

# Современные аспекты и некоторые дискуссионные вопросы применения трастузумаба

М.А.Фролова, М.Б.Стенина

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

## Резюме

Открытие в 80-х годах прошлого столетия рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (Her-2/neu, ErbB2) как терапевтической мишени открыло путь к созданию целой группы препаратов таргетного (целенаправленного) действия при РМЖ с гиперэкспрессией/амплификацией Her-2/neu. Одним из таких препаратов является трастузумаб – моноклональное антитело, связывающееся с экстрацеллюлярным доменом рецептора Her-2/neu. Трастузумаб уже широко используется в повседневной практике как при раннем, так и при метастатическом раке молочной железы. В настоящем обзоре наряду с современными аспектами применения трастузумаба рассмотрены некоторые нерешенные вопросы, в том числе касающиеся механизмов действия и резистентности.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, гиперэкспрессия/амплификация Her-2/neu, трастузумаб.

## The current aspects and some debatable issues of the use of trastuzumab

MAFrolova, MBStenina

Research Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Summary

The discovery of epidermal growth factor receptor-2 (Her-2/neu, ErbB2) as a therapeutic target in the 1980s has opened up the way to the design of a whole group of targeted (goal-oriented) drugs against breast cancer with Her-2/neu hyperexpression/amplification. One of these drugs is trastuzumab, a monoclonal antibody that binds to the extracellular domain of the Her-2/neu receptor. Trastuzumab has already been routine practice to treat both early and metastatic breast cancer. Along with the current aspects of the use of trastuzumab, this review considers some unsolved problems, including those relating to the mechanisms of its action and resistance.

**Key words:** breast cancer, Her-2/neu hyperexpression/amplification, trastuzumab.

## Сведения об авторах:

Фролова Мона Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (e-mail: drfrolova@yandex.ru)

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

В последние годы наблюдается значительный прогресс в лечении Her-2/neu положительного рака молочной железы (РМЖ). Главным образом это связано с внедрением в клиническую практику препаратов так называемого целенаправленного действия, и в первую очередь – трастузумаба. Известно, что гиперэкспрессия белка или амплификация гена Her-2/neu ассоциируется с агрессивным течением болезни, быстрыми темпами роста опухоли и в целом неблагоприятным прогнозом. Применение трастузумаба в сочетании с современными режимами химиотерапии и гормонотерапии позволяет положительно влиять на естественное течение процесса, значительно снижая риск рецидива при раннем РМЖ и существенно повышая непосредственные (частоту объективных эффектов) и отдаленные (время до прогрессирования и продолжительность жизни) результаты лечения при распространенной болезни. Однако, несмотря на более чем 10-летнюю историю применения трастузумаба, многие аспекты остаются дискуссионными.

**Определение статуса Her-2/neu.** Поскольку трастузумаб относится к категории таргетных препаратов и его эффект реализуется только в том случае, если в опухоли присутствует мишень Her-2/neu, необходимо корректное определение той категории больных, которым показано назначение трастузумаба, учитывая его высокую стоимость и риск токсических эффектов. В настоящее время существуют два общепризнанных способа определения статуса Her-2/neu, одобренные Американским управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами [1]. С помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода определяется наличие экспрессии протеина (рецептора) на поверхности мембраны клетки, при аномальном увеличении количества рецепторов, т.е. гиперэкспрессии протеина на мембране опухолевой клетки происходит окрашивание мембраны клеток. Разработана система оценки результатов ИГХ-исследования, кото-

рая включает 4 категории: 0, 1+, 2+ и 3+; результат считается позитивным, если имеется интенсивное (3+) равномерное окрашивание мембраны опухолевых клеток. Результат считается отрицательным при отсутствии (0) или слабом неполном (1+) окрашивании мембраны опухолевых клеток; если наблюдается умеренное окрашивание мембраны клеток (2+) – это расценивается как неопределенный результат и требует проведения исследования амплификации гена Her-2/neu на материале с тех же парафиновых блоков. В клинической практике к настоящему моменту наиболее часто используется флюоресцентная in situ гибридизация (FISH), которая идентифицирует амплификацию гена Her-2/neu, при этом определяется соотношение среднего количества копий гена Her-2/neu и среднего числа центромер хромосомы 17 (CEP17) в клетке. Американским обществом клинических онкологов и Американским колледжем патологов совместно со специалистами Американского управления по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами разработаны и внедрены рекомендации для определения Her-2/neu при раке молочной железы [1]. Согласно данным рекомендациям Her-2/neu-позитивными принято считать опухоли с 3+ окрашиванием более 30% опухолевых клеток и/или соотношением среднего количества копий гена Her-2/neu и среднего числа CEP17 >2.2., при наличии промежуточных неоднозначных результатов теста определения статуса Her-2/neu (при 10–30% окрашенных клеток необходимо проводить исследование FISH) [1]. Существующие разработанные и утвержденные рекомендации позволяют точно отобрать пациенток для таргетной терапии Her-2/neu-позитивного рака молочной железы и подобрать оптимальный алгоритм лечения.

**Механизмы действия трастузумаба.** До настоящего времени механизмы действия трастузумаба до конца не изучены. На основании данных доклинических и клинических исследований предложены некоторые возможные

механизмы. Например, предполагается, что трастузумаб, блокируя Her-2/neu-рецептор, препятствует передаче сигнала по PI3K/Akt и Raf/MAPK путям, что приводит к аресту клеточного цикла, блокированию репарации ДНК, поврежденной в результате воздействия химиотерапии, и индукции апоптоза. Кроме того, трастузумаб уменьшает протеолитический распад экстрацеллюлярного домена Her-2/neu-рецептора, предотвращая тем самым формирование высокоактивного «усеченного» (truncated) его остатка (p95). На основании изучения клеточных линий было высказано предположение о том, что трастузумаб может запустить механизмы антителозависимой цитотоксичности. Однако для определения значения иммунологических эффектов в ответе опухоли на терапию трастузумабом требуются соответствующие клинические исследования [5].

**Трастузумаб при метастатическом РМЖ.** Несмотря на то, что трастузумаб является сегодня обязательным компонентом лечения метастатического РМЖ, нерешенными остаются вопросы об оптимальной длительности его применения, а также необходимости продолжения терапии трастузумабом в комбинации с новым цитостатиком после прогрессирования на фоне терапии, уже включавшей этот трастузумаб. В отличие от цитостатиков, длительное (до прогрессирования) назначение которых обычно лимитируется токсичностью, трастузумаб характеризуется приемлемой переносимостью и может применяться длительное время. В настоящее время не существует четких клинических данных, позволяющих высказаться однозначно относительно оптимальной длительности назначения трастузумаба. Однако известно, что трастузумаб действует цитостатически, а не цитотоксически, и опухолевый рост быстро возобновляется после его отмены. В то же время повторное назначение препарата вновь вызывает супрессию опухолевого роста [6]. На основании имеющихся данных большинство экспертов склоняются в пользу длительного, до прогрессирования заболевания, применения трастузумаба [7].

К сожалению, несмотря на очевидную эффективность трастузумаба в соответствующей популяции больных, резистентность к нему остается важной терапевтической проблемой. Примерно 66–88% больных метастатическим РМЖ обладают так называемой *de-novo*-резистентностью, т.е. не отвечают на 1-ю линию лечения трастузумабом в монотерапии, а приобретенная резистентность после первичного ответа развивается у большинства больных [8]. Основными механизмами резистентности являются повышение активности альтернативных сигнальных путей, экспрессия «усеченной» (truncated) формы рецептора Her-2/neu (p95), в котором отсутствует внеклеточный домен – место связывания трастузумаба. Экспрессия мембрано-ассоциированного гликопротеина MUC4 может также маскировать мембранные белки и таким образом препятствовать связыванию трастузумаба с рецептором. Кроме того, потеря функции онкосупрессорного гена PTEN, обратного регулятора Akt, приводит к повышению активности Akt-ассоциированного пути и, как следствие, снижению чувствительности к трастузумабу [9]. Однако для подтверждения данной теории необходимо проведение крупномасштабных исследований.

Стандартом клинической практики является прекращение назначения цитостатиков, на фоне лечения которыми произошло прогрессирование болезни. Однако считается, что при прогрессировании на фоне терапии трастузумабом некоторые опухолевые клоны могут сохранять чувствительность к нему и продолжение введения препарата совместно с другим химиотерапевтическим агентом может быть эффективно. Как известно, трастузумаб обладает аддитивным, или синергичным с цитостатиками действием. Этот факт поддерживает теорию о том, что в резистентных к трастузумабу опухолях чувствительность может быть восстановлена при добавлении к трастузумабу другого цитостатического агента. В других исследованиях было показано, что скорость опухолевого роста даже в трастузумаб-резистентных клеточных линиях в 3 раза меньше при продолжении воздействия трастузумаба. При назначении трастузумаба совместно с таксанами в трасту-

зумаб-резистентных клеточных линиях противоопухолевая активность была выше, чем при назначении таксанов в монорежиме [7]. К сожалению, большинство клинических исследований, адресованных данному вопросу, носили ретроспективный характер. Однако все они продемонстрировали сравнительно высокую частоту общих ответов, которая сохранялась даже в 3-й линии терапии. Так, было показано, что частота общих ответов составила от 18 до 50% во 2-й линии и от 14 до 38% в 3-й линии, время до прогрессирования варьировало от 4 до 9 мес во 2-й линии и от 3,5 до 9 мес в 3-й линии. Схожие результаты были получены и в небольших проспективных наблюдательных исследованиях [10]. Единственным рандомизированным исследованием, изучавшим данный вопрос, является исследование GBC26, в котором больные после прогрессирования на 1-й линии терапии с трастузумабом рандомизировались в группу капецитабина в монорежиме или в группу капецитабина в комбинации с трастузумабом. В исследование в связи с медленным набором было включено в общей сложности 156 больных из запланированных 482. Практически по всем показателям (время до прогрессирования, частота общих ответов, контроль заболевания) результаты были лучше в группе получавших комбинацию трастузумаба с капецитабином. Так, медиана времени до прогрессирования составила 8,2 мес в комбинированной группе по сравнению с 5,6 мес в группе капецитабина ( $p=0,0338$ ) [11].

Таким образом, доклинические и клинические данные говорят о том, что трастузумаб для определенных категорий больных может быть полезен и после прогрессирования. Выделить эти подгруппы больных может помочь углубленное понимание механизмов резистентности к этому препарату. Сегодня в повседневной практике в случае прогрессирования на фоне режима, содержащего трастузумаб, допускается продолжение терапии этим препаратом в составе как минимум еще одной линии терапии (т.е. с заменой химиотерапевтического компонента комбинации).

Еще один спорный аспект применения трастузумаба касается гормонозависимого РМЖ. Известно, что около половины Her-2/neu-позитивных опухолей имеют также экспрессию рецепторов стероидных гормонов. Как известно, вследствие прямого взаимодействия сигнальных путей, опосредованных рецепторами EGF и ER, в целом эти опухоли отличаются низкой чувствительностью к гормонотерапии. Из исследования transATAC известно, что как тамоксифен, так и анастрозол менее эффективны при Her-2/neu-позитивных опухолях. Сходные результаты получены и в исследовании BIG 1–98. В этой связи закономерно возник вопрос о необходимости совместного применения гормонотерапии и таргетных препаратов. На клеточных линиях РМЖ, резистентных к летрозолу, трастузумаб продемонстрировал способность восстанавливать чувствительность клеток к гормональным воздействиям. Кроме того, другие ингибиторы ароматазы и тамоксифен, к которым летрозол-резистентные клетки также были нечувствительны, в комбинации с трастузумабом демонстрировали значительно лучший эффект, чем каждый препарат в отдельности [12].

Эти данные послужили поводом к инициации соответствующих клинических исследований. Наиболее значимым из них является исследование TANDEM, в котором сравнивалась эффективность комбинации трастузумаба и анастрозола с анастрозолом в монорежиме. Комбинация трастузумаба с ингибитором ароматазы продемонстрировала статистически значимое увеличение частоты объективных эффектов (20,3 и 6,8%;  $p=0,018$ ) в сравнении с монотерапией анастрозолом. Общая выживаемость существенно не различалась в сравниваемых группах; возможно, это было следствием того, что при прогрессировании на фоне монотерапии анастрозолом в дальнейшем больные могли получать трастузумаб [13]. Хотя в целом безрецидивный период в обеих группах был относительно коротким (4,8 мес в комбинированной группе и 2,4 мес в группе анастрозола) различия достигли статистической значимости ( $p=0,0016$ ), а полученные результаты в целом создают предпосылки для выделения определенной груп-

пы больных (отсутствие висцеральных метастазов, относительно медленное течение заболевания), у которых назначение химиотерапии может быть отсрочено.

Крайне интересным представляется первый опыт использования комбинации двух препаратов, направленных на блокирование семейства рецепторов эпидермального фактора роста – трастузумаба и лапатиниба; последний представляет собой низкомолекулярный ингибитор рецепторов ErbB1 и ErbB2. Считается, что при совместном применении эти препараты могут полностью блокировать ErbB2-сигнальный путь и обеспечить максимальный противоопухолевый эффект в сравнении с монотерапией каждым из них. В исследовании K.L.Blackwell и соавт. комбинация трастузумаба и лапатиниба позволила увеличить 6-месячную выживаемость без прогрессирования в сравнении с монотерапией трастузумабом (28 и 13%;  $p=0,03$ ) [14]. Несмотря на скромные результаты такого варианта лечения подобный подход создает прецедент полного отказа от крайне неспецифичной и высокотоксичной химиотерапии и требует дальнейшего изучения, возможно, с привлечением других таргетных препаратов.

Таким образом, при метастатическом РМЖ сегодня имеются несколько вариантов комбинаций трастузумаба с другими противоопухолевыми средствами. Дальнейшие исследования по определению категорий больных, максимально выигрывающих от назначения того или иного варианта лечения, позволят оптимизировать терапию трастузумабом с точки зрения эффективности и возможных побочных реакций.

**Трастузумаб при раннем РМЖ.** При добавлении трастузумаба к адьювантной химиотерапии у больных ранним Her-2/neu-позитивным раком риск рецидива и смерти снижается более чем на 30% [15]. Известны результаты 6 рандомизированных исследований по адьювантному применению трастузумаба, однако до сих пор не решены такие вопросы, как оптимальная длительность лечения трастузумабом с адьювантной целью, вариант применения (последовательное или одновременное назначение химиотерапии и трастузумаба), наилучший режим химиотерапии для комбинации с трастузумабом. В большинстве исследований трастузумаб назначался в течение 1 года, однако это был исключительно эмпирический выбор. В исследовании HERA в одной из экспериментальных групп больные получали трастузумаб в течение 2 лет, однако отдаленные результаты такого варианта лечения пока не известны. В исследовании FinHER, наоборот, изучалась возможность более короткого, в течение 9 нед, назначения трастузумаба. Как и данные раннего промежуточного анализа, последние результаты этого исследования с медианой времени наблюдения 5 лет подтверждают выигрыш от добавления трастузумаба к химиотерапии доцетакселом и FEC (HR для выживаемости без отдаленных метастазов 0,32,  $p=0,029$ ) [16]. Однако адекватность короткого курса терапии трастузумабом требует подтверждения в исследованиях с большим числом пациентов. В настоящее время в некоторых Европейских странах проводятся исследования по изучению менее длительного (<1 года) назначения трастузумаба в адьювантном режиме (исследования Phare – во Франции, Sold – в Финляндии и других северо-европейских странах, Persephone – в Великобритании и Short-Her – в Италии).

Единственным исследованием, в котором напрямую сравнивались одновременное и последовательное применение трастузумаба с химиотерапией, является исследование N9831. Первый промежуточный анализ результатов этого исследования показал, что совместное назначение химиотерапии и трастузумаба по сравнению с последовательным снижает относительный риск рецидива и смерти на 25 и 21% соответственно, что диктовало необходимость дальнейшего изучения данного вопроса [17]. E.Petrelli и соавт. провели метаанализ последовательного и совместного назначения трастузумаба и химиотерапии по результатам 6 рандомизированных исследований. Оказалось, что в «совместной» группе относительный риск рецидива снижался на 38% ( $p<0,0001$ ), а также отмечалось статистически значимое увеличение общей выживаемости (HR 0,68,  $p<0,00001$ ). При последовательном примене-

нии химиотерапии и трастузумаба также отмечалось статистически значимое снижение риска рецидива (на 26%,  $p<0,00001$ ), однако это не транслировалось в увеличение общей выживаемости (HR 0,87,  $p=0,09$ ) [18]. Таким образом, эти данные, хотя и косвенно, позволяют высказаться в пользу одновременного назначения трастузумаба и химиотерапии.

Говоря о тактике назначения трастузумаба, нельзя не остановиться на проблеме кардиотоксичности, ведь риск развития именно этого осложнения лимитирует совместное назначение трастузумаба и химиотерапии, особенно антрациклинсодержащих режимов. Несмотря на тщательный отбор больных с точки зрения функции сердца и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, практически во всех исследованиях отмечались бессимптомные и клинически значимые кардиологические нарушения. Так, при последовательном назначении трастузумаба и химиотерапии частота застойной сердечной недостаточности составила 1,5–2,5%, а при совместном – 0,4–3,65%. С учетом относительно короткого периода наблюдения пока не совсем ясно влияние бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка на долгосрочный прогноз, в том числе развитие в дальнейшем клинически значимых кардиологических проблем.

Другой не менее важный вопрос касается выбора оптимального режима химиотерапии, который в сочетании с трастузумабом даст максимальный клинический эффект без повышения риска серьезных побочных эффектов. В связи с известной кардиотоксичностью антрациклинов, усугубляющейся при их одновременном назначении с трастузумабом (в рутинной практике этого делать не рекомендуется!), особый интерес вызывает возможность применения безантрациклиновых режимов, особенно в свете имеющихся данных о большей эффективности трастузумаба при одновременном назначении с химиотерапией. Единственным исследованием, в котором в качестве дополнительного анализа было проведено прямое сравнение эффективности антрациклинового (АС-ТН: доцетаксел + циклофосфан → доцетаксел + трастузумаб) и безантрациклинового (ТСН: доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб) режимов в сочетании с трастузумабом, является исследование BCIRG-006. При медиане времени наблюдения 65 мес выигрыш в отношении безрецидивной и общей выживаемости был несколько выше в группе АС-ТН по сравнению с ТСН (HR 0,64 и 0,75 для безрецидивной и 0,63 и 0,77 для общей выживаемости соответственно) [19]. И хотя различия между двумя трастузумабсодержащими режимами (антрациклиновым и безантрациклиновым) не достигли статистической значимости, разница в снижении относительных рисков не позволяет пока высказаться однозначно в отношении равной эффективности данных комбинаций. Что касается кардиотоксичности, то симптоматическое снижение функции левого желудочка наблюдалось в 2,0% случаев при использовании антрациклинового режима АС-ТН и в 0,4% в группе ТСН ( $p<0,0001$ ). Таким образом, выигрыш в снижении риска кардиотоксичности при назначении безантрациклинового режима ТСН может нивелироваться несколько меньшей эффективностью. Интересным фактом, обнаруженным в этом исследовании при сравнении антрациклиновых режимов с безантрациклиновым, оказалось то, что максимальная польза при назначении антрациклинов отмечалась в подгруппе больных с коамплификацией TOPII. В других исследованиях, в которых имело место ограниченное применение таксанов (в исследовании HERA 94% больных получали антрациклины, но только 26% – антрациклины в комбинации с таксанами; в исследовании PACS-04 половина больных получала FEC и половина больных – доцетаксел + эпирубицин), не наблюдалось статистически значимого улучшения общей выживаемости (HERA), а в исследовании PACS-04 – как общей, так и безрецидивной выживаемости, несмотря на добавление к химиотерапии трастузумаба. Таким образом, создается впечатление о необходимости включения в режимы адьювантного лечения Her-2/neu-позитивных опухолей как антрациклинов, так и таксанов. В качестве альтернативы назначение безантрациклино-

вого режима ТСН может обсуждаться у больных с относительно низким риском рецидива (например, без поражения регионарных лимфатических узлов), а также при наличии факторов риска развития серьезных кардиологических осложнений.

**Трастузумаб при опухолях менее 1 см.** Больные с опухолями менее 1 см не включались в исследования по адьювантному применению трастузумаба, за исключением исследования BCIRG-006. Однако в последнее время приходит все большее понимание того, что биологические характеристики опухоли могут быть важнее, чем формальные показатели распространенности опухолевого процесса. В ретроспективном анализе было показано, что Her-2/neu позитивные опухоли T1a,v могут иметь более высокий риск рецидива, чем опухоли такого же размера, но без гиперэкспрессии Her-2/neu. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 93,7% при Her-2/neu-позитивных опухолях и 77,1% при опухолях без гиперэкспрессии Her-2/neu ( $p=0,001$ ) [20]. В целом было показано, что больные с Her-2/neu-положительными опухолями имели 5-кратное увеличение риска местного рецидива и почти 8-кратное увеличение риска появления отдаленных метастазов в течение 5 лет по сравнению с Her-2/neu-негативными рецептороположительными опухолями. Кроме того, были проведены 2 ретроспективных анализа, которые позволяют предположить, что трастузумаб увеличивает выживаемость больных с T1 Her-2/neu-позитивными опухолями, что несомненно требует подтверждения в больших проспективных исследованиях. Однако в рекомендациях NCCN уже сегодня указана необходимость назначения трастузумаба при опухолях >6 мм, особенно в сочетании с другими неблагоприятными характеристиками [21].

**Неoadьювантное применение трастузумаба.** Неoadьювантная химиотерапия является стандартом лечения местнораспространенного РМЖ, а в последнее время все шире используется и при первично-операбельных опухолях, так как позволяет увеличить частоту органосохраняющих операций и, что особенно важно, *in vivo* изучить чувствительность опухоли к проводимой терапии и определить подгруппы больных с различным прогнозом. Известно, что достижение полного лечебного патоморфоза позволяет значительно улучшить выживаемость больных, в то время как наличие после неoadьювантной терапии резидуальной опухоли говорит о неблагоприятном прогнозе. В нескольких исследованиях было показано, что добавление трастузумаба к антрациклин- и таксансодержащим режимам химиотерапии позволяет значительно повысить частоту полных патоморфологических регрессий. В качестве примера можно привести результаты исследования NOAH с участием в общей сложности 228 больных местнораспространенным Her-2/neu-положительным РМЖ. Добавление трастузумаба к индукционной химиотерапии ( $3 \times \text{AT} \rightarrow 4 \times \text{T} \rightarrow 3 \times \text{CMF}$ ) позволило значительно улучшить 3-летнюю бессобытийную выживаемость (71 и 56%; HR=0,59;  $p=0,013$ ). Добавление трастузумаба к индукционной химиотерапии позволило увеличить вдвое (с 19 до 38%;  $p=0,001$ ) число полных морфологических регрессий (в молочной железе и подмышечных лимфоузлах); в подгруппе больных Her-2/neu-отрицательным РМЖ этот показатель составил 16% [22]. Важно отметить, что введение трастузумаба может продолжаться в периоперационном периоде, а также во время адьювантной лучевой терапии.

Еще более интересным представляется сочетание нескольких анти-Her-2/neu-агентов. Целесообразность такого подхода, продемонстрированная при метастатической болезни, о чем упоминалось, подтверждается и первыми результатами исследования NeoALTTO: комбинация трастузумаба и лапатиниба в сочетании с паклитаксолом обеспечила достижение значительно большего числа полных морфологических регрессий (51,3%) по сравнению с режимами, в которых паклитаксел сочетался с каким-нибудь одним из анти-Her-2/neu-препаратов (24,7% для лапатиниба и 29,5% для трастузумаба) [23]. В исследовании NeoSphere в комбинации с трастузумабом изучался пертузумаб, моноклональное антитело, связывающееся с диме-

ризационным доменом Her-2/neu-рецептора. Результаты схожи с NeoALTTO: в комбинированной группе частота полных патоморфологических регрессий составила 46%, в группах с трастузумабом или пертузумабом – 29 и 24% соответственно. Интересно, что в этом исследовании была также группа больных, получавших трастузумаб в сочетании с пертузумабом без химиотерапии, частота полных регрессий при таком варианте лечения составила 17% [24]. Данные этих и последующих исследований, возможно, позволят выявить группы больных, которые будут выигрывать от назначения анти-Her-2/neu-препаратов в различных сочетаниях.

## Заключение

В недавнем прошлом гиперэкспрессия Her-2/neu при РМЖ ассоциировалась с крайне неблагоприятным прогнозом в связи с агрессивным течением и, как следствие, высоким риском рецидива и смерти. Однако, расшифровка молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза Her-2/neu-положительных опухолей, позволила разработать препараты так называемого целенаправленного действия, в частности трастузумаб, введение которого в клиническую практику дает сегодня возможность изменить фатальный характер этого грозного заболевания и повлиять на судьбу большого количества больных. Значение трастузумаба было наглядно показано в ретроспективном исследовании, проведенном S.S.Dawood и соавт., которые, проанализировав результаты лечения 2091 больной метастатическим РМЖ, показали, что терапия трастузумабом обеспечила снижение риска смерти среди больных Her-2/neu-положительным РМЖ на 44% ( $p<0,0001$ ) по сравнению с больными Her-2/neu-отрицательным РМЖ (!), т.е. добавление трастузумаба в схему лечения оказалось способным изменить естественное течение Her-2/neu-положительного РМЖ [25]. Необходимость дальнейшего углубленного изучения различных аспектов терапии трастузумабом, в том числе механизмов резистентности к этому препарату и путей их преодоления, не вызывает сомнения, поскольку может обеспечить дальнейший прогресс в лечении больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu.

## Литература

1. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology. College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118–45.
2. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H et al. Specificity of Hercept Test in determining HER-2/neu-status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1983–7.
3. Hammond EH, Wolff AC, Hayes DF. Clinical notice for american society of clinical oncology College of American Pathologists Guideline Recommendations on ER/PgR and HER-2-testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011.
4. Ross JB. Breast cancer biomarkers and HER-2-testing after 10 years of anti-HER-2-therapy. *Drug News Perspect* 2009; 22 (2): 93–106.
5. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER-2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (6): 977–84.
6. Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS et al. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2-receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998; 17: 2235–49.
7. Metro G, Mottolese M, Fabi A. HER-2-positive metastatic breast cancer: trastuzumab and beyond. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (15): 2583–601.
8. Amar S, Moreno-Aspitia A, Perez EA. Issues and controversies in the treatment of HER-2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109 (1): 1–7.
9. Dean-Colomb W, Esteva FJ. Her-2-positive breast cancer: herceptin and beyond. *Eur J Cancer* 2008; 44 (18): 2806–12.

10. Dent S, Verma Sb, Latreille J et al. The role of her-2-targeted therapies in women with her-2-overexpressing metastatic breast cancer. *Curr Oncol* 2009; 16 (4): 25–35.
11. Minckwitz G, 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.
12. Sabnis GJ, Brodie AM. Trastuzumab improves the responsiveness of letrozole refractory human breast cells to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl. 1): 26.
13. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TANDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (33): 5529–37.
14. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (7): 1124–30.
15. Callaban R, Hurvitz S. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: Current management of early, advanced and recurrent. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23 (1): 37–43.
16. Joensuu H, Bono P, Kataja V et al. Fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments for breast cancer: final results of the FinHER Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5685–92.
17. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER-2-positive adjuvant breast cancer trial. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2009. Abstr. 80.
18. Petrelli F, Barni S. Metaanalysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Med Oncol* 2011.
19. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her-2/neu-positive early breast cancer patients: BCIRG 006 Study. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2009. Abstr. 62.
20. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5700–6.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer 2010; <http://www.nccn.org>
22. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375 (9712): 349–50.
23. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al. First results of the NeoALTTO trial (BIG01-06/EGF106903): A phase III randomized open label neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab and their combination plus paclitaxel in women with HER-2-positive primary breast cancer. SABCS 2010. Abstr. 291.
24. Gianni L et al. Neoadjuvant Pertuzumab (P) and Trastuzumab (H): Antitumor and Safety Analysis of a Randomized Phase II Study (NeoSphere). *Cancer Res* 2010; 70 (Suppl. 24): 3–12.
25. Dawood SS, Kristine B, Hortobagay GN et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER-2-status and trastuzumab treatment: an institutional based review. *Proc ASCO* 2008; 26 (15). Abstr. 1018.

\* —————