

Онкологический научный
центр РАМН, Москва

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЧТО ПРИНЕС 2013 ГОД

М.Б. Стенина

Большая социальная значимость РМЖ, с одной стороны, и широкое поле для научных исследований, с другой определяют огромный поток научной информации, обрушивающийся ежегодно на врачей, занимающихся лечением РМЖ.

Рак молочной железы (РМЖ) прочно удерживает лидирующие позиции по показателю заболеваемости и смертности. Ежедневно в мире диагностируется 3836 новых случаев РМЖ (т.е. 2,7 случая – каждую минуту!), и 1255 человек умирают от этой патологии. В России в 2012 г. были зарегистрированы 59,5 тыс. вновь заболевших РМЖ и 23,2 тыс. человек умерли от этой болезни. Для нашей страны в целом характерны рост абсолютного числа заболевших РМЖ, темпы которого замедлились, начиная с 2010 г., и снижение стандартизованного показателя смертности с 17,4 в 2007 г. до 15,9 на 100 тыс. населения в 2012 г. К сожалению на долю III и IV стадий заболевания в нашей стране все еще приходится более 30% вновь выявленных случаев, в т.ч. удельный вес III стадии существенно не изменился и составил 26,6% в 1999 г., 25,4% – в 2004 г., 26,1% – в 2009 г. и 23,8% – в 2012 г. (для сравнения: в США доля местнораспространенного РМЖ не превышает 5%). Большая социальная значимость РМЖ, с одной стороны, и широкое поле для научных исследований – с другой определяют огромный поток научной информации, обрушивающийся ежегодно на врачей, занимающихся лечением РМЖ.

Данные, которые мы можем сегодня использовать в практической деятельности

Лечение HER2-положительного РМЖ стало намного более успешным с появлением анти-HER2 препаратов, которые являются сегодня неотъемлемой частью лекарственной терапии раннего и диссеминированного РМЖ. В последние годы основной акцент в изучении различных вариантов анти-HER2 блокады переместился на дооперационный этап (т.е. на неоадьювантную терапию), т.к. с одной стороны добавление к химиотерапии одного или двух анти-HER2 препаратов позволяет существенно увеличить частоту полных морфологических регрессий, а с другой стороны достижение полной морфологической регрессии является весомым фактором прогноза в этой подгруппе больных. В 2013 г. были

Таблица 1
Показатели безрецидивной и общей выживаемости больных в исследовании NOAH

Параметры	HER2-положительный			HER2-отрицательный (n=99)
	X/T + T (n=117)	X/T (без T) (n=118)	HR (p)	
5-летняя безрецидивная выживаемость (%)	57,5	43,3	0,64 (0,016)	60,5
5-летняя безрецидивная выживаемость при pCR (%)	86,5	54,8	0,29 (0,008)	85,9
5-летняя общая выживаемость (%)	73,5	62,9	0,66 (0,055)	76,4
5-летняя опухолеспецифическая выживаемость (%)	77,4	63,9	0,59 (0,023)	78,4

Сокращения: x/t – химиотерапия, T – трастузумаб, pCR – полная морфологическая регрессия

доложены результаты очередного анализа данных исследования NOAH. Напомним, что ранее сообщалось о существенном, практически двукратном увеличении частоты полных морфологических регрессий и, как следствие, улучшении безрецидивной выживаемости при добавлении трастузумаба к неoadъювантной химиотерапии [1]. Последний анализ данных подтвердил преимущества режима с трастузумабом по показателям выживаемости при медиане времени наблюдения 5,4 года (табл. 1) [2].

Авторы сообщили также о минимальной кардиотоксичности несмотря на сочетанное применение антрациклинов и трастузумаба (2 случая обратимой симптомной сердечной недостаточности, обе пациентки живы). Вместе с тем, в этом исследовании была использована сравнительно продолжительная и сложная для повседневного применения комбинация химиотерапевтических режимов: сначала 3 курса доксорубицина и паклитаксела, затем – 4 курса паклитаксела и еще 3 курса циклофосфамида, метотрексата и фторурацила (CMF), т.е. в общей сложности 10 курсов, в т.ч. режим CMF, который практически не используется сейчас в адъювантной терапии. В исследовании ACOSOG Z1041 была использована более привычная и короткая схема неoadъювантного лечения – 4 курса фторурацила, эпирубицина и циклофосфамида (FEC 500/75/500 мг/м² каждые 3 недели) и 12 еженедельных введений паклитаксела (80 мг/м²), все больные получали также трастузумаб 4→2 мг/кг еженедельно, в общей сложности 52 нед. [3]. В исследование включались больные операбельным HER2-положительным РМЖ с размером опухолевого узла >2 см или метастазами в подмышечных лимфоузлах, в удовлетворительном общем состоянии с ФВ_{ЛЖ} >55%. Основной целью исследования была оценка частоты pCR в молочной железе при использовании различных вариантов назначения химиотерапевтических режимов и трастузумаба: в группе 1 лечение начиналось с режима FEC, после которого назначался паклитаксел одновременно с трастузумабом (FEC → паклитаксел + трастузумаб); в группе 2 лечение начиналось с паклитаксела и трастузумаба, после которых назначался режим FEC одновременно с трастузумабом (паклитаксел + трастузумаб → FEC+трастузумаб). Та-

ким образом, различной была как последовательность химиотерапевтических режимов, так и длительность введения трастузумаба на дооперационном этапе. Основные результаты изучения двух вариантов лекарственной терапии представлены в табл. 2.

Авторами не было выявлено каких-либо различий в эффективности сравниваемых вариантов лечения: последовательность назначения химиотерапевтических режимов, а также время начала введения трастузумаба не влияли на частоту полных морфологических регрессий [3]. Существенных различий в кардиотоксичности также не было выявлено [4].

Недавно перечень анти-HER2 препаратов пополнился двумя новыми лекарственными средствами – пертузумабом и Т-DM1. *Пертузумаб*, представляющий собой моноклональное антитело, действующее, подобно трастузумабу, на внеклеточный домен HER2, но на другой эпитоп, был зарегистрирован в США, Европе и России для использования в первой линии терапии (в сочетании с трастузумабом и доцетакселом) метастатического РМЖ. Результаты неoadъювантного исследования NeoSPHERE, доложенные в 2012 г. и показавшие наибольшую эффективность двойной анти-HER2 блокады в сочетании доцетакселом, послужили основанием для одобрения в 2013 г. FDA США данного режима в качестве неадъювантного.

Еще один новый анти-HER2 препарат Т-DM1 представляет собой конъюгат антитела (трастузумаба) и цитотоксического агента (мэйтенина – антимицротрубочкового препарата). Препарат является ингибитором HER2-сигнального пути, обеспечивает адресную доставку цитостатика мэйтенина непосредственно в экспрессирующие HER2 опухолевые клетки и пока не имеет аналогов ни с точки зрения структуры, ни с точки зрения механизма действия. Трастузумаб-эмтанзин связывается с HER2 и поглощается клеткой; цитотоксический компонент мэйтенин высвобождается внутри клетки и обеспечивает задержку клетки в митозе и апоптоз. Системная токсичность минимальна из-за низкой экспрессии HER2 в нормальных тканях. Первые клинические исследования с участием многократно леченных больных (медиана количества линий терапии составляла 4) продемонстриро-

Таблица 2.
Результаты изучения эффективности различных вариантов назначения антрациклинов, таксанов и трастузумаба в исследовании ACOSOG Z1041 [3].

Параметры	FEC → P+T (n=138)	P+T → FEC+T (n=142)
Эффективность		
pCR в молочной железе (%)	55,1	54,2
95% CI	46,4-63,5	45,7-62,6
pCR в молочной железе и подмышечных лимфоузлах (%)	50,7	48,6
95% CI	42,1-59,3	40,1-57,1
Токсичность 3-4 степени		
Нейтропения (%)	24,6	32,4
Слабость (%)	4,3	8,5
Сенсорная нейропатия	3,6	4,9

Сокращения: F – фторурацил, E – эпирубицин, C – циклофосфамид, P – паклитаксел, T – трастузумаб, pCR – полная морфологическая регрессия.

вали значимую эффективность препарата с частотой объективных эффектов 44%. В исследовании III фазы EMILIA при рандомизированном сравнении трастузумаба-эмтанзина с комбинацией капецитабина и лапатиниба у больных, получавших ранее таксаны и трастузумаб, были выявлены преимущества T-DM1 в показателях времени до прогрессирования и выживаемости при более благоприятном профиле токсичности.

В 2013 г. изучение T-DM1 было продолжено. В исследовании III фазы TH3RESA, в отличие от EMILIA, включались больные метастатическим и неоперабельным местнораспространенным HER2-положительным РМЖ, получавшие ранее как минимум две линии анти-HER2 терапии по поводу распространенной болезни, включая трастузумаб и лапатиниб, а также таксаны, т.е. популяция больных в целом характеризовалась отсутствием реальных перспектив терапии. T-DM1 сравнивался в этом исследовании с терапией по выбору врача. Основной целью исследования было изучение безрецидивной и общей выживаемости; кроме того оценивались частота объективных эффектов и безопасность. В исследование были включены в общей сложности 600 больных. Среди вариантов лечения в контрольной группе (по выбору врача, n=184) в 83,2% случаев были выбраны режимы с анти-HER2 препаратами, в т.ч. в 80,4% случаев – режимы с трастузумабом, и только 16,8% больных получали монорежимы химиопрепаратов (без анти-HER2 терапии). Медиана полученных ранее режимов лечения (исключая гормонотерапию) равнялась 4 в обеих группах, у 75,1% больных имелись висцеральные метастазы. Таким образом, популяция больных в данном исследовании в целом отличалась крайне неблагоприятным прогнозом. При медиане времени наблюдения 7,2 мес в группе T-DM1 и 6,5 мес. в контрольной группе медиана времени до прогрессирования была существенно больше в группе трастузумаба-эмтанзина (6,2 против 3,3 мес; стратифицированное HR=0,528 [95% CI: 0,422–0,661], p<0,0001). Эта закономерность сохранялась и при сравнении эффективности в группе T-DM1 с группой больных, получавших в качестве терапии по выбору врача режимы с трастузумабом (6,2 против 3,2 мес; стратифицированное HR=0,558 [95% CI: 0,437–0,711], p<0,0001). Эффективность T-DM1 не зависела от возраста, числа линий предшествующей терапии и вовлечения внутренних органов. При промежуточном анализе общей выживаемости (21% летальных исходов) также показано преимущество T-DM1 (медиана в экспериментальной группе не достигнута, а в контрольной составила 14,9 мес; стратифицированное HR=0,552 [95% CI: 0,369–0,826], p=0,0034). Частота объективных эффектов в группе T-DM1 также была существенно выше: 31,3 против 8,6%; разница 22,7% [95% CI: 16,2–29,2%], p<0,0001. Частота побочных эффектов ≥3 степени выраженности в группе T-DM1 была ниже (32,3% против 43,5%); симптомы токсичности ≥3 степени в группе терапии по выбору врача чаще были причиной прекращения терапии (10,9% против 6,7%) и редукции доз (19,6% против 9,4%). Частота кардиотоксичности была низкой в

обеих группах: снижение ФВЛЖ <50% у 1,1 и 1,5% больных [5]. Таким образом, результаты исследования TH3RESA полностью подтвердили данные исследования EMILIA.

Сегодня уже имеются сообщения об использовании T-DM1 в первой линии терапии. В исследовании II фазы больные распространенным HER2-положительным РМЖ получали T-DM1 (n=67) или трастузумаб в комбинации с доцетакселом (контрольная группа, n=70) в качестве первой линии терапии. Лечение проводилось до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Основными оцениваемыми показателями были время до прогрессирования и безопасность; кроме того, оценивались общая выживаемость, частота объективных эффектов и частота клинической эффективности, а также качество жизни. На момент анализа результатов медиана времени наблюдения за больными в обеих группах составила около 14 мес. Медианы времени до прогрессирования составили 14,2 мес в группе T-DM1 и 9,2 мес – в контрольной группе (HR 0,59; 95%CI 0,36–0,97). Частота объективных эффектов равнялась 64,2 и 58,0% в группах T-DM1 и контрольной, соответственно. Лечение T-DM1 сопровождалось меньшим числом побочных реакций, в том числе 3–4 степени выраженности (46,4 против 90,9%) и серьезных (20,3 против 25,7%). В группе T-DM1 симптомы токсичности реже были причиной прекращения лечения (7,2 против 34,8%). По предварительным данным общая выживаемость в сравниваемых группах не различалась [6]. Все эти результаты характеризуют T-DM1 как крайне перспективный препарат. Во всяком случае это наилучший вариант второй линии терапии после прогрессирования на фоне лечения трастузумабом и таксанами как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения переносимости. Ожидаются результаты исследования III фазы MARIANNE, в котором T-DM1 в сочетании с пертузумабом или без него сравнивается со стандартной терапией трастузумабом в сочетании с таксанами в первой линии терапии HER2-положительного метастатического РМЖ. В настоящее время T-DM1 одобрен FDA США для лечения метастатического HER2-положительного РМЖ у больных, получавших ранее трастузумаб и таксаны (доцетаксел или паклитаксел) по поводу метастатической болезни, а также у больных, у которых прогрессирование болезни произошло в течение ближайших 6 мес после завершения адъювантной терапии этими препаратами [7].

Очередное фиаско бевацизумаба при РМЖ. Доложены результаты первого анализа результатов исследования ВЕТН, в котором оценивалась целесообразность добавления бевацизумаба к адъювантной химиотерапии и трастузумабу при HER2-положительном РМЖ. При медиане времени наблюдения 38 мес безрецидивная выживаемость была одинакова и составила 92% как в группе больных, получавших бевацизумаб, так и в группе больных, не получавших этот препарат (HR 0,99; 95%CI 0,79–1,25; p=0,9610). Частота всех симптомов токсичности 3–4 ст. была сопоставима и составила 61 и 66% в группах без и с бевацизумабом, соответственно, при этом в груп-

пе антиангиогенной терапии значительно чаще встречались такие побочные эффекты 3-4 ст., как фебрильная нейтропения (7% против 11%, $p < 0,0001$), стоматит (<1% против 2%, $p < 0,0001$), инфекция на фоне нейтропении (2% против 3%, $p = 0,0268$). Кроме того, в группе бевацизумаба была выше частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (51% против 24%, $p < 0,0001$), в том числе 3-4 ст. (21% против 5%, $p < 0,0001$) и серьезных (2% против 1%, $p = 0,0278$), которые чаще приводили к прекращению лечения вообще или отмене одного из препаратов (8% против 1%, $p < 0,0001$). Бевацизумаб в общей сложности был отменен из-за побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у 7% больных. Среди специфических для бевацизумаба побочных эффектов стоит упомянуть артериальную гипертензию (19% против 4%, $p < 0,0001$), кровотечения (2% против <1%, $p < 0,0001$), протеинурию (1% против <1%, $p < 0,0001$) и такое грозное осложнение, как перфорация желудочно-кишечного тракта (11 случаев против 1 случая, $p = 0,031$), которые чаще встречались в группе бевацизумаба. Таким образом, введение бевацизумаба в течение 1 года в сочетании с адьювантной химиотерапией и трастузумабом не привело к улучшению показателей безрецидивной выживаемости у больных HER2-положительным РМЖ, при этом введение бевацизумаба усугубило токсичность лечения, в том числе за счет специфических побочных эффектов; новых видов токсичности не зарегистрировано. Авторы отметили также, что режим ТСН (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб), использованный в данном исследовании, является высокоэффективным режимом адьювантной терапии HER2-положительного РМЖ и не уступает антрациклин-содержащим комбинациям [8].

Все новое – хорошо забытое старое. Бурное развитие медицинских технологий ежегодно пополняет арсенал лечебно-диагностических методов новыми подходами. Однако, как правило, высокотехнологичные методы являются крайне дорогостоящими и при использовании без четких показаний приносят пациенту и обществу в целом минимальную пользу или не приносят ее вовсе, а в ряде случаев могут даже оказаться вредными. В 2012 г. ASCO инициировало ежегодные публикации под названием American Society of Clinical Oncology 2013 Top Five List in Oncology, посвященные рассмотрению целесообразности использования отдельных лечебно-диагностических подходов при лечении онкологических больных. В 2013 г. один из разделов такой публикации был посвящен химиотерапии диссеминированного РМЖ, а точнее – вопросу о том, что рациональнее применять у этой категории больных – моно- или полихимиотерапию. Справедливости ради следует сказать, что дискуссия по этому вопросу ведется давно, но относительно четкая позиция научного сообщества сформулирована только сейчас. Больные метастатическим РМЖ не могут быть излечены с помощью существующих сегодня противоопухолевых средств. Лекарственная терапия в данном случае носит паллиативный характер и призвана увеличить продолжительность жизни и улучшить ее каче-

ство за счет уменьшения клинических симптомов, обусловленных опухолевым ростом. Режимы полихимиотерапии безусловно позволяют достичь объективных эффектов быстрее и у большего числа больных, в ряде случаев увеличивают время до прогрессирования, однако в целом они не обеспечивают выигрыша в продолжительности жизни по сравнению с последовательным назначением этих же препаратов в виде монорежимов. Кроме того, одновременное назначение нескольких химиопрепаратов, как правило, более токсично, чем последовательное. По этой причине во всех современных руководствах при диссеминированном РМЖ рекомендуется последовательно назначать режимы, состоящие из одного химиопрепарата. Исключения составляют случаи значительного распространения болезни, создающие угрозу жизни и требующие быстрого уменьшения опухолевой массы, а также больные с высокими темпами опухолевого роста, не получавшие ранее химиотерапии. Во всех остальных случаях более рациональной является монохимиотерапия, которая сопровождается меньшей токсичностью, позволяет сохранять хорошее качество жизни, дает возможность использовать препарат в оптимальной дозе и оценить эффективность каждого лекарственного средства. Следует подчеркнуть, что такой подход касается только случаев диссеминированной болезни; при раннем РМЖ комбинированные режимы, включающие два или три химиопрепарата, в сочетании с локальной терапией улучшают показатели выживаемости. Не распространяется данная рекомендация и на использование биотерапевтических препаратов, в частности направленных на блокаду HER2, которые увеличивают выживаемость при добавлении к химиопрепаратам и по возможности должны назначаться одновременно с ними. При гормонозависимом диссеминированном РМЖ в отсутствие выраженных симптомов, обусловленных опухолевым ростом, рекомендуется последовательное назначение различных линий гормонотерапии со сменой при прогрессировании болезни, при этом одновременное назначение гормоно- и химиотерапии нецелесообразно [9].

Хороша ложка к обеду. Чрезвычайно важный с практической точки зрения ретроспективный анализ проведен Gagliato DM с соавт., которые оценили влияние срока начала адьювантной химиотерапии на отдаленные результаты лечения. В анализ были включены данные 6827 больных РМЖ I-III стадий, которые получали лечение в 1997–2011 гг. Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от времени, прошедшего от момента хирургического вмешательства до начала адьювантной химиотерапии: <30 дней, 31–60 дней и ≥ 61 дня. Оказалось, что во всей группе больных время до начала адьювантной химиотерапии не влияло на 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость, а также выживаемость без метастазов. Однако при анализе результатов в различных подгруппах больных оказалось, что отсрочка начала адьювантной химиотерапии на 61 день и более негативно сказывается на отдаленных результатах лечения при II-III стадиях заболевания (для II стадии выживаемость без метастазов: HR

1,20; 95%CI 1,02-1,43; для III стадии общая выживаемость: HR 1,76; 95%CI 1,26-2,46; безрецидивная выживаемость: HR 1,34; 95%CI 1,01-1,76; выживаемость без отдаленных метастазов: HR 1,36; 95%CI 1,02-1,80), а также у больных с тройным негативным и HER2-положительным РМЖ (общая выживаемость HR 1,54; 95%CI 1,09-2,18 и HR 3,09; 95%CI 1,49-6,39, соответственно) по сравнению с теми, у кого адъювантная химиотерапия была начата в ближайшие 30 дней после операции. Таким образом, увеличение срока между оперативным лечением и началом химиотерапии в первую очередь негативно влияло на отдаленные результаты лечения больных с распространенными стадиями болезни, при которых наиболее вероятно наличие отдаленных микрометастазов, а также при прогностически неблагоприятных вариантах РМЖ – тройном негативном и HER2-положительном, которые характеризуются высокой скоростью пролиферации и агрессивным течением. Интересно, что при HER2-положительном РМЖ отсрочка начала адъювантной химиотерапии (<30 дней против ≥61 день) ухудшала прогноз только в подгруппе больных, получавших трастузумаб (общая выживаемость HR 3,09; 95%CI 1,49-6,39), в то время как для больных, не получавших трастузумаб, время начала адъювантной химиотерапии не влияло на отдаленные результаты [10]. Таким образом, это исследование подтвердило требования большинства международных клинических рекомендаций, в которых говорится о необходимости начинать адъювантную химиотерапию в течение ближайшего месяца после хирургического лечения.

Длительность адъювантной гормонотерапии должна быть больше. Несмотря на существующий 5-летний стандарт адъювантного приема тамоксифена, изучение оптимальной длительности адъювантной гормонотерапии продолжается, поскольку около половины рецидивов РМЖ и смертей от этого заболевания происходят после завершения 5-летнего срока приема тамоксифена. Объединенный анализ данных двух исследований ATLAS и aTToM (в общей сложности 17477 больных), результаты которых оказались сходными и подтверждали друг друга, показал, что увеличение длительности адъювантного приема тамоксифена до 10 лет обеспечило дополнительное сокращение смертности от РМЖ на 25% по сравнению с 5 годами ($p=0,0004$); максимальный выигрыш наблюдался по прошествии 10 лет приема препарата. Наиболее серьезным побочным эффектом более длительного приема тамоксифена было статистически значимое увеличение частоты рака эндометрия (102 против 45 случаев) и смертности от него (37 против 20 случаев при 10- и 5-летнем приеме, соответственно), однако, по расчетам исследователей, на каждую смерть от рака эндометрия приходится 30 смертей от РМЖ, которых удастся избежать при увеличении срока приема тамоксифена до 10 лет, поэтому выигрыш в данном случае во много раз превышает риски. Авторам не удалось обнаружить каких-либо особых характеристик больного или опухоли, за исключением рецепторного статуса, которые влияли бы на степень снижения риска рецидива [11].

Болезнь легче предупредить, чем лечить. В основе существующих сегодня методов лекарственной профилактики РМЖ лежит патогенетическая взаимосвязь между эстрогенной гиперстимуляцией и заболеваемостью. Данные о возможности профилактики РМЖ с помощью лекарств первоначально были получены в исследованиях по адъювантной терапии РМЖ тамоксифеном. В дальнейшем эффективность такого подхода была подтверждена в специальных исследованиях по профилактике РМЖ у здоровых лиц, имевших повышенный риск развития РМЖ (ожидаемый 5-летний риск $e^*1,66\%$). Защитное влияние тамоксифена было ограничено группой гормонозависимых опухолей, при этом профилактический эффект в отношении РМЖ сопровождался ростом частоты рака эндометрия (в 2,5 раза) и сосудистых осложнений (включая легочные тромбоэмболии и венозные тромбозы). Данные о влиянии профилактического назначения тамоксифена на смертность от РМЖ были противоречивыми. С появлением ингибиторов ароматазы были инициированы исследования, посвященные оценке профилактических возможностей этой группы препаратов. Результаты одного из них – рандомизированного исследования III фазы IBIS-2 (**I**nternational **B**reast **C**ancer **I**nterventional **S**tudy) – были сообщены в 2013 г. [12]. В этом исследовании приняли участие здоровые женщины в менопаузе, имевшие повышенный (по крайней мере, вдвое по сравнению с популяционным) риск развития РМЖ; 1920 женщин были рандомизированы в группу анастрозола и 1944 – в группу плацебо; 47% больных ранее получали гормонозаместительную терапию. Длительность приема препаратов в обеих группах составила 5 лет. При медиане времени наблюдения 5,0 (2,0-7,1) лет РМЖ развился у 40 (2%) и 85 (4%) женщин в группах анастрозола и плацебо, соответственно (HR 0,47; 95%CI 0,32-0,68; $p<0,0001$). С учетом расчетной 7-летней заболеваемости РМЖ, равной 5,6 и 2,8% в группах плацебо и анастрозола, для предотвращения развития на протяжении 7 лет 1 случая РМЖ 36 женщин должны принимать анастрозол в течение 5 лет. Прием анастрозола не влиял на частоту развития гормононегативного РМЖ. Смертность, в том числе от РМЖ, в сравниваемых группах не различалась. Примечательно, что частота других раков в группе плацебо была выше (4 и 2%, соответственно), в том числе рака желудочно-кишечного тракта ($p=0,05$) и кожи ($p=0,07$). В целом те или иные побочные эффекты отмечены у 89% больных в каждой из групп. Частота переломов не различалась в сравниваемых группах, 17 и 15% больных получали бисфосфонаты в группах анастрозола и плацебо, соответственно. В группе анастрозола была выше частота костно-мышечных осложнений ($p=0,0001$) и артралгий ($p=0,01$), а также вазомоторных нарушений ($p<0,0001$). В то же время тромбоэмболии, цереброваскулярные нарушения, инфаркты миокарда встречались в сравниваемых группах с одинаковой частотой. В целом побочные эффекты были причиной досрочного окончания лечения в 20% случаев в группе

анастрозола и в 15% случаев в группе плацебо. Таким образом, в этом исследовании была показана эффективность анастрозола как средства профилактики РМЖ при незначительной токсичности. Несмотря на то, что большинство нежелательных явлений были связаны с эстрогенной депривацией, частота их в группе анастрозола была лишь ненамного больше по сравнению с группой плацебо, что свидетельствует о слабой причинно-следственной связи с проводимым лечением. В США в перечень препаратов, разрешенных для профилактики РМЖ, входят тамоксифен, ралоксифен и эксеместан. Тамоксифен одобрен FDA для женщин пременопаузального и менопаузального возраста, ралоксифен — для женщин в менопаузе, страдающих остеопорозом и имеющих повышенный риск развития РМЖ (ожидаемый пятилетний риск $\geq 1,66\%$). С учетом данных исследования MAP.3 панель экспертов NCCN включила эксеместан в перечень препаратов выбора для профилактики РМЖ у женщин в менопаузе ≥ 35 лет из группы повышенного риска. Однако в связи с отсутствием результатов прямого сравнения пользы и рисков эксеместана с тамоксифеном и ралоксифеном FDA пока не одобрило эксеместан в качестве средства профилактики первичного РМЖ. Результаты исследования IBIS-2 позволяют рассматривать анастрозол в качестве эффективного средства профилактики РМЖ у женщин в менопаузе. В России вопрос о профилактической лекарственной терапии РМЖ пока не рассматривается.

Данные, которые мы пока не можем использовать в практической деятельности

Значительная доля научной продукции в онкологии сегодня носит фундаментальный характер и посвящена изучению тонких молекулярно-генетических механизмов развития рака. Результаты большинства подобных исследований пока не могут быть использованы в нашей повседневной деятельности, но создают основу дальнейшего прогресса в диагностике и лечении рака.

Маркеры эффективности ингибитора m-TOR эверолимуса. Исследование BOLERO-2 продемонстрировало реальную возможность преодоления устойчивости к гормонотерапии у больных гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ, однако наряду с увеличением времени до прогрессирования в группе эверолимуса на 6,5 мес частота клинических эффектов (объективные эффекты + длительные стабилизации) составила 50,5%, а частота объективных эффектов — лишь 12%. С учетом сложного профиля токсичности и фармакоэкономических аспектов применения эверолимуса поиск маркеров, предсказывающих эффективность этого препарата, представляется крайне необходимым. В рандомизированном исследовании BOLERO-3 ежедневный прием эверолимуса в дозе 5 мг в сочетании с винорелбином и еженедельным введением трастузумаба позволили существенно увеличить выживаемость без прогрес-

сирования по сравнению с аналогичным лечением без эверолимуса в группе больных HER2-положительным РМЖ с резистентностью к трастузумабу (HR=0,78 [95% CI: 0,65–0,95]). С целью поиска возможных предсказывающих маркеров чувствительности к эверолимусу была изучена взаимосвязь между ключевыми звеньями PI3K/mTOR сигнального пути и эффективностью эверолимуса в подгруппе больных, принявших участие в исследовании BOLERO-3. Основная биомаркерная гипотеза заключалась в предположении, что опухоли, характеризующиеся активацией сигнального пути PI3K/mTOR, устойчивы к анти-HER2 терапии и могут получить максимальную пользу при назначении эверолимуса. В архивных образцах опухоли были изучены уровни фосфорилированного рибосомального протеина S6 (pS6) и фосфатазы PTEN, а также мутации гена PIK3CA в 9 и 20 экзонах. Оказалось, что максимальный выигрыш от назначения эверолимуса наблюдался среди больных с высоким уровнем pS6 (HR=0,48 [95%CI: 0,24–0,96]) или низким уровнем PTEN (HR=0,41 [95%CI: 0,20–0,82]), в то время как больные с низким уровнем pS6 или нормальным уровнем PTEN не получали пользы от назначения ингибитора m-TOR вовсе (HR=1,14 [95%CI: 0,77–1,68] и HR=1,05 [95%CI: 0,75–1,45], соответственно). Тенденция к увеличению эффективности эверолимуса отмечена также среди больных с мутацией PIK3CA, а также при активированном сигнальном пути PI3K, признаками которого считались мутация PIK3CA или низкий уровень PTEN. Взаимодействие между результатами лечения и изученными маркерами было статистически значимым для PTEN и pS6 ($p=0,01$ и $p=0,038$, соответственно), но не для PIK3CA ($p=0,32$). Выявленные закономерности согласуются с гипотезой о том, что ингибиторы m-TOR могут ослаблять устойчивость к трастузумабу, обусловленную активацией сигнального пути PI3K/m-TOR, однако, эти данные, в т.ч. возможность их клинического применения нуждаются в дальнейшем изучении [13].

Прогностическая 11-генная панель для тройного негативного РМЖ. Хорошо известно, что тройной негативный РМЖ — наиболее гетерогенная подгруппа, в которую по формальным признакам отсутствия рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2 попадают самые разнообразные варианты опухолей от чрезвычайно злокачественных до относительно благоприятных. С целью оптимизации лечения больных РМЖ с тройным негативным фенотипом была разработана прогностическая сигнатура, включающая 11 генов и позволяющая у части больных с благоприятными вариантами тройного негативного РМЖ отказаться от адъювантной химиотерапии без ущерба для отдаленных результатов. В исследовании были проанализированы образцы опухолевой ткани больных ранним РМЖ с N₀, не получавших адъювантной химиотерапии. Больные, у которых на протяжении 5 лет после хирургического лечения не возникло рецидива болезни, были отнесены к группе благоприятного прогноза. Сформированная на основании генного анализа панель из 11 генов обладает чувствительностью 89,5% и

специфичностью 70,5%. Авторы полагают, что с помощью данного анализа генов до 60% больных могут избежать ненужной адьювантной химиотерапии, назначенной с учетом традиционных рекомендаций по оценке прогноза [14]. Таким образом, создана первая валидированная генная сигнатура для РМЖ с тройным негативным фенотипом.

Список литературы

1. 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. *The Lancet*, vol. 375, no. 9712, pp. 377–384, 2010.
2. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V. et al. Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (CT+H) followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 503).
3. Buzdar A, Suman VJ, Meric-Bernstam F. et al. ACOSOG Z1041 (Alliance): Definitive analysis of randomized neoadjuvant trial comparing FEC followed by paclitaxel plus trastuzumab (FEC →P+T) with paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC plus trastuzumab (P+T →FEC+T) in HER2+ operable breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 502).
4. Ewer M, Suman VJ, Buzdar A. et al. ACOSOG Z1041 (Alliance): Cardiac events (CE) among those receiving neoadjuvant anthracyclines (A) and taxanes with trastuzumab (T) for HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 526).
5. Wildiers H, Kim SB, Gonzalez-Martin A. et al. T-DM1 for HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Primary results from TH3RESA, a phase 3 study of T-DM1 vs. treatment of physician's choice. ECC 2013:LBA15.
6. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J. et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 20;31(9):1157-1163.
7. U.S. FDA. Full Prescribing Information for Kadcyla PDF (556 kB). Retrieved 2012-02-23.
8. Slamon DJ, Swain SM, Buyse M. et al. Primary results from BETH, a phase 3 controlled study of adjuvant chemotherapy and trastuzumab ± bevacizumab in patients with HER2-positive node-positive or high risk node-negative breast cancer. SABCs 2013. S1-03. Oral presentation.
9. Schipper LE, Lyman GH, Blayney DW. et al. American Society of Clinical Oncology 2013 Top Five List in Oncology. <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.53.3943>.
10. Gagliato DM, Gonzalez-Angulo AM, Xiudong Lei X. et al. Clinical Impact of Delaying Initiation of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer. Published Ahead of Print on January 27, 2014 as 10.1200/JCO.2013.49.7693. The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.49.7693>.
11. Gray R. Long-Term Tamoxifen Benefit for Breast Cancer Confirmed. <http://www.cancernetwork.com/breast-cancer/asco-long-term-tamoxifen-benefit-breast-cancer-confirmed#sthash.AfpnNLHV.dpuf>. ASCO 2013. Oral presentation.
12. Cuzick J, Sestak I, Forbes SJ. et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international double-blind randomized placebo-controlled trial. Published Online December 12, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62292-62298](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62292-62298).
13. Jerusalem G, André F, Chen D. et al. Evaluation of everolimus (EVE) in HER2+ advanced breast cancer (BC) with activated PI3K/mTOR pathway: Exploratory biomarker observations from the BOLERO-3 trial. ECC 2013:LBA16.
14. Liu NQ, Stingl C, Look MP. et al. Comparative Proteome Analysis Revealing an 11-Protein Signature for Aggressive Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014 <http://jnci.oxfordjournals.org>.