

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ ДО 1 СМ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**П. Криворотко**<sup>1,2</sup>; кандидат медицинских наук,  
**В. Семиглазов**<sup>1</sup>, член-корреспондент РАМН, профессор,  
**В. Иванов**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, **А. Бессонов**<sup>1</sup>;  
**И. Никитина**<sup>1</sup>; **Г. Дашян**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Р. Палтуев**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Е. Жильцова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
<sup>1</sup>НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург,  
<sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия  
последипломного образования  
**E-mail:** dr.krivorotko@mail.ru

*В обзоре рассмотрены данные, касающиеся прогноза у больных с HER2-позитивными (HER2<sup>+</sup>) опухолями диаметром до 1 см, и изучены факторы, способные повлиять на индивидуализацию адъювантной таргетной терапии у данной категории пациенток.*

**Ключевые слова:** адъювантная терапия, РМЖ, гиперэкспрессия HER2, таргетная терапия.

Гиперэкспрессия HER2 определяется у 15–20% больных на ранней стадии рака молочной железы (РМЖ) [14]. На основании данных крупных клинических исследований [13, 20–22, 25–28], применение антитела, блокирующего рецептор HER2, – трастузумаба – в сочетании с химиотерапией (ХТ) все чаще упоминается как стандарт адъювантной терапии при HER2-позитивных (HER2<sup>+</sup>) опухолях диаметром более 1 см или с поражением лимфатических узлов. Однако в упомянутые исследования больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2 и опухолями диаметром менее 1 см, как правило, не включали.

При этом благодаря широкому внедрению маммографического скрининга в повседневной практике клинициста все чаще встречаются опухоли размером до 1 см без поражения лимфатических узлов. В таких условиях решение о применении таргетной терапии в адъювантных режимах основывается на непрямых доказательствах. В данном обзоре рассмотрены различные аспекты прогнозирования и возможные показания для подбора оптимального адъювантного лечения больных с HER2<sup>+</sup>-опухолями размером до 1 см без поражения лимфатических узлов.

### ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ HER2 У БОЛЬНЫХ РМЖ pT1pN0M0

Считается, что прогноз при опухолях диаметром до 1 см лучше, поэтому таким пациенткам адъювантную системную терапию часто не назначают. В табл. 1 представлены данные 7 исследований, посвященных прогностиче-

ской роли HER2 у пациенток с опухолями до 1 см, не получавших таргетную терапию [1, 4, 6, 9, 12, 23, 29].

М. Press и соавт. [23] обнаружили амплификацию HER2 с помощью FISH в 13–19% случаев диагностирования РМЖ в 3 исследовательских центрах. При определении группы риска в соответствии с такими известными прогностическими факторами, как возраст, стадия, статус рецепторов стероидных гормонов и гистологическая степень злокачественности, амплификация HER2 оказалась значимым и независимым прогностическим фактором с относительным риском (ОР) 3,1 (95% доверительный интервал – 95% ДИ – 1,3–7,5) в отношении 2-летней БРВ и 5,5 (95% ДИ – 2,2–13,8) – для риска смерти от заболевания.

У больных с опухолями диаметром менее 1 см амплификация HER2 была значимым и независимым прогностическим фактором при определении времени до прогрессирования и риска смерти от заболевания; ОР – 4,6 (95% ДИ – 1,03–20,6) и 11,1 (95% ДИ – 1,01–122,8) соответственно [23].

В 2003 г. финская исследовательская группа сообщила о нескольких прогностических факторах при РМЖ стадии pT1pN0M0, диагностированных в 1991–1992 гг. [12]. Адъювантное системное лечение получали всего 5% пациенток. Из 1208 опухолей без поражения лимфатических узлов 852 (71%) были диаметром не более 20 мм. Распределение этих опухолей pT1pN0 в пределах стадии T было следующим: 49 (6%) – pT1a, 264 (31%) – pT1b и 539 (63%) – pT1c. Из pT1pN0-опухолей с известным HER2-статусом (569 случаев определено с помощью иммуногистохимического исследования (ИГХ) и 548 – FISH) 12% были HER2<sup>+</sup> независимо от метода определения. Девятилетняя выживаемость без прогрессирования оказалась значительно выше у пациенток с негативными опухолями (HER2<sup>-</sup>), чем с HER2<sup>+</sup> (89 против 73%; p=0,0003). Помимо статуса HER2, размер опухоли (в мм) и, вероятно, гистологическая степень злокачественности (G2 или 3 против G1) были значимыми прогностическими факторами. При РМЖ pT1a,bpN0 с низкой или умеренной дифференциацией опухоли 9-летняя ВВП была выше у пациенток с HER2<sup>-</sup>-опухолями, чем при HER2<sup>+</sup> (95 против 67% соответственно) [12].

В 2006 г. D. Black и соавт. [1] сообщили о степени риска возникновения рецидива в 164 случаях HER2<sup>+</sup> РМЖ диаметром до 5 см (в наибольшем измерении), включая 74 случая pT1a,b-опухолей и 60 – T1c. Из пациенток с T1a,b-опухолями 34% получали адъювантную ХТ и 54% – адъювантную гормонотерапию (ГТ). При 5-летнем периоде наблюдения БРВ составила 91% у пациенток с T1a,b; 90% – T1c и 80% – с T2. У пациенток с HER2<sup>+</sup> РМЖ в стадии T1a,b установлен умеренный риск рецидива, соответствующий значениям риска для T1c. Неизвестно, связано ли это с более частым применением адъювантной ХТ у пациенток с опухолями pT1c.

В крупном канадском исследовании изучены результаты лечения 2026 пациенток с опухолями T1-3 без поражения лимфатических узлов. У пациенток с гиперэкспрессией HER2 были более низкими 10-летняя БРВ, чем у больных с опухолями без поражения лимфатических узлов (66 против 76%; p=0,01), выживаемость без отдаленных метастазов (71 и 82%; p=0,004) и выживаемость по заболеванию (76 против 86%; p=0,001) [4]. Ни одна из обследованных пациенток не получала таргетную терапию. У больных в стадии pT1pN0 (n=1245) гиперэкспрессия HER2 не была ассоциирована со значительно более худ-

шими показателями БРВ и выживаемости без отдаленных метастазов. Лишь выживаемость по заболеванию у больных с гиперэкспрессией HER2 была значительно ниже, чем у больных с HER2-опухольями (81 против 90%;  $p=0,03$ ). Также статус HER2 не оказывал существенного влияния на результат лечения у больных с гормонально-чувствительными опухолями. Однако у пациенток с эстроген-рецепторнегативными (ЭР-) опухолями, HER2<sup>+</sup>-опухольями отмечались более низкая (на 10%) БРВ и выживаемость без отдаленных метастазов, чем при ЭР- и HER2-опухольях.

Мелкие опухоли T1a,bpN0 были выявлены у 326 больных, из них 268 (82%) в дальнейшем не получали адъювантной системной терапии. У 21 (6%) больной из 326 pT1a,b и у 16 (6%) из 268, не получавших адъювантное лечение, была определена гиперэкспрессия HER2. Отмечена тенденция к ухудшению результатов БРВ у пациенток с HER2<sup>+</sup>-опухольями, однако отличий в 10-летней специфической выживаемости по заболеванию не было. Результаты оказались одинаковыми и для получавших адъювантное лечение, и для не подвергшихся системной терапии пациенток. Среди больных РМЖ в стадии T1b, не получавших адъювантную системную терапию ( $n=225$ ), БРВ оказалась ниже при HER2<sup>+</sup>, чем при HER2-опухольях (68 против 82%;  $p=0,31$ ), хотя различия были не очень существенными. В связи с ограниченным числом наблюдений авторы заключают, что для подтверждения

прогностического значения статуса HER2 при опухолях pT1a,bpN0 необходимы более крупные исследования с изучением результатов по подгруппам в соответствии с гормональным статусом опухоли [4].

В исследовании MD Anderson Cancer Center изучены результаты лечения 965 больных с мелкими опухолями без поражения лимфатических узлов в период с 1990 по 2002 г., не получавших какого-либо адъювантного лечения [9]. У 98 (10%) пациенток были выявлены HER2<sup>+</sup>-опухольи, у 742 (77%) – гормонально-чувствительные и у 125 (13%) – трижды негативные опухоли. У 323 (33%) пациенток определена стадия pT1a, у 642 (67%) – стадия pT1b. Позитивный статус HER2 был ассоциирован с более молодым возрастом при опухолях pT1a, с высокой степенью гистологической злокачественности и негативным статусом рецепторов стероидных гормонов ( $p<0,001$ ). У 43 (44%) пациенток с HER2<sup>+</sup>-опухольями была стадия pT1a, а у 55 (56%) – стадия pT1b. У 60 пациенток положительный статус HER2 сочетался с положительным статусом рецепторов стероидных гормонов.

Гиперэкспрессия HER2 была ассоциирована со значительно более низкими показателями выживаемости без признаков заболевания (77 против 94%;  $p<0,0001$ ) и выживаемостью без отдаленных метастазов (86 против 97%;  $p<0,0001$ ) в течение 5 лет по сравнению с HER2-опухольями.

Таблица 1

**Прогностическая роль HER2 у больных с опухолями менее 1 см без поражения лимфатических узлов**

Исследование	Стадия РМЖ	Опухоли pT1a,b	Наличие HER2 <sup>+</sup>		Адъювантная терапия при pT1a,b	Критерий оценки	Результат при pT1a,b, %		HER2 <sup>+</sup> /HER2 <sup>-</sup>
			всего больных	с pT1a,b			HER2 <sup>-</sup>	HER2 <sup>+</sup>	
MDACC [9] (n=965)	pT1a,b pN0M0	965/100	98/10	98/10	ГТ – 526/55	5-летняя БРВ	94	77	2,68 ( $p=0,002$ )
EIO [6] (n=2130)	pT1a,b pN0M0	379	150/7	150/7	ГТ – 202/53 ХТ – 78/21 ГТ+ХТ – 22/6	5-летняя ВБП	99 <sup>a</sup> 92 <sup>b</sup>	92 <sup>a</sup> 91 <sup>b</sup>	2,4 ( $p=0,09$ ) <sup>b</sup>
British Columbia Cancer Agency [4] (n=2026)	pT1-3 N0M0	326/16	206/10	21/6	ГТ – 373/18 ХТ – 188/9 ГТ+ХТ – 45/2	10-летняя специфическая выживаемость при: pT1-3 pT1a-c pT1a, b	86 90 94	76 <sup>c</sup> 81 <sup>c</sup> 93	
Glasgow Royal Infirmary [29] (n=362)	pT1-2 N0M0 G1-2		22/6	n.a.	ГТ – 296/82 ХТ – 33/9	5-летняя специфическая выживаемость	96	68	5,65 ( $p<0,0001$ )
Finish Study Group [12] (n=852)	pT1 N0M0	313/37	65/12	0A	ГТ – 31/4 ХТ – 11/1	9-летняя безметастатическая выживаемость	89	73	2,56 ( $p=0,04$ )
Институт Dana Parber Cancer [1] (n=164)	pT1-2 N0M0 HER2 <sup>+</sup>	74/45	164/100	74/100	ГТ – 40/54 <sup>a</sup> ХТ – 25/34 <sup>a</sup>	5-летняя выживаемость без признаков заболевания	–	91	n.a. <sup>a</sup>
N'orris Comprehensive Cancer Center [23] (n=242)	pN0M0	55/23	46/19		Без лечения	2-летняя БРВ	94	83	3,1 ( $p<0,05$ )

**Примечание.** В числителе – число больных, в знаменателе – процент (здесь и в табл. 2); а – больные с положительными рецепторами эстрогенов; б – с отрицательными; в – HR для гиперэкспрессии HER2 составило 5,2 (95% ДИ – 1,0–25,7) у больных с гормон-рецепторположительными (ЭР+ и/или PR+ опухолями); г – статистически достоверная разница; д – у больных с опухолями <1 см; е – 5-летняя выживаемость без признаков заболевания составила 91% для больных с pT1a,b (малыми) опухолями, 90% – для больных с pT1c и 80% – с pT2; ГТ – гормонотерапия, ХТ – химиотерапия; БРВ – безрецидивная выживаемость; ВБП – время без прогрессирования; n.a. – not available; 0A – over all.



# HER2-положительный рак молочной железы? ГЕРЦЕПТИН.

Герцептин снижает  
риск смерти на 34%\*

\* Smith I. et al. Lancet 2007; 369:29-36. 2-year follow-up trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer: a randomized controlled trial.

## Показания

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых).

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии.

Распространенная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в комбинации с капецитабином или внутривенным введением 5-фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни.

## Противопоказания

Повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата.

С осторожностью применять при

Ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваниях легких или метастазах в легких, предшествующей терапии кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом.

## Побочное действие

Следующие неблагоприятные реакции, связанные с препаратом Герцептин®, возникли у 210% пациентов:

со стороны организма в целом: боли в животе, слабость, боли в грудной клетке, озноб, лихорадка, головные боли, боли;  
со стороны системы пищеварения: диарея, тошнота, рвота;  
со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия;  
со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.  
РУ ПНРО15932/01, ПНРО12036/01

**Герцептин®**  
трастузумаб  
Точность • Сила • Результат

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн – Ли Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: + 7 (495) 229-29-99  
Факс: + 7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru



Данный показатель был независимым от прочих прогностических факторов. При учете таких факторов, как гистологическая злокачественность, размер опухоли, статус рецепторов стероидных гормонов, у пациенток с HER2<sup>+</sup>-опухолью определялся значительно более высокий риск рецидива (HR – 2,68; 95% ДИ – 1,44–5,0; p=0,002) и появления отдаленных метастазов (соответственно 5,3; 95% ДИ – 2,23–12,62; p=0,0002), чем при HER2<sup>-</sup>-опухолях.

После разделения пациенток на группы в соответствии со статусом HER2 и гормональным статусом опухоли было установлено, что у больных с гиперэкспрессией HER2 риск рецидива заболевания повышен в 5,1 раза (95% ДИ – 2,56–10,14; p<0,0001), а при трижды негативных опухолях – в 3,9 раза (95% ДИ – 2,56–10,14; p<0,0001) по сравнению с таковым у больных, у которых определялся положительный статус рецепторов стероидных гормонов. Не найдено различий в БРВ у больных с HER2<sup>+</sup>- и гормон-рецепторнегативными опухолями и с HER2<sup>-</sup>- и гормон-рецепторположительными опухолями. Рецидив заболевания определен у 13 из 60 (21%) больных с HER2<sup>+</sup>-гормон-рецепторположительными РМЖ (у 7 больных, не получавших адъювантную ГХ, и у 6, получавших ее) и у 8 из 38 (21%) пациенток с HER2<sup>+</sup>-гормон-рецепторнегативным РМЖ.

Результаты исследования, проведенного в центре MD Anderson, получили подтверждение в институте Jules Bordet и GH Leoben, где у пациенток с HER2<sup>+</sup>- и HER2<sup>-</sup>-опухолью были установлены различия в 5-летней БРВ (87 против 97%) и выживаемости без отдаленных метастазов (92 против 97%) [9]. В ретроспективном анализе Glasgow Royal Infirmary из числа обследованных были выделены 362 больные РМЖ G1-2 без поражения лимфатических узлов и изучены результаты их лечения [29]. Гиперэкспрессия HER2 оказалась независимым прогностическим фактором худшего результата лечения.

В недавнем исследовании Европейского института онкологии были изучены результаты лечения 150 пациенток с мелкими HER2<sup>+</sup>-опухолью без поражения лимфатических узлов, отобранных из 2130 больных РМЖ в стадии pT1a,bpN0, которым в 1999–2006 гг. проведено хирургическое лечение [6]. Из 150 больных у 85 (57%) опухоль классифицировали как pT1a и у 65 (43%) – как T1b. Пациенток разделили по статусу рецепторов стероидных гормонов, возрасту и году хирургического лечения в соотношении 1:1 с группой с негативными рецепторами гормонов и в соотношении 1:2 – с группой с позитивными их рецепторами. Анализ сведенных пар был выполнен у 379 пациенток с РМЖ pT1a,bpN0. Выживаемость больных с HER2<sup>+</sup>-опухолью pT1a,bpN0 была одинаковой независимо от статуса рецепторов стероидных гормонов (p=0,93).

В данном исследовании пациентки не получали таргетной терапии в адъювантном режиме. У пациенток с гормон-рецепторнегативными опухолями ХТ чаще проводили при HER2<sup>-</sup>-опухолях, чем при HER2<sup>+</sup> (66 против 42%), а в подгруппе гормон-рецепторположительных большинство таких больных получали только ГТ (93 против 65%), при этом комбинированное лечение (ХТ+ГТ) чаще назначали при положительном статусе HER2 (24 против 1%). Таким образом, ГТ была назначена 89% больным HER2<sup>+</sup> РМЖ и 94% – при HER2<sup>-</sup> РМЖ [6].

В корейской группе, изучавшей факторы риска развития отдаленных метастазов у больных с мелкими инвазивными формами РМЖ [19], были выделены 370 пациенток с РМЖ

pT1a,bpN0 (из 4036 больных, находившихся на хирургическом лечении в 1994–2004 гг.). Средняя длительность наблюдения составила 61 мес. Сох-регрессионный анализ выделил позитивный статус HER2 (HR – 5,7; p=0,045) и трижды негативный статус опухоли в качестве независимого прогностического фактора выживаемости без отдаленных метастазов [19].

Обобщив данные, можно сказать, что 6–10% мелких опухолей без поражения лимфатических узлов позитивны по статусу HER2. Сегодня поступает все больше достоверных данных, полученных из ряда ретроспективных исследований, свидетельствующих о худшем клиническом результате у таких больных [3] с частотой рецидивирования до 30% после 5–10 лет (см. табл. 1). Однако результаты этих работ имеют некие ограничения в экстраполяции по ряду причин: все перечисленные выше исследования были ретроспективными, число пациенток с HER2<sup>+</sup>-опухолью, а также частота событий достаточно малы, использовались различные исходы, периоды наблюдения и пропорции больных, получавших адъювантную терапию. Тем не менее большинство исследователей сходятся в том, что HER2-статус является важным прогностическим фактором у пациенток с мелкими HER2<sup>+</sup>-опухолью. Принять решение помогает правильное определение HER2-статуса у конкретной пациентки. Клиницист должен быть абсолютно уверен в адекватности метода и правильности интерпретации данных патолого-анатомического исследования. Ключом к достижению этого являются использование международных стандартов и рекомендаций, а также внешней и внутренней программы контроля качества [31].

### АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ HER2<sup>+</sup>-ОПУХОЛЕЙ ДО 2 СМ

В 5 крупных клинических исследованиях с участием пациенток с HER2<sup>+</sup>-позитивными опухолями показано значительное снижение частоты рецидивирования (до 50%) при адъювантном применении трастузумаба в сравнении с одним наблюдением [13, 20–22, 25 – 28] (табл. 2). В эти исследования включали пациенток с поражением лимфатических узлов либо без их поражения, при опухоли диаметром более 1 см. Данных крупных исследований об эффективности адъювантного применения трастузумаба при мелких опухолях без поражения лимфатических узлов пока нет; результаты исследования FinHER вследствие небольшого числа больных (n=232), нестандартной ХТ и короткого периода назначения трастузумаба (9 нед) труднодоступны для интерпретации [13].

Существуют ли хотя бы непрямые доказательства эффективности адъювантного лечения мелких HER2<sup>+</sup>-опухолью? В исследованиях HERA и BCIRG 006 участвовало значительное число больных РМЖ без поражения лимфатических узлов pT1c; у этих пациенток из группы низкого риска при оценке выживаемости без признаков заболевания отмечен такой же позитивный эффект при проведении таргетной терапии и ХТ, что и в общей популяции обследованных [22, 26, 27, 30]. Эти данные говорят о том, что лечебный эффект при адъювантном применении трастузумаба и(или) ХТ при оценке по показателю относительного снижения риска оказывается независимым от размера опухоли и степени поражения лимфатических узлов.

Новые данные, подтверждающие адъювантное применение трастузумаба при мелких опухолях без поражения лимфатических узлов, получены в 2 ретроспективных ис-

следованиях. Во французском мультицентровом исследовании (2000–2008) из 75 больных с HER2<sup>+</sup> РМЖ pT1a,bN0 33 (44%) получали адъювантную ХТ, почти все – в сочетании с трастузумабом (n=31) [24]. При среднем периоде наблюдения 25 мес ни разу не отмечено рецидива у больных, получавших таргетную терапию адъювантно, в то время как у 3 пациенток из 44 в группе без трастузумаба и ХТ констатирован рецидив.

Другое одноцентровое исследование включало 495 женщин с HER2<sup>+</sup> РМЖ без поражения лимфатических узлов с максимальным размером первичной опухоли до 2 см, проходивших лечение в различные периоды и получавших или не получавших трастузумаб [17]. В 1-ю группу входили больные, выявленные с января 2002 г. по май 2004 г., не получавшие трастузумаб, во 2-ю – больные, выявленные с мая 2005 г. по декабрь 2008 г. и получавшие трастузумаб. При одинаковых возрасте больных в 2 группах, степени гистологической злокачественности опухоли и статусе рецепторов стероидных гормонов больные 2-й группы чаще получали ХТ (97 против 57%). Случаи рецидива заболевания значительно чаще наблюдались у больных, не получавших трастузумаб (региональные рецидивы – 10 против 0, отдаленные метастазы – 9 против 0, летальный исход – 6 против 1; p=0,007).

Оба исследования подтверждают значимую пользу назначения больным с мелкими опухолями HER2<sup>+</sup> РМЖ трастузумаба в адъювантном режиме. Ограничения по применению данных, полученных в этих исследованиях, обусловлены небольшим числом пациенток, низкой частотой событий и более частым применением ХТ в группе больных, получавших трастузумаб. Поскольку риск рецидива может быть значительным даже у больных с мелкими опухолями (до 30% в течение 10 лет) и при условии, что относительное снижение риска аналогично таковому при более крупных

опухолях, абсолютная польза представляется достаточно значимой, чтобы рекомендовать адъювантное применение трастузумаба при опухолях pT1a,bN0M0, даже если отсутствуют прямые доказательства.

В соответствии с существующими рекомендациями NCCN [18], Н. Burstein, Е. Winer [2] предлагают врачам рассмотреть возможность проведения адъювантной терапии с использованием трастузумаба при выявлении инвазивного HER2<sup>+</sup> РМЖ pT1a,bN0M0, особенно у больных с гормон-рецепторнегативными опухолями. Аналогичные рекомендации касательно pT1c получены от Arbeitsgemeinschaft Gynä kologische Onkologie (AGO) в последнем обновлении [7]. Мы частично разделяем это мнение, хотя размер опухоли, вероятно, не самый важный параметр, определяющий, кто должен получать системное лечение трастузумабом, а кто нет. К сожалению, система оценки риска для опухолей менее 1 см не имеет пока достаточно хорошего описания.

Е. Hanrahan и соавт. [10] из Центра наблюдения и эпидемиологии анализируют данные о 51 246 больных с впервые выявленным pT1a,bN0M0 РМЖ в период с 1988 по 2001 г. Авторы сравнивали частоту смерти больных от РМЖ и от других причин. Средний период наблюдения составил 64 мес, а средний возраст больных при постановке диагноза – 65 лет. Десятилетний риск смерти составил 24%, а риск смерти от заболевания – 4%. У больных с более мелкими опухолями отмечен чрезвычайно низкий риск смерти от заболевания – одинаковый при опухолях pT1a и pT1b.

В исследованиях центра MD Anderson [9] и Европейского института онкологии (ЕИО) [16] 44% пациенток (n=43) с pT1aN0M0 и 57% (n=85) с pT1a,bN0M0 были с HER2<sup>+</sup>-опухолями. В обеих группах исходы лечения оказались одинаковыми. Вообще во всех исследованиях, проведенных в центре MD Anderson (n=965),

Таблица 2

Данные 4 крупных исследований по эффективности адъювантного применения трастузумаба при HER2<sup>+</sup>-опухолях

Исследование	Стадия РМЖ	ЭР <sup>+</sup> и(или) PR <sup>+</sup>	Без поражения лимфатических узлов	Опухоли pT1	HR (95% ДИ)	
					выживаемость без признаков заболевания	общая выживаемость
HERA [22, 27, 30] (n=3387)	HER2 <sup>+</sup> N+ HER2 <sup>+</sup> N->pT1b	1536/45	1100/32	1347 (40)	Всего – 0,54 (0,43–0,67) N-негативные – 0,51 (0,30–0,87) pT1c – 0,59 (0,39–0,88)	0,76 (0,47–1,23)
FinHER [13] (n=1010; из них – 232 с HER2+)	N+ N- >pT1c PgR<10%	730/72	111/11	441/44	0,42 (0,21–0,83)	0,55 (0,27–1,11)
Intergroup N9831, NSABP-B31 [20, 25] (n=3969)	HER2 <sup>+</sup> N+ HER2 <sup>+</sup> N- >pT1c ER+	1748/52 <sup>a</sup>	813/6 <sup>a</sup>	1307/39 <sup>a</sup>	0,49 (0,41–0,58)	0,62 (0,49–0,81)
BCIRG 006 [26] (n=3222)	HER2 <sup>+</sup> N- >pT1b ER- HER2 <sup>+</sup> N+ HER2 <sup>+</sup> N-рисковые факторы	1740/54	934/29	1289/40	Всего – 0,49 (ACTH), 0,61 (TCH) <sup>g</sup> N-негативные – 0,32 (0,17–0,62) pT1c – 0,6 (0,4–1,0) <sup>g</sup>	0,63 (0,48–0,81) – для ACTH; 0,77 (0,60–0,99) – для TCH

**Примечание.** а – в соотношении с [25]; б – наличие хотя бы 1 из 4 факторов риска; в – сравнение по 2 группам: получавшие трастузумаб и без таргетной терапии; 95% ДИ не был предоставлен; г – по данным визуального обследования; показатель HR – для оценки дополнительной пользы от адъювантного трастузумаба по сравнению с группой без лечения.

5-летняя безрецидивная выживаемость была идентичной для больных с pT1a и pT1b как при HER2<sup>-</sup>, так и при HER2<sup>+</sup>-статусе (92% для обеих групп без адьювантной ХТ и трастузумаба) [9].

Аналогичные результаты опубликованы М. Colleoni и соавт. [5] в ходе ретроспективного анализа с аналогичной 4-летней выживаемостью без признаков заболевания при pT1a (76 больных – 97%) и при T1b (325 больных; 97,6%). Наиболее значимым прогностическим фактором в этой группе больных низкого риска оказался индекс пролиферативной активности (Ki67). Схожие данные получены финскими исследователями, анализировавшими данные о 852 больных РМЖ pT1 без поражения лимфатических узлов [12]. В этом исследовании 9-летняя выживаемость без признаков заболевания была значительно ниже у больных с высоким (>20%) значением Ki67 (79 против 90%).

Другим параметром, помогающим определить риск рецидива при мелких HER2<sup>+</sup>-опухолях, может быть экспрессия рецепторов стероидных гормонов. Однако в большинстве исследований статус рецепторов стероидных гормонов никак не влиял на риск рецидива при HER2<sup>+</sup>-опухолях [9, 12, 29]. Напротив, снижение показателей выживаемости без признаков заболевания в исследовании EIO отмечено в группе больных с ЭР<sup>+</sup>-опухолями (частота поражения 5,2 против 2,4 для всей популяции) [6]. Интересно, что высокая (++) Ki67 пролиферативная активность (65 против 17%) и III степень гистологической злокачественности (35 против 6%), но не инвазия сосудов значительно чаще были широко представлены в HER2<sup>+</sup> ЭР-позитивных опухолях, чем в HER2<sup>+</sup> ЭР-негативных. Данным EIO противоречат результаты исследования, проведенного в Британской Колумбии, показавшие исключительно негативное влияние гиперэкспрессии HER2 на прогноз у больных с ЭР-опухолями [4].

Приблизительно 6–10% мелких опухолей РМЖ без поражения лимфатических узлов являются HER2<sup>+</sup>. Сегодня достоверно установлены повышенный риск рецидива и пониженная выживаемость больных с такой формой и стадией (см. табл. 1). Однако нет данных, напрямую доказывающих необходимость применения трастузумаба в адьювантном режиме у данной категории больных. Анализ адьювантного применения трастузумаба показал, что у больных РМЖ pT1c без поражения лимфатических узлов эффект от применения трастузумаба в сочетании с ХТ такой же, как и у больных с опухолями более высокого риска. Более того, результаты 2 проспективных исследований позволяют предположить, что у больных с мелкими HER2<sup>+</sup>-опухолями может быть столь же полезным назначение содержащих трастузумаб схем лечения. Поскольку риск рецидива значителен даже при мелких опухолях без поражения лимфатических узлов и при том условии, что относительное снижение риска аналогично таковому при более крупных опухолях, абсолютная польза представляется достаточно значимой, чтобы рассматривать возможность проведения адьювантной системной терапии у таких больных. Однако по-прежнему неясно, как индивидуализировать адьювантное лечение и какой тип адьювантной терапии лучше всего подходит для различных подгрупп пациенток. В соответствии с рекомендациями NCCN и AGO целесообразно проводить адьювантную терапию при HER2<sup>+</sup> РМЖ pT1bN0M0 [7, 18]. Пока не удалось достаточно четко продемонстрировать разницу риска реци-

дива при pT1a и pT1b HER2<sup>+</sup>-опухолях. Имеющиеся данные скорее говорят о том, что пролиферативная активность и степень гистологической злокачественности (т.е. характеристика биологии опухоли, а не просто ее размер) являются более значимыми прогностическими факторами при оценке риска для мелких HER2<sup>+</sup>-опухолей. Данные характеристики наряду с размером опухоли следует рассматривать при решении вопроса о целесообразности проведения адьювантной терапии большим с HER2<sup>+</sup>-опухолями. Даже если размер опухоли не превышает 6 мм, при увеличении показателя Ki67 или высокой степени гистологической злокачественности (признак агрессивной формы заболевания) необходимо рассмотреть возможность адьювантной терапии с использованием трастузумаба.

Значение статуса рецепторов стероидных гормонов для определения показаний к таргетной терапии по-прежнему трактуется противоречиво. Он не может существенно влиять на принятие решения, поскольку в большинстве исследований никак не сказывался на риске рецидива при мелких HER2<sup>+</sup>-опухолях. Индивидуализация адьювантной терапии подразумевает оценку пользы и рисков от лечения, а также рисков рецидива заболевания и смерти от него. Чем менее надежными данными располагает врач, тем сложнее выбор индивидуального лечения.

Не решен и вопрос о схеме адьювантной терапии при мелких HER2<sup>+</sup>-опухолях. Краткосрочное лечение с применением ХТ и трастузумаба оказалось, по данным исследования FinHER, эффективным для снижения риска рецидива при HER2<sup>+</sup>-опухолях. Возможно, менее интенсивные режимы лечения, обладающие меньшей токсичностью (и особенно меньшей кардиотоксичностью) и хорошей переносимостью, могут оказаться адекватными для применения у пациенток с мелкими HER2<sup>+</sup>-опухолями без поражения лимфатических узлов.

Мнения о целесообразности добавления трастузумаба к адьювантной ГТ столь же противоречивы, как и о добавлении ХТ к ГТ и трастузумабу. Данные из исследований больных с метастатическим РМЖ говорят, что комбинация ГТ и таргетной терапии более эффективна, чем одна лишь ГТ [1, 14, 15]. И хотя данных об адьювантном применении таких режимов недостаточно, многие участники консенсуса 2009 г. посчитали сочетание ГТ и таргетной терапии разумным вариантом лечения пациенток с гормон-рецепторпозитивными опухолями без поражения лимфатических узлов [8]. Несмотря на то что доля HER2<sup>+</sup>-опухолей среди мелких опухолей мала, рост частоты их выявления на ранней стадии вследствие повсеместного внедрения скрининга заставляет рассматривать эту проблему всерьез. Проспективные исследования с оценкой биомаркеров или генетическим профилированием помогут лучше определить пациенток с повышенным риском рецидива и с наибольшей пользой от применения адьювантной системной терапии. И хотя проведение клинических исследований на столь малых популяциях больных весьма сложно, все же больных с мелкими HER2<sup>+</sup>-опухолями включают в 2 проводимых в настоящее время исследования. Первое – открытое исследование II фазы, изучающее результаты лечения больных РМЖ с HER2<sup>+</sup>-опухолями без поражения лимфатических узлов и диаметром менее 3 см. Пациентки будут получать паклитаксел и трастузумаб в течение 12 нед с последующим приемом трастузумаба в течение 40 нед (NCT00542451).

Исследование BETH (NSABP-B44, NCT00625898) — открытое многоцентровое рандомизированное, с 4 группами III фазы, включает пациенток без поражения лимфатических узлов при наличии у них хотя бы 1 показателя высокого риска (размер опухоли более 2 см, гормон-рецептор-негативный статус, высокая степень злокачественности и возраст менее 35 лет). Пациентки, участвующие в этом исследовании, будут получать 2 различных режима ХТ: трастузумаб с бевацизумабом или без него. Надеемся, результаты исследования помогут оптимизировать механизм принятия решения при выборе оптимального лечения больных с мелкими HER2<sup>+</sup>-опухольями без поражения лимфатических узлов.

Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

#### EXPEDIENCY OF TARGETED THERAPY FOR HER2-POSITIVE TUMORS LESS THAN 1 CM IN BREAST CANCER

**P. Krivorotko**<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences; **Professor V. Semiglazov**<sup>1</sup>, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; **V. Ivanov**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **A. Bessonov**<sup>1</sup>; **I. Nikitina**<sup>1</sup>; **G. Dashyan**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **R. Paltuyev**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **E. Zhiltsova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>N.M. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg

<sup>2</sup>Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

The review considers data on prognosis in patients with HER2-positive (HER2<sup>+</sup>) tumors less than 1 cm in diameter and shows the factors that can influence the individualization of adjuvant targeted therapy in this category of patients.

**Key words:** adjuvant therapy, breast cancer, HER2 hyperexpression, targeted therapy.

## НЕОАДЪЮВАНТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ ВЕРО-АНАСТРОЗОЛА В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

**А. Лисянская**<sup>1,2</sup>, кандидат медицинских наук,

**Г. Манихас**<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук,

**Е. Фадеева**<sup>1,2</sup>,

**Н. Тапильская**<sup>3</sup>, доктор медицинских наук, профессор, **И. Вайнер**<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, <sup>2</sup>Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, <sup>3</sup>Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия

**E-mail:** [tapnatalia@yandex.ru](mailto:tapnatalia@yandex.ru)

Выраженный антипролиферативный эффект ингибитора ароматазы III поколения Веро-анастрозола проявляется в снижении экспрессии маркера пролиферации Ki67 в ткани опухоли эндометрия. В результате применения Веро-анастрозола в неоадъювантном режиме улучшаются также ультразвуковые параметры, констатирующие прогрессирование опухолевого процесса.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, ингибиторы ароматазы III поколения, Веро-анастрозол, антипролиферативный эффект.

### Журнал «Медицинская сестра» —

издание, необходимое руководителям медицинских учреждений — главным врачам, их заместителям по сестринскому персоналу, специалистам-практикам, преподавателям и студентам всех медицинских образовательных учреждений

Подписаться можно с любого месяца

Полугодовой подписной индекс по каталогу

«Роспечать» — **47989**

по каталогу

«Пресса России» — **44463**

по каталогу «Почта России» — **73257**

Подписка на электронную версию журнала

на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ  
«РУССКИЙ ВРАЧ»

Первичные опухоли эндометрия с высоким риском рецидива (низкая дифференцировка, неэндометриоидные формы, серозно-папиллярный или светлоклеточный рак и др.) редко экспрессируют функциональные прогестероновые рецепторы (как и рецидивы, а также метастазы эндометриоидного рака с первоначально высокой и умеренной степенью дифференцировки) [1, 2, 6]. Ингибиторы ароматазы демонстрируют угнетение пролиферации и усиление апоптоза в эндометриальном раке in vitro [3]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов ароматазы III поколения с принципиально новыми фармакологическими эффектами предопределяет формирование новой стратегии лекарственной терапии рака эндометрия. Цель исследования — изучить состояние опухолевой ткани и оценить антипролиферативные эффекты у пациенток, получавших Веро-анастрозол (ОАО «Верофарм») в качестве неоадъювантной терапии рака эндометрия.

Обследованы 20 пациенток в период постменопаузы, получавших лечение по поводу рака эндометрия в онкогинекологическом отделении Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера. Все обследуемые в течение 1 мес до хирургического этапа лечения получали 1 мг Веро-анастрозола ежедневно. Всем пациенткам при комплексном обследовании проводили УЗИ органов малого таза с цветным доплерокартированием и доплерометрией параметров кровотока в маточных сосудах до и после применения Веро-анастрозола. Трансвагинальная эхография в сочетании с цветным доплерокартированием позволяет определить состояние опухолевой ткани.