



Продолжительность терапии Герцептином при HER2-позитивном раке молочной железы

К.м.н. Н.С. БЕСОВА

Международные клинические исследования показывают, что применение трастузумаба (Герцептин) в адъювантной терапии больных HER2-положительным операбельным раком молочной железы (РМЖ) достоверно увеличивает безрецидивную и общую выживаемость пациентов. При прогрессировании диссеминированного РМЖ на фоне лечения комбинацией трастузумаба и химиотерапии Герцептин может применяться в качестве одного из компонентов последующей лекарственной терапии. В настоящее время продолжают исследования по изучению оптимальной длительности терапии трастузумабом в адъювантном режиме.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) приблизительно в 25% случаев характеризуется повышенной экспрессией белка HER2 вследствие амплификации гена ErbB2. С биологической точки зрения подобные опухоли отличаются агрессивным течением, что клинически проявляется высокой частотой рецидивов болезни после лечения, коротким безрецидивным интервалом и уменьшением продолжительности жизни. Белок HER2 принадлежит к семейству рецепторов роста (EGFR), состоящему из 4 трансмембранных тирозинкиназных (ТК) рецепторов: HER1 (EGFR/ErbB1), HER2 (ErbB2/neu),

HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). Помимо внутриклеточного белкового ТК-домена, все рецепторы имеют трансмембранный сегмент и экстрацеллюлярный домен, ответственный за связывание с лигандом. В настоящее время известно более 10 лигандов, которые связываются с HER1, HER3 и HER4 (табл. 1). Лиганд, связывающийся с экстрацеллюлярным доменом, индуцирует конформационные изменения рецептора, промотирующие димеризацию его с другими членами семейства EGFR (гомо- или гетеро-), следствием чего является активация ТК-домена и аутофосфорилирование. В результате аутофосфорилирования каждый димер может запускать

различные внутриклеточные сигнальные пути, передающие активирующий сигнал в ядро клетки, такие как PI3K/Akt или Ras/Raf/MAPK и STATs, которые играют важную роль в процессах онкогенеза: росте, пролиферации, выживании, подвижности клеток и апоптозе.

Лиганды к HER2 пока еще не идентифицированы. Предполагается, что он участвует в процессе димеризации в качестве корецептора, образуя гетеродимеры с другими представителями семейства EGFR. Помимо этого HER2, обладая конститутивной активностью, может принимать участие в лиганд-независимой гомо- или гетеродимеризации. Полагают, что HER2 является наиболее частым партнером для димеризации со всеми другими рецепторами, включая HER3. В отличие от других EGFR, HER3-рецептор не обладает собственной тирозинкиназной активностью, и для генерации сигнала ему необходима гетеродимеризация. Кроме того, он содержит по крайней мере 6 доменов для связывания с регуляторной субъединицей PI3K: p85 и является наиболее мощным из всех EGFR активатором PI3K-пути. HER3 играет важную роль в реализации биологической активности HER2. Появились экспериментальные данные о том, что



клеточные линии РМЖ, экспрессирующие как HER2-, так и HER3-рецепторы, обладают более высокой степенью фосфорилирования Akt. По данным некоторых исследований, гиперэкспрессия HER3 ассоциирована с плохим прогнозом и снижением выживаемости больных [1].

Основным механизмом гиперэкспрессии белка HER2 считается амплификация гена. Известно, что экспрессия HER2 способствует канцерогенезу. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что трансфекция HER2 в эпителиальные клетки молочной железы индуцирует опухолевую трансформацию. Однако для стимуляции клеточной пролиферации РМЖ рецептору HER2 необходим HER3, что подчеркивает значимость гетеродимерного комплекса HER2/HER3 [2].

С развитием и прогрессированием РМЖ связана также активация рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R). IGF-1R также относится к числу тирозинкиназных рецепторов, связываясь с IGF-1 и IGF-2, он регулирует клеточную пролиферацию и выживание. Существуют доказательства перекрестного взаимодействия между путями проведения сигнала, активированными семейством EGFR и IGF-1R. Так, в клетках РМЖ, резистентных к трастузумабу, выявлена гетеродимеризация между IGF-1R и HER2, что может являться одной из причин резистентности [1].

Таблица 1. Лиганды к рецепторам эпидермального фактора роста

Рецептор	Лиганд
HER1	Эпидермальный фактор роста Трансформирующий фактор роста альфа Эпирегулин Амфирегулин Гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста Бета-целлюлин
HER3	Неурегулин-1, -2
HER4	Неурегулин-1, -2, -3, -4 Эпирегулин Гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста

Внедрение в клиническую практику трастузумаба (Герцептин) – гуманизированного моноклонального антитела к экстрацеллюлярному домену белка HER2 – кардинально повлияло на выживаемость пациенток с HER2-положительным РМЖ, существенно улучшив как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения.

Трастузумаб. Механизм противоопухолевого действия

Трастузумаб обладает комплексным механизмом противоопухолевого действия, который обусловлен блокадой внутриклеточных путей передачи сигнала, которые запускает HER2, а также стимуляцией противоопухолевого иммунного ответа (рис. 1) [3]. В результате клинических исследований доказаны следующие эффекты трастузумаба:

- промотирует интернализацию и деградацию HER2;

- подавляет пролиферацию и восстанавливает способность опухолевых клеток к апоптозу за счет блокады PI3K/Akt сигнального пути, которая также обуславливает синергизм трастузумаба с химиотерапией;
- ингибирует HER2-регулируемый ангиогенез;
- предотвращает формирование HER2p95 – транскрипированной активной формы HER2-рецептора, которая характеризуется отсутствием экстрацеллюлярного домена при наличии тирозинкиназной активности, ингибируя таким образом развитие опухоли;
- индуцирует противоопухолевый иммунный ответ за счет активации антителозависимой клеточной цитотоксичности. В структуре трастузумаба, который представляет собой иммуноглобулин подкласса G1, присутствует домен Fc. Именно его распознают эффекторные

Таблица 2. Результаты клинического исследования эффективности трастузумаба в монорежиме при диссеминированном HER2-позитивном раке молочной железы

Исследование	H0650g [4]	WO16229 [5]	H0649g [6]
Линия терапии	Первая	Первая	Вторая/третья
Режим терапии трастузумабом	4 мг/кг, затем 2 мг/кг/нед или 8 мг/кг, затем 4 мг/кг/нед	8 мг/кг, затем 6 мг/кг/3нед	4 мг/кг, затем 2 мг/кг/нед
Количество пациентов, чел.	114	105	222
ОЭ, %	26	19	15
МВДП, мес.	3,5 и 3,8	3,4	3,1
Длительность ОЭ, мес.	Нет данных	8,3	9,1
МОВ, мес.	24,4	Нет данных	13

ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования болезни; МОВ – медиана общей выживаемости.



клетки иммунной системы, экспрессирующие рецептор Fcγ. Вследствие связывания естественных киллеров с доменом Fc трастузумаба происходит лизис опухолевой клетки.

Эффективность лечения трастузумабом при диссеминированном HER2-позитивном раке молочной железы

Клинические исследования показали, что при диссеминированном HER2-позитивном РМЖ монотерапия трастузумабом эффективна как в первой, так и в последующих линиях лечения (табл. 2).

В таблице 3 представлены результаты рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность таксанов и их комбинации с трастузумабом в первой линии лечения HER2-положительного рака молочной железы. По сравнению со стандартной химиотерапией (ХТ) (табл. 3) и монотерапией трастузумабом (табл. 2) использование комбинации трастузумаба с цитостатиками достоверно повышает эффективность первой линии лечения HER2-положительного рака молочной железы.

В последующих клинических исследованиях было показано, что

трастузумаб хорошо переносим и эффективен в комбинации с винорельбином, платиновыми производными, капецитабином, гемцитабином, ингибиторами ароматазы [9].

Добавление карбоплатина [10] или капецитабина [11] к комбинации трастузумаба с доцетакселом не привело к повышению эффективности лечения, за исключением достоверного увеличения медианы времени до прогрессирования болезни на 12,8 до 17,9 мес. при использовании трехкомпонентного режима с капецитабином. Добавление паклитаксела к комбинации Герцептина с карбоплатином поз-

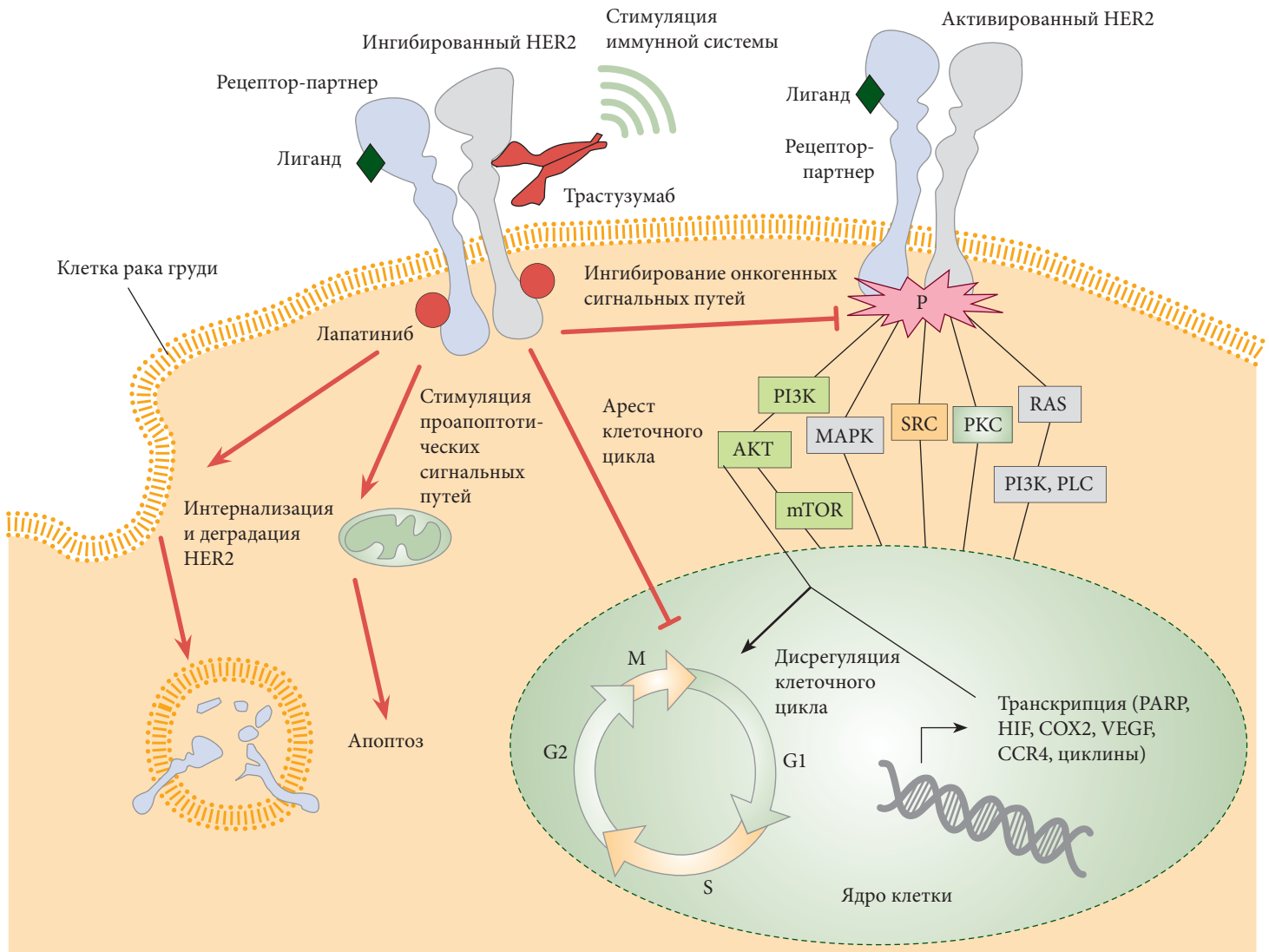


Рис. 1. Механизм действия трастузумаба



волило повысить частоту достижения объективного эффекта с 36 до 52% ($p = 0,04$), медианы времени до прогрессирования болезни с 7,1 до 10,7 мес. ($p = 0,03$) без увеличения медианы продолжительности жизни (32,2 и 35,7 мес., $p = 0,73$) больных [12].

В настоящее время Герцептин является стандартом как адъювантной терапии, так и терапии первой линии HER2-позитивного РМЖ. Трастузумаб обычно назначают до прогрессирования болезни, которое неизбежно наступает вследствие развития резистентности опухоли к лекарственным препаратам. Механизмы развития резистентности представлены в таблице 4.

Вопрос о дальнейшей терапевтической тактике HER2-позитивного РМЖ весьма актуален, особенно в лечении метастатических форм.

Продолжительность лечения трастузумабом при распространенном раке молочной железы

Имеет ли смысл продолжать введение Герцептина после регистрации прогрессирования болезни? Этот вопрос был исследован в эксперименте на перевиваемых опухолях HER2-позитивного РМЖ (рис. 2). После развития резистентности опухоли к Герцептину максимальное подавление опухолевого роста вызывала комбинация Герцептина с паклитакселом, паклитаксел в монорежиме был достоверно менее эффективен [13].

Экспериментальные данные были подтверждены в небольшом клиническом исследовании GBG-26/BIG03-06, посвященном сравнительному изучению эффективности капецитабина в монорежиме или в комбинации с Герцептином при диссеминированном HER2-позитивном РМЖ, резистентном к терапии первой линии Герцептином в комбинации с ХТ [14].

В исследование было включено 156 пациенток, 78 из которых после рандомизации была назначена терапия Кселодой в стандартном режиме (Х), другим 78 – Кселодой на фоне продолжения введения Герцептина (Х + Н). Основной

Таблица 3. Эффективность таксанов и их комбинации с трастузумабом в первой линии лечения HER2-положительного рака молочной железы

Исследование, автор	Режим терапии	ОЭ, %	Р	МВДП, мес.	Р	МОВ, мес.	Р
M77001 M. Marty, 2005 [7]	Герцептин + Доцетаксел	61	0,0002	11,7	0,0001	31,2	0,0325
	Доцетаксел	34		6,1		22,7	
H0648g D. Slamon, 2001 [8]	Герцептин + Паклитаксел	41	< 0,001	6,9	< 0,001	22,1	0,17
	Паклитаксел	17		3,0		18,4	

ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования болезни; МОВ – медиана общей выживаемости.

Таблица 4. Трастузумаб: механизмы действия и резистентности [3]

Механизм действия	Механизм резистентности
Антителозависимая клеточная цитотоксичность	Мутация в HER2-рецепторе
Разрушение HER2-рецептора	Маскировка мембранных белков (с участием трансмембранного муцина MUC4)
Ингибция сигнального пути PI3K	Активация альтернативных сигнальных путей (механизм обходных путей)
Ингибция ангиогенеза	Потеря PTEN

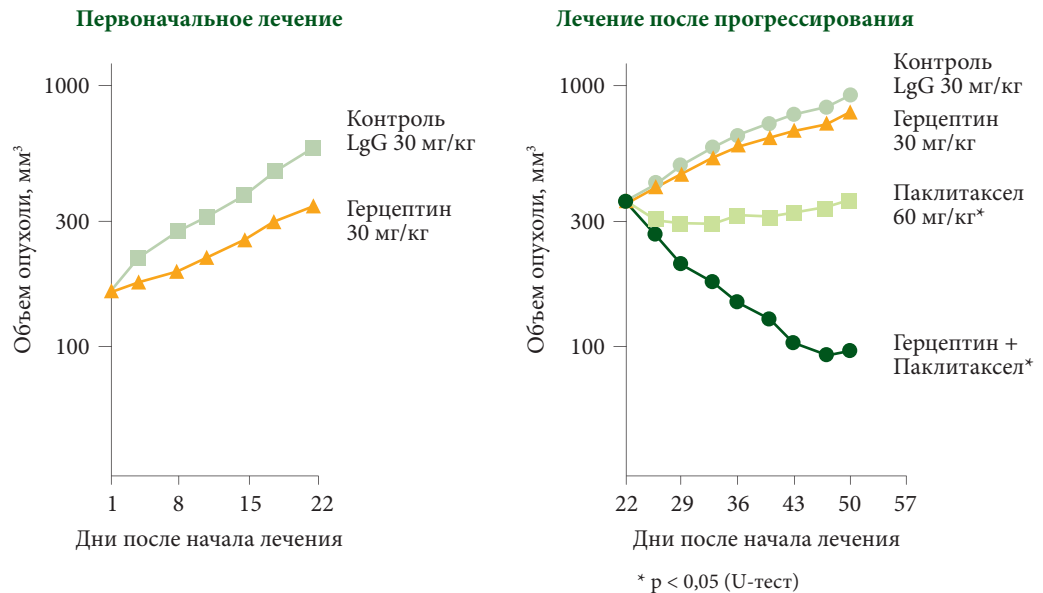


Рис. 2. Экспериментальное изучение целесообразности продолжения введения трастузумаба после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ на фоне комбинированной терапии, включающей трастузумаб

целью исследования было сравнение времени до прогрессирования болезни. Комбинация Кселоды с Герцептином по сравнению с монотерапией Кселодой привела к увеличению медианы времени до прогрессирования болезни с 5,6 до 8,2 мес. (HR = 0,69; 95% ДИ 0,48–0,97; двухсторонний log-rank $p =$

0,0338), повышению частоты достижения объективного эффекта с 27,0 до 48,1% (OR = 2,50; $p = 0,0115$) и контроля роста опухоли, включающего частоту объективного эффекта и стабилизации болезни длительностью более 24 недель, с 54,1 до 75,3% ($p = 0,0068$). Медиана общей выживаемости больных



Таблица 5. Лекарственные комбинации, эффективные при HER2-позитивном РМЖ, резистентном к трастузумабу (сводные данные по результатам рандомизированных исследований)

Комбинированный режим	Параметр эффективности: время до прогрессирования болезни/выживаемость без прогрессирования болезни
Трастузумаб + капецитабин	8,2 мес.
Трастузумаб + лапатиниб	12 нед.
Лапатиниб + капецитабин	8,4 мес.

Таблица 6. Потенциальные возможности преодоления резистентности к трастузумабу*

Препарат	Класс препарата; мишень действия	Клиническая фаза испытания
Лапатиниб	TKI; EGFR, HER2	Одобен FDA
Пертузумаб	mAb; HER2	II
Эртумаксомаб	Биспецифическое антитело против HER2 Fcγ RI/II	II
Трастузумаб – DM1	mAb-токсин; HER2	II–III
CP-751,871	mAb; IGF-1R	III
Форетиниб (GSK1363089)	TKI; MET, VEGFRs, RON, AXL	II
BEZ235	mTOR/PI3K	I–II
Перифостин	Akt	I–II
Темсиrolимус	mTOR	Одобен FDA для лечения распространенного почечно-клеточного рака
Эверолимус	mTOR	Одобен FDA для лечения сарком мягких тканей и костей
HER2-вакцины	Вакцина на основе пептидов HER2	II
Трастузумаб дефукозилированный	mAb; HER2	Предклиника

TKI – тирозинкиназный ингибитор; mAb – моноклональное антитело; VEGFRs – рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора роста; FDA – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration).

* Адаптировано по [2].

на фоне лечения капецитабином и Герцептином составила 25,5 мес., на фоне капецитабина в монорежиме – 20,4 мес. ($p = 0,257$). Другое рандомизированное исследование III фазы EGF 104-900, в которое было включено 296 пациенток с HER2-позитивным РМЖ, резистентным к Герцептину, было посвящено изучению эффективности «максимальной» HER2-блокады [15, 16]. Выбор лечения осуществлялся путем рандомизации, после которой больные получали либо тирозинкиназный ингибитор HER1- и HER2-рецепторов лапатиниб в стандартной дозе 1500 мг/день, либо лапатиниб по 1000 мг/день на фоне продолжения

еженедельного введения трастузумаба. Главной целью исследования было сравнение выживаемости больных без прогрессирования болезни. Согласно результатам исследования, комбинация двух таргетных препаратов является достоверно более эффективной, чем монотерапия лапатинибом. Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни, получавших лапатиниб на фоне продолжения введения трастузумаба, составила 12,0 недель, у больных на монотерапии лапатинибом – 8,1 недели (HR = 0,73; 95% ДИ 0,57–0,93; $p = 0,008$), объективный эффект – 10 и 7%, медиана общей выживаемости – 52 и 39 недель со-

ответственно, хотя разница была статистически недостоверной.

Таким образом, результаты обоих клинических исследований свидетельствуют о том, что после наступления прогрессирования на фоне лечения трастузумабом в комбинации с химиотерапией Герцептин целесообразно оставлять в качестве одного из компонентов последующей лекарственной терапии. В этом случае в комбинации с Герцептином может применяться цитостатик, который ранее не получала пациентка, либо один из таргетных препаратов.

До настоящего времени для лечения HER2-позитивного РМЖ, резистентного к трастузумабу, чаще всего назначалась комбинация лапатиниба с Кселодой. Основанием для подобного выбора послужили данные рандомизированного исследования EGF100151, главной целью которого являлось сравнение времени до прогрессирования болезни при лечении капецитабином в монорежиме или в комбинации с лапатинибом [17]. Медиана времени до прогрессирования болезни была достоверно ($p < 0,001$) выше у больных, получавших капецитабин с лапатинибом (8,4 мес.), чем у пациенток, получавших монотерапию капецитабином (4,4 мес.), объективный эффект (23,7 против 13,9%, $p = 0,017$) также был достоверно выше при использовании комбинированного режима, чем монотерапии. Медианы общей выживаемости достоверно не различались.

Таким образом, при развитии резистентности к трастузумабу у пациенток с HER2-позитивным РМЖ для продолжения лечения можно использовать по крайней мере 3 комбинированных режима со сходной эффективностью (табл. 5) в зависимости от наличия того или иного препарата.

Предклинические результаты свидетельствуют о том, что лечение лапатинибом HER2-позитивного РМЖ способствует восстановлению чувствительности HER2-рецепторов опухолевых клеток к трастузумабу. На этом



Таблица 7. Международные клинические исследования по оценке роли трастузумаба в адъювантной терапии HER2-позитивного операбельного рака молочной железы. Дизайн. Характеристика больных

Исследование	Параметры исследования	Режим адъювантного лечения	n	ГР+, % больных	Число пораженных лимфоузлов			
					0	1-3	≥ 4	НД
HERA [19]	Главный – БРВ Вторичный – ОВ	ХТ ± ЛТ → наблюдение	1698	50	33	29	28	10
		ХТ ± ЛТ → Н (1 р/3нед, 8 мг/кг → 6 мг/кг) × 52 нед.	1703	50	32	29	28	11
		ХТ ± ЛТ → Н (1 р/3нед, 8 мг/кг → 6 мг/кг) × 104 нед.	1701	–	–	–	–	–
NSABP B-31 [20]	Главный – БРВ Вторичный – ОВ	4A ₆₀ C ₆₀₀ → 4P _{175/3нед}	872	–	–	–	–	–
		4A ₆₀ C ₆₀₀ → 4P _{175/3нед} + Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 52 нед.	864	–	–	–	–	–
NCCTG N9831 [20, 21]	Главный – БРВ Вторичный – ОВ	4A ₆₀ C ₆₀₀ → P _{80/нед} × 12 нед.	1087	–	–	–	–	–
		4A ₆₀ C ₆₀₀ → P _{80/нед} × 12 нед. → Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 52 нед.	1097	–	–	–	–	–
		4A ₆₀ C ₆₀₀ → P _{80/нед} × 12 нед. + Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 52 нед.	949	–	–	–	–	–
B-31 + N9831 [20]	Главный – БРВ Вторичный – ОВ	4A ₆₀ C ₆₀₀ → P	1979	55	7	52	40	–
		4A ₆₀ C ₆₀₀ → P → Н	1989	54	7	53	40	–
BCIRG 006 [22]	Главный – БРВ Вторичный – ОВ	4A ₆₀ C ₆₀₀ → 4D ₁₀₀	1973	54	29	38	33	–
		4A ₆₀ C ₆₀₀ → 4D ₁₀₀ + Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 12 нед. → Н (1 р/3нед, 6 мг/кг) № 13	1974	54	29	38	33	–
		D ₇₅ Cb _{AUC6} + Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 18 нед. → Н (1 р/3нед, 6 мг/кг) № 11	1975	54	29	39	33	–
FinHer [23]	Главный – БРВ	3D ₁₀₀ или 9V _{25/нед} → 3F ₆₀₀ E ₆₀ C ₆₀₀	116	44ЭР+ 29ПР+	22	50	28	–
		(3D ₁₀₀ или 9V _{25/нед}) + Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 12 нед. → 3F ₆₀₀ E ₆₀ C ₆₀₀	115	50ЭР+ 39ПР+	10	55	34	–
PACS-04 [24]	Главный – трехлетняя БРВ	6F ₅₀₀ E ₁₀₀ C ₅₀₀ или 6E ₇₅ D ₇₅ ± ЛТ → наблюдение	268	61	0	56	44	–
		6F ₅₀₀ E ₁₀₀ C ₅₀₀ или 6E ₇₅ D ₇₅ ± ЛТ → Н (1 р/3нед, 8 мг/кг → 6 мг/кг) × 52 нед.	260	58	0	60	40	–

n – число больных; ГР+ – положительные гормональные рецепторы в опухоли; НД – нет данных; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; Н – Герцептин; A₆₀C₆₀₀ – доксорубин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² 1 раз в 3 недели; P_{175/3нед} – паклитаксел 175 мг/м² 1 раз в 3 недели; P_{80/нед} – паклитаксел по 80 мг/м² 1 раз в неделю; D₁₀₀ – доцетаксел 100 мг/м² 1 раз в 3 недели; D₇₅Cb_{AUC6} – доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин AUC6 1 раз в 3 недели; V_{25/нед} – винорельбин 25 мг/м² 1 раз в неделю; F₆₀₀E₆₀C₆₀₀ – 5-ФУ 500 мг/м² + эпирубин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² 1 раз в 3 недели; F₅₀₀E₁₀₀C₅₀₀ – 5-ФУ 500 мг/м² + эпирубин 100 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² 1 раз в 3 недели; E₇₅D₇₅ – эпирубин 75 мг/м² + доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 недели.

основании итальянские ученые проводят изучение целесообразности повторного назначения трастузумаба после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ во второй линии лечения лапатинибом и капецитабином. В настоящее время из 179 пациенток оценено 69, у 51 из них (74%) были обнаружены висцеральные метастазы, у 16 (23%) – метастазы в головной мозг. Все больные ранее получали лечение, включающее и трастузумаб, и лапатиниб.

В результате повторного лечения трастузумабом у 1 (2%) больной была достигнута полная регрессия болезни, у 18 (29%) – частичная, у 10 (14%) отмечена стабилиза-

ция болезни на протяжении 6 и более месяцев, у 47% больных – клиническое улучшение. Медиана продолжительности эффекта составила 8,1 мес. При медиане наблюдения 13 мес. медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни составила 4,9 мес., медиана общей выживаемости – 19,4 мес. Медиана общей выживаемости была достоверно выше у больных, имевших клиническое улучшение (не достигнута), чем у пациенток без него (13,4 мес., p = 0,002). Метастатическое поражение головного мозга было ассоциировано с более низкой медианой выживаемости больных (17,3 против 23,3 мес., p = 0,021). По мнению авторов, повторное на-

значение трастузумаба позволяет достичь клинического улучшения у 47% пациенток с HER2-позитивным РМЖ, резистентным к ранее проводимой терапии трастузумабом и лапатинибом, и способствует увеличению продолжительности жизни [18].

Дальнейший прогресс в преодолении резистентности к трастузумабу может быть связан с развитием и изучением препаратов таргетной терапии (табл. 6).

Трастузумаб в адъювантной терапии HER2-позитивного операбельного рака молочной железы

Оценке роли трастузумаба в адъювантной терапии операбельного



Таблица 8. Роль трастузумаба в адъювантной терапии HER2-позитивного операбельного рака молочной железы

Исследование	Режимы сравнения	МН, годы	Безрецидивная выживаемость		Общая выживаемость		Переход на Н
			% больных	HR; p	% больных	HR; p	
HERA [19]	H (1 год) vs наблюдение	4	4 года: 78,6 vs 71,7	0,69; p < 0,0001	4 года: 89,3 vs 81,5	0,52; p < 0,0001	65% группы наблюдения впоследствии получили Н
B-31+ N9831 [20]	AC → PH vs AC → P	2,9	4 года: 85,9 vs 73,1	0,48; p < 0,00001	4 года: 92,6 vs 89,4	0,65; p < 0,0007	21% из AC → P получили Н после 2005 г.
N9831 [20]	AC → P → H vs AC → P	5,5	5 лет: 80,1 vs 72,1	0,70; p = 0,0005	–	0,86; p = 0,281	Не опубликовано
	AC → PH → H vs AC → P → H		5 лет: 84,2 vs 79,8	0,77; p = 0,019	–	0,79; p = 0,135	
BCIRG 006 [22]	AC → DH vs AC → D	5,5	5 лет: 84 vs 75	0,64; p < 0,001	5 лет: 92 vs 87	0,63; p < 0,001	2% из AC → D впоследствии получили Н
	DCbH vs AC → D		5 лет: 81 vs 75	0,75; p = 0,04	5 лет: 91 vs 87	0,77; p = 0,038	
FinHer [23]	(D/V)H (9 нед.) → FEC vs D/V → FEC	5	5 лет: 83,3 vs 73	0,65; p = 0,12	5 лет: 91,3 vs 82,3	0,55; p = 0,094	Не опубликовано
PACS-04 [24]	FEC или ED → H vs FEC или ED	4	3 года: 80,9 vs 77,9	0,86; p = 0,41	3 года: 95 vs 96	1,27;	Не опубликовано

МН – медиана наблюдения; Н – Герцептин; vs – против;

AC – доксорубин + циклофосфан; PH – паклитаксел + Герцептин; DCbH – доцетаксел + карбоплатин + Герцептин; D – доцетаксел; V – винбластин; FEC – 5-ФК + эпирубицин + циклофосфан; ED – эпирубицин + доцетаксел.

HER2-позитивного рака молочной железы посвящены 6 крупных международных рандомизированных контролируемых исследований: HERA (the Herceptin Adjuvant trial) [19], NSABP B-31 (the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 trial) [20], NCCTG N9831 (the North Central Cancer Treatment Group N9831 trial) [20, 21], BCIRG-006 (the Breast Cancer International Research Group 006 trial) [22], FinHer (the Finland Herceptin trial) [23], PACS-04 (the Protocol Adjuvant dans le Cancer du Sein trial) [24]. Всего в эти исследования включено более 14 000 женщин и оценена целесообразность добавления трастузумаба к различным режимам ХТ в различной их последовательности (табл. 7). В четырех из упомянутых международных клинических исследований было показано, что добавление трастузумаба к химиотерапии приводит к достоверному увеличению безрецидивной выживаемости, в трех испытаниях – помимо увеличения БРВ к достоверному

увеличению общей выживаемости (табл. 8).

Данные, полученные в этих исследованиях, а также результаты метаанализа на основе индивидуальных данных больных, включенных в исследования, подтверждают позитивное влияние Герцептина на эффективность адъювантной терапии. Согласно результатам метаанализа, включение Герцептина в адъювантную терапию приводит к достоверному снижению смертности (p < 0,00001), частоты рецидивов (p < 0,00001), частоты развития отдаленных метастазов (p < 0,00001) и вторых злокачественных опухолей [25].

Заключение

В большинстве исследований, результаты которых легли в основу существующих рекомендаций, продолжительность назначения трастузумаба составляла 1 год. Более длительный период введения трастузумаба (2 года) изучается в исследовании HERA, результаты которого пока не опубликованы.

В исследовании FinHer использовали более короткий курс введения Герцептина, равный 9 неделям. Результаты двухлетнего наблюдения за больными показали, что добавление Герцептина к адъювантной химиотерапии способствует достоверному увеличению 2-летней безрецидивной выживаемости с тенденцией к увеличению общей продолжительности жизни. Однако 5-летние результаты наблюдения показали, что 9-недельный курс введения трастузумаба не приводит к достоверному увеличению безрецидивной и общей выживаемости больных [26].

В настоящее время продолжают исследования по изучению оптимальной длительности введения трастузумаба в составе адъювантной терапии, результаты которых, возможно, изменят наши представления о рациональной длительности введения Герцептина. На сегодняшний день оптимальной продолжительностью введения Герцептина в составе адъювантной терапии считается 1 год. ☺