadjuvant therapy for high risk breast cancer: efficacy results from the I-SPY 2 trial. 105th AACR Annual Meeting 2014. April 2014. San Diego, CA.
- 30.** Puma Biotechnology. Puma Biotechnology Announces Positive Top Line Results from Phase III PB272 Trial in Adjuvant Breast Cancer (ExteNET Trial). <http://www.pumabiotechnology.com/pr2014072202.html>. Accessed March 9, 2015.
- 31.** Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long term clinical benefit in breast cancer: the CTNEOBC pooled analysis. *Lancet*, 2014, 384: 164-172.
- 32.** Von Minchwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1796-1804.