



¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

² ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава-соцразвития РФ

³ СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Неoadъювантная таргетная терапия рака молочной железы

В.Ф. Семиглазов¹, Т.Ю. Семиглазова¹, А.А. Божок¹, А.Г. Манихас³, А.Г. Васильев¹, В.В. Семиглазов², И.В. Никитина¹, К.С. Николаев¹

Адрес для переписки: Владимир Федорович Семиглазов, vsemiglazov@mail.ru

Неoadъювантная системная терапия является часто используемым вариантом системного лечения рака молочной железы (РМЖ).

Включение в лечебную схему таргетных препаратов трастузумаба (Герцептин®), пертузумаба существенно улучшает результаты лечения в группе больных HER2-позитивным РМЖ. Определенная часть HER2-позитивных больных может быть излечена при использовании только таргетных препаратов без применения химиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, таргетная терапия

Амплификация и/или гиперэкспрессия рецептора-2 человеческого эпидермального фактора роста (Human Epidermal Growth Factor Receptor – HER2, именуемого также ERBB2), трансмембранного рецептора тирозинкиназы, присутствует примерно в 22% случаев раннего операбельного РМЖ, в 35% случаев местнораспространенного и метастатического РМЖ и в 40% случаев воспалительного РМЖ и является индикатором агрессивного течения и худшего прогноза [1, 2]. Именно поэтому больные местнораспространенным или

воспалительным РМЖ особенно сильно нуждаются в эффективном системном лечении. Трастузумаб (Герцептин®) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против HER2 – обладает эффективностью в качестве монотерапии [3] и улучшает результаты химиотерапевтического лечения как у больных с HER2-позитивным метастатическим РМЖ [4, 5], так и у больных с HER2-позитивным ранним операбельным РМЖ [6–9]. Препарат широко одобрен в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией или гормонотерапией, однако без спе-

цификации в отношении местнораспространенного РМЖ или воспалительного РМЖ. В пилотном исследовании [10] антрациклины и паклитаксел были успешно скомбинированы с трастузумабом у больных метастатическим РМЖ. Для снижения риска кардиотоксического эффекта терапии в пилотном исследовании проводилось только 3 цикла доксорубицина, что соответствует кумулятивной дозе в 180 мг/м² [11]. Ни у одной из больных не наблюдалось симптоматической дисфункции сердечной мышцы, однако у 4 больных (из 16) было отмечено обратимое бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка до 50% и ниже.

Неoadъювантная химиотерапия, дополненная трастузумабом

Исследование неoadъювантного применения Герцептина NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) было запланировано с целью оценки эффективности применения неoadъювантной химиотерапии, дополненной анти-HER2-терапией препаратом трастузумаб, с последующим адъювантным приме-



нием трастузумаба против одной неоадьювантной химиотерапии у больных HER2-позитивным местнораспространенным или воспалительным РМЖ.

В исследовании NOAH (основные участники: НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова и Городской клинической онкологической диспансер Санкт-Петербурга) было рандомизировано 228 больных с подтвержденным в центральной лаборатории HER2-позитивным РМЖ на получение химиотерапевтического лечения: 3 циклов доксорубицина в сочетании с паклитакселом (АТ), 4 циклов паклитаксела (Т) и 3 циклов циклофосфамида, метотрексата и 5-фторурацила (СМФ) с и без добавления трастузумаба. Добавление трастузумаба значительно увеличивало частоту ответа на лечение (81% против 73%, $p=0,18$) и частоту полных патоморфологических регрессов (pCR, complete pathomorphological response) (43% против 23%, $p=0,002$) [12].

Первичной целью являлась оценка продолжительности периода от момента рандомизации до возникновения неблагоприятных событий, то есть появления местного рецидива, прогрессирования заболевания (местное, регионарное, отдаленные метастазы или поражение контралатеральной молочной железы) или смерти от любой причины у больных HER2-позитивным РМЖ, получавших лечение трастузумабом. Трастузумаб значительно улучшал показатели выживаемости «без событий» (events) у больных HER2-позитивным РМЖ (трехлетняя выживаемость «без событий» (EFS, event-free survival) 71% (95% доверительный интервал (ДИ) 61–78, $n=36$ событий) против 56% (95% ДИ 46–65, $n=51$ событие) без добавления трастузумаба; ОР (отношение рисков) 0,59 (95% ДИ 38–90, $p=0,013$)). Трастузумаб хорошо переносился, и, несмотря на одновременное назначение с доксорубицином, только у двух больных (2%) было отмечено симптоматическое на-

рушение сердечной деятельности. Обе больные ответили на терапию кардиологическими лекарственными средствами.

Результаты исследования NOAH показали, что добавление одногочичного лечения трастузумабом (сначала в качестве неоадьювантной терапии, затем в качестве компонента адьювантной терапии и далее) увеличивает частоту ответа на лечение, удваивает частоту полных патоморфологических регрессов, снижает риск рецидива, прогрессии и смерти от заболевания у больных HER2-позитивным местнораспространенным или воспалительным РМЖ по сравнению с больными, не получающими лечения препаратом. Исследователи определили особую эффективность трастузумаба в подгруппе больных с воспалительным РМЖ (27% HER2-позитивных больных) [13].

Результаты исследования NOAH подтверждают данные других испытаний неоадьювантного применения трастузумаба. В этих, в основном нерандомизированных, исследованиях частота полного патоморфологического регресса (определяемого различными способами) варьировала от 17% до 73% и была выше, чем в любой активно набранной или ретроспективно оцененной когорте HER2-негативных больных [14, 15]. Одно рандомизированное исследование, проведенное в центре M.D. Anderson (США) у больных операбельным невоспалительным РМЖ, было преждевременно прекращено из-за того, что частота патоморфологических регрессов в группе получавших трастузумаб вдвое превысила таковую в контрольной группе (65% против 26%) [16]. В этом исследовании обе группы больных были малы, однако предварительные результаты, полученные из другого рандомизированного исследования, тоже говорят об удвоении частоты полных патоморфологических регрессов при добавлении трастузумаба. Частота полного регресса при проведении первичной сис-

Примечательно, что полный регресс опухоли был достигнут в 16,8% случаев при использовании одной таргетной терапии (трастузумаб + пертузумаб).

темной терапии является суррогатным маркером безрецидивной и общей выживаемости без выборки больных по HER2-статусу. Несмотря на сочетанное применение доксорубицина, паклитаксела и трастузумаба в исследовании NOAH, частота симптоматического нарушения сердечной функции была низкой ($< 2\%$), даже ниже, чем ожидалось (2,8–4,1%) на основании данных из исследований адьювантной терапии, в которых терапия трастузумабом проводилась сочетанно с паклитакселом после окончания терапии доксорубицином, и исследований, в которых Герцептин® предлагался в качестве монотерапии после завершения лечения различными режимами цитотоксической терапии (2%). Эти данные свидетельствуют о том, что трастузумаб может назначаться одновременно с терапией антрациклинами с низкой частотой симптоматического нарушения сердечной функции при условии снижения кумулятивной дозы антрациклинов и качественного мониторинга сердечной функции.

Добавление трастузумаба к неоадьювантной химиотерапии с последовательным применением антрациклинов и таксанов (с капецитабином или без него) также изучалось в исследовании III фазы GeparQuattro. Оно привело к удвоению частоты pCR (31,8% против 15,4%, $p>0,001$) [17].

С появлением лапатиниба (Тайверб®), двойного ингибитора тирозинкиназы рецепторов HER1 и HER2, было запущено рандомизированное исследование III фазы CALGB (Cancer and Leukemia Group B), направленное на оценку эффективности применения паклитаксела в сочетании



с трастузумабом или лапатинибом или в сочетании с обоими препаратами в неоадьювантном режиме. Также одновременно проводятся несколько других исследований оценки эффективности этих препаратов в неоадьювантном режиме, включая исследования III фазы NeoALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) и II фазы CHERLOB (Chemotherapy, Herceptin and Lapatinib in Operable Breast cancer).

Неоадьювантная терапия, включающая комбинацию «трастузумаб + пертузумаб»

Трастузумаб (H) в сочетании с химиотерапией улучшает результаты лечения у больных с HER2-позитивным РМЖ и является общепризнанной составляющей частью лечебной схемы адьювантной терапии для таких пациенток. Однако у ряда больных все же наступает прогрессирование заболевания. Пертузумаб (P) и трастузумаб (H) направлены на различные эпитопы HER2, их использование в комбинации приводит к повышению частоты ответа на лечение. Исследование NeoSphere (Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in an Early Regimen Evaluation) проводилось с целью оценки эффективности и безопасности неоадьювантной химиотерапии на основе трастузумаба при добавлении пертузумаба у женщин с HER2-позитивным местнораспространенным или воспалительным РМЖ, ранее не получавших химиотерапевтического лечения. Положительные показатели эффективности применения трастузумаба стимулировали разработку новых HER2-таргетных препаратов, способных улучшить терапевтический эффект трастузумаба в комбинации или при последовательном назначении [18]. Пертузумаб является исследуемым гуманизированным моноклональным антителом, направленным на домен димеризации HER2 [19] в связи с наличием разных сайтов связывания.

Трастузумаб и пертузумаб обладают комплементарными механизмами действия. В то время как трастузумаб блокирует отделение HER2 [20] и лиганд-независимую передачу сигнала [21], основной эффект пертузумаба обусловлен подавлением лиганд-зависимой передачи сигнала, в частности между HER2 и HER3.

Этот сигнальный путь играет важную роль в процессах активации пролиферации и выживания клеток [22]. Оба антитела являются индукторами антителоопосредованной клеточной цитотоксичности [23]. В недавно проведенном клиническом исследовании II фазы у больных HER2-позитивным метастатическим РМЖ частота эффекта от применения пертузумаба и трастузумаба у больных с прогрессией после терапии трастузумабом достигла 50% [24].

Исследование было разработано и проводилось фондом Микеланджело (Милан) в сотрудничестве с компанией «Хоффман-Ля Рош» при участии НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова и Городского и Областного клинических онкологических диспансеров Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

В целом в исследование NeoSphere включались больные из 59 центров в 16 странах с декабря 2007 по декабрь 2009 г. Всего было обследовано 603 больных, из которых 417 подошли для рандомизации. Большинство больных (n = 392) было подвергнуто хирургическому лечению, как и планировалось. Характеристики больных были сбалансированы по исследуемым группам (табл.), и средняя продолжительность лечения варьировала от 16 до 18 недель. Средний размер опухоли по данным клинического обследования на момент включения составил ≥ 50 мм во всех группах исследования.

Частота pCR в 29,0%, наблюдавшаяся в группе «трастузумаб + доцетаксел» (группа А), оказалась меньше, чем в группе «пертузумаб и трастузумаб + доцетаксел» (группа В, 45,8%) (p = 0,0141) (табл.).

В сравнении, при комбинации «пертузумаб + доцетаксел» (группа D), была зафиксирована частота полных регрессов в 24,0%. Примечательно, что комбинированное таргетное лечение (пертузумаб и трастузумаб) без химиотерапии привело к полному исчезновению опухоли в молочной железе лишь у 16,8% больных (группа С).

В соответствии с данными, полученными из более ранних исследований [12], частота полных патоморфологических регрессов (pCR) была ниже при гормон-рецептор-положительных опухолях. У больных с гормон-рецептор-негативными опухолями частота pCR достигала 63,2% при применении трех препаратов (группа В) и 27,3% после всего лишь четырех курсов таргетной терапии без применения цитостатических препаратов (группа С). Доля больных без поражения лимфоузлов по данным хирургического лечения, достигших полного патоморфологического регресса в ткани железы, была самой высокой в группе В (39,3%).

У большинства больных (67,6–88,1%) был достигнут клинический общий ответ на лечение (полный регресс (CR – complete response) или частичный регресс (PR – partial response) со стороны первичного новообразования).

Заключение

Исследование продемонстрировало, что добавление ингибитора димеризации HER2 препарата пертузумаб к традиционной схеме терапии «трастузумаб + доцетаксел» существенно повышает частоту полной регрессии опухоли в молочной железе после относительно короткого периода неоадьювантного лечения (12 недель) в популяции больных, третья часть которых имеют местнораспространенную форму РМЖ. И хотя пертузумаб в комбинации с доцетакселом также эффективен, сочетанное применение химиотерапии и двух таргетных антител оказалось более эффективным, чем применение цито-



Таблица. Частота полных патоморфологических регрессов опухоли (pCR) в различных лечебных группах

Параметр	Группа А (n = 107)	Группа В (n = 107)	Группа С (n = 107)	Группа D (n = 96)
pCR, n (%)	31 (29,0)	49 (45,8)*	18 (16,8)**	23 (24,0)***
95% ДИ	20,6; 35,8	36,1; 55,7	10,3; 25,3	15,8; 33,7
ЭР+ и/или ПР+, n	50	50	51	46
pCR, n (%)	10 (20,0)	13 (26,0)	3 (5,9)	8 (17,4)
95% ДИ	10,0; 33,7	14,6; 40,3	1,2; 16,2	7,8; 31,4
ЭР- и/или ПР-, n	57	57	55	50
pCR, n (%)	21 (36,8)	36 (63,2)	15 (27,3)	15 (30,0)
95% ДИ	24,4; 50,7	49,3; 75,6	16,1; 41,0	17,9; 44,6

* p = 0,0141 при сравнении с группой А.

** p = 0,0198 при сравнении с группой А.

*** p = 0,003 при сравнении с группой А.

Группа А – «трастузумаб + доцетаксел», группа В – «пертузумаб и трастузумаб + доцетаксел», группа С – «пертузумаб и трастузумаб», группа D – «пертузумаб и доцетаксел».

ДИ – доверительный интервал; ЭР+ – опухоли, позитивные по эстрогеновым рецепторам; ЭР- – опухоли, негативные по эстрогеновым рецепторам; ПР+ – опухоли, позитивные по прогестероновым рецепторам, ПР- – опухоли, негативные по прогестероновым рецепторам.

токсической терапии и одного из таргетных препаратов. Примечательно, что полный регресс опухоли был достигнут в 16,8% случаев при использовании одной таргетной терапии (трастузумаб + пертузумаб). Это знаковое

наблюдение указывает на то, что определенная доля HER2-позитивных больных может быть излечена без применения химиотерапии. Это может оказать очень существенное влияние на клиническую практику при выборе

лечения у больных, которые не могут получать тяжелую цитотоксическую терапию, и будет иметь еще большее значение в перспективе, если удастся выявить более точные биомаркеры, предсказывающие ответ на лечение. ☺

Литература

1. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю. и др. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы. М.: Аграф, 2012. 112 с.
2. Ross J.S., Slodkowska E.A., Symmans W.F. et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine // *Oncologist*. 2009. Vol. 14. № 4. P. 320–368.
3. Baselga J., Carbonell X., Castañeda-Soto N.J. et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 10. P. 2162–2171.
4. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 11. P. 783–792.
5. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 19. P. 4265–4274.
6. Smith I., Procter M., Gelber R.D. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 369. № 9555. P. 29–36.
7. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 16. P. 1673–1684.
8. Slamon D., Eiermann W. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (FC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2- positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2005. Vol. 94. Suppl. 1. P. S5.
9. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 16. P. 1659–1672.



10. Bianchi G., Albanell J., Eiermann W. et al. Pilot trial of trastuzumab starting with or after the doxorubicin component of a doxorubicin plus paclitaxel regimen for women with HER2-positive advanced breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. № 16. Pt. 1. P. 5944–5951.
11. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 15. P. 2474–2481.
12. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9712. P. 377–384.
13. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 16. P. 2630–2637.
14. Glück S., McKenna E.F. Jr., Royce M. XeNA: capecitabine plus docetaxel, with or without trastuzumab, as preoperative therapy for early breast cancer // *Int. J. Med. Sci.* 2008. Vol. 5. № 6. P. 341–346.
15. Untch M., Rezai M., Loibl S. Neoadjuvant treatment of HER2 overexpressing primary breast cancer with trastuzumab given concomitantly to epirubicin / cyclophosphamide followed by docetaxel / capecitabine: first analysis of efficacy and safety of the GBG. AGO multicenter intergroup-study “GeparQuattro” (abstr. 1LB) // European Breast Cancer Conference. 2008, April, 15–19, Berlin, Germany.
16. Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 16. P. 3676–3685.
17. Von Minckwitz G., Rezai M., Loibl S. et al. Effect of trastuzumab on pathologic complete response rate of neoadjuvant EC-docetaxel treatment in HER2-overexpressor breast cancer: Results of the phase III Gepar-Qattro study (abstract 226) // ASCO Breast Cancer Symposium, 2008.
18. Abramson V., Arteaga C.L. New strategies in HER2-overexpressing breast cancer: many combinations of targeted drugs available // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 5. P. 952–958.
19. Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F. et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex // *Cancer Cell.* 2004. Vol. 5. № 4. P. 317–328.
20. Molina M.A., Codony-Servat J., Albanell J. et al. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. № 12. P. 4744–4749.
21. Junttila T.T., Sundvall M., Määttä J.A. et al. ErbB4 and its isoforms: selective regulation of growth factor responses by naturally occurring receptor variants // *Trends Cardiovasc. Med.* 2000. Vol. 10. № 7. P. 304–310.
22. Agus D.B., Akita R.W., Fox W.D. et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth // *Cancer Cell.* 2002. Vol. 2. № 2. P. 127–137.
23. Scheuer W., Friess T., Burtcher H. et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. № 24. P. 9330–9336.
24. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 7. P. 1138–1144.

Neoadjuvant targeted therapy of breast cancer

V.F. Semiglazov¹, T.Yu. Semiglazova¹, A.A. Bozhok¹, A.G. Manikhas³, A.G. Vasilyev¹, V.V. Semiglazov², I.V. Nikitina¹, K.S. Nikolayev¹

¹ Federal state budgetary institution ‘Petrov Research Institute of Oncology’ of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

² State Educational Institution of Higher Professional Training ‘St. Petersburg Pavlov State Medical University’ of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

³ St-Petersburg Government-owned Health Institution ‘Minucipal Clinical Oncologic Dispensary’

Contact person: Vladimir Fyodorovich Semiglazov, vsemiglazov@mail.ru

Neoadjuvant systemic therapy is a frequent option in systemic treatment of breast cancer. Targeted therapies including trastuzumab (Herceptin®) and pertuzumab significantly improve patients’ outcomes in HER2-positive breast cancer. Certain part of patients with HER2-positive breast cancer may be cured using targeted therapies only, without chemotherapy.

Key words: breast cancer, targeted therapy