

© ПЕРЕВОДЧИКОВА Н.И., СТЕНИНА М.Б., 2016
УДК 615.277.3.03:618.19-006.04

Переводчикова Н.И., Стенина М.Б.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

В работе рассмотрены основные итоги конференции по раннему раку молочной железы (РМЖ) 2015 г. (Санкт-Галленский консенсус), а также последние наиболее значимые результаты изучения противоопухолевых препаратов при диссеминированном РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; индивидуализация лекарственной терапии; подтипы рака молочной железы; блокаторы рецепторов эстрогенов; ингибиторы ароматазы; палбоциклиб; деносумаб; анти-HER2 препараты; трастузумаб; пертузумаб, трастузумаб-эмантанзин.

Для цитирования: Переводчикова Н.И., Стенина М.Б. Современные возможности индивидуализации лекарственной терапии рака молочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (1–2): 18–25. DOI: 10.18821/1028-9984-2015-21-1-18-25

Для корреспонденции: Стенина Марина Борисовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: mstenina@mail.ru.

Perevodchikova N. I., Stenina M. B.

MODERN POSSIBILITIES OF INDIVIDUALIZATION OF DRUG THERAPY FOR BREAST CANCER

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

In the article there are considered outputs of the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015, on the possibilities of improving the management of early breast cancer (BC) as well as the last most important results of clinical trials with antitumor drugs in advanced BC.

Keywords: breast cancer; individualization of drug therapy; breast cancer subtypes; inhibitors of estrogen receptors; inhibitors of estrogen receptors inhibitors of progesterone receptors; aromatase inhibitors; palbociclib; denosumab; anti-HER2 preparations; Trastuzumab; Pertuzumab, Trastuzumab emtansine.

For citation: Perevodchikova N.I., Stenina M.B. Modern possibilities of individualization of drug therapy for breast cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (1–2): 18–25. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-1-18-25

For correspondence: Marina B. Stenina, MD, PhD, DSc leading researcher Department of clinical pharmacology and chemotherapy of the Research Institute of Clinical Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation, E-mail: mstenina@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 27 November 2015

Accepted 10 December 2015

Рак молочной железы (РМЖ) – гетерогенная опухоль, включающая несколько вариантов с различными фенотипами, отличающимися по течению заболевания и чувствительности к противоопухолевым воздействиям. С расширением представлений об особенностях РМЖ и увеличением арсенала противоопухолевых средств проблема оценки прогноза и выбора оптимального варианта терапии приобретает все большую актуальность. На рубеже XX–XXI века с развитием молекулярной биологии и созданием высокотехнологичных методик молекулярно-генетического анализа появилась реальная возможность одномоментной оценки экспрессии множества генов, участвующих в контроле роста, дифференцировки и гибели клеток, т. е. появилась возможность создания молекулярного портрета опухоли. Молекулярно-генетическое исследование опухолей у большого контингента больных РМЖ, клиническое течение которых было тщательно прослежено, позволило группе американских и норвежских специалистов из онкологических центров Стенфордского университета, Университета Северной Королины, Калифорний-

ского университета, центров Осло и Бергена создать молекулярную классификацию РМЖ, впервые опубликованную в 2000 г. (Pergou С.и соавт., Sorlier Т. и соавт.) [1, 2]. С помощью профилирования экспрессии генов и микрочипов (DNA-microarrays) и последующего компьютерного иерархического кластеринга они выделили 5 подтипов РМЖ, отличающихся по молекулярно-генетическим характеристикам: люминальные А и В, HER2-экспрессирующий, базальноподобный и нормоподобный. Эти результаты оказались воспроизводимыми и повторение молекулярно-генетических исследований в других странах на различных популяциях больных подтвердило, что **выделенные молекулярные подтипы являются внутренними (intrinsic), т. е. свойственными самой опухоли, биологическими вариантами РМЖ, не зависящими от расы, возраста, стадии процесса, но коррелирующими с данными об экспрессии рецепторов стероидных гормонов и рецепторов 2-го типа эпидермального фактора роста (HER2), а также с выживаемостью больных [3–5].**

По молекулярно-генетическим характеристикам

РМЖ делится на два биологически различных типа – ЭР-позитивный и ЭР-негативный (ЭР – рецепторы эстрогенов). В первый входят люминальные А и В подтипы. Больные с этими подтипами имеют лучший прогноз, чем больные, входящие во второй, ЭР-негативный, тип, включающий 3 подтипа: HER2-обогащенный с гиперэкспрессией HER2, базальноподобный с экспрессией генов, частично характерных для базального эпителия нормальной молочной железы, и выделенный в последние годы подтип с низкой экспрессией клаудинов – белков, обеспечивающих клеточную адгезию. Кроме того, к ЭР-негативному РМЖ относится нормоподобный подтип, по своей генетической характеристике близкий к нормальной ткани молочной железы, который, по-видимому, является артефактом [6, 7].

ЛЮМИНАЛЬНЫЕ ПОДТИПЫ РМЖ клинически соответствуют рецептор-положительному РМЖ, обычно экспрессируют люминальные цитокератины 7/8, 18, 19, а также гены ЭР – люминальный А подтип в большем количестве, люминальный В подтип в меньшем количестве.

Люминальный А подтип составляет около 40% всех случаев РМЖ, характеризуется выраженной экспрессией генов ЭР и низкой экспрессией генов пролиферации. Это опухоль с наиболее благоприятным прогнозом.

Люминальный В подтип, составляющий около 30% всех случаев РМЖ, характеризуется менее выраженной экспрессией генов, связанных с ЭР, может экспрессировать гены *HER2* и имеет большую по сравнению с люминальным А подтипом экспрессию генов пролиферативного кластера. Эта опухоль прогностически менее благоприятна по сравнению с люминальным А подтипом.

HER2-ОБОГАЩЕННЫЙ ПОДТИП составляет около 15% случаев РМЖ и отличается высокой экспрессией генов кластера *HER2* и пролиферативного кластера и низкой экспрессией генов кластеров рецепторов стероидных гормонов (часть опухолей, экспрессирующих гены *HER2* и одновременно гены люминального кластера, входят в люминальный подтип В). До введения в практику анти-HER2 препаратов прогноз при HER2-обогащенном подтипе был наиболее неблагоприятным, но сейчас ситуация изменилась в связи с возможностью применения трастузумаба и других анти-HER2 препаратов.

ОПУХОЛИ БАЗАЛЬНО-ПОДОБНОГО ПОДТИПА, составляющие около 15% всех случаев РМЖ, характеризуются низкой экспрессией генов люминального кластера и *HER2*-кластера. Эти опухоли не содержат ЭР, ПР и HER2 (ПР – рецепторы прогестерона), однако не существует полного совпадения понятий базально-подобного и тройного негативного (ТН) РМЖ. Базально-подобные опухоли характеризуются высокой экспрессией генов пролиферативного кластера, геномной нестабильностью и высокой экспрессией гена эпидермального фактора роста (*EGFR*), а также наличием уникального кластера базальных генов, включая базальные цитокератины 5/6, 14 и 17. До 10% больных базально-подобным РМЖ имеют мутированный ген *BRCA1* и 80% больных с мутированным *BRCA* имеют базальноподобный подтип РМЖ. Базально-подобный подтип РМЖ чаще встречается у молодых женщин и имеет неблагоприятный прогноз, но характеризу-

Таблица 1

Лечебно-ориентированная классификация подгрупп РМЖ (Санкт-Галленский консенсус 2015 г.)

Клиническая группа	Примечание
Тройной негативный РМЖ	Негативные ЭР, ПР и HER2
Гормон-рецептор негативный и HER2 позитивный (ЭР-, ПР-, HER2+)	Рекомендации ASCO/CAP
Гормон-рецептор позитивный и HER2-позитивный (ЭР+, ПР+, HER2+)	Рекомендации ASCO/CAP
Гормон-рецептор позитивный и HER2 негативный	ЭР и/или ПР $\geq 1\%^*$
Люминальные опухоли:	
высокие показатели рецепторов, низкая пролиферация (люминальный тип А), небольшой объем опухоли	«Благоприятный прогноз» по мультипараметрическим молекулярным маркерам (если доступны). Высокие показатели ЭР/ПР, четко низкий индекс Ki-67, нет или низкая вовлеченность лимфатических узлов (0–3 метастаза в лимфатических узлах подмышечной области), небольшой объем первичной опухоли (T_{1-2})
промежуточный	«Промежуточный прогноз» по данным мультипараметрических молекулярных маркеров (если доступны)***. Неопределенность в отношении степени риска и чувствительности к гормональной и цитотоксической терапии
низкое содержание рецепторов, высокая пролиферация (люминальный тип В), значительный объем опухоли	«Неблагоприятный прогноз» по данным мультипараметрических молекулярных маркеров (если доступны). Невысокие показатели ЭР и ПР, четко повышенный Ki-67***. Более экстенсивное вовлечение лимфатических узлов, 3-я степень злокачественности, экстенсивная лимфососудистая инвазия, больший T (T_3)

Примечание. * – содержание ЭР между 1 и 9% рассматривается как неопределенное. Гормонотерапия в качестве единственного метода лекарственной терапии не может рассматриваться как надежное лечение у больных с такими показателями; ** – не все тесты на мультипараметрические молекулярные маркеры дают промежуточные показатели; *** – Ki-67 должен интерпретироваться в зависимости от данных каждой лаборатории. Например, если в данной лаборатории медиана Ki-67 для рецептор-положительных опухолей равняется 20%, показатель 30% и выше рассматривается как высокий, а 10% и ниже – как низкий.

ется чувствительностью к цитотоксическим препаратам.

Сравнительно недавно выделенный **ПОДТИП С НИЗКОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ КЛАУДИНОВ** отличается отсутствием или низкой экспрессией генов, обеспечивающих межклеточную адгезию (клаудины 3, 4, 7, е-кадгерин) и увеличенным содержанием маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, наличием генов иммунного ответа и признаков стволовых клеток РМЖ. Этот подтип составляет около 5% всех случаев РМЖ и отличается более медленным ростом по сравнению с базальноподобным РМЖ.

Молекулярная классификация РМЖ, основанная

Системная адъювантная терапия (Санкт-Галленский консенсус 2015 г.)

Клиническая подгруппа	Тип терапии	Примечание
ТН РМЖ	Цитотоксическая терапия, включающая антрациклины и таксаны	Производные платины могут рассматриваться у больных с мутациями <i>BRCA</i>
	ЭР отрицательные и HER2 позитивный	
$T_{1a}N_0$	Без системной терапии	
$T_{1b,c}N_0$	Химиотерапия + трастузумаб	Рассмотреть возможность применения паклитаксела + 12 мес трастузумаба без антрациклинов
Более высокие стадии Т или N	Антрациклины → таксаны с одновременным применением трастузумаба до 12 мес	Больные с противопоказаниями к антрациклинам могут получать ТСН (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб), однако противопоказания к антрациклинам могут ограничивать и использование трастузумаба
	ЭР+ и HER2+	
	Выбор терапии трастузумабом и цитотоксиками в зависимости от стадии (см. выше) + гормонотерапия в соответствии с функцией яичников (см. ниже)	
	ЭР+ и HER2- (люминальная опухоль)	
Без маркеров сниженной чувствительности к гормонотерапии (подобный люминальному А)	Гормонотерапия в соответствии с функцией яичников	См. табл. 1 Рассмотреть возможность химиотерапии, если поражены ≥ 4 лимфатических узла
Пременопауза, низкий риск	Тамоксифен 5 лет	
Другие больные в менопаузе	Тамоксифен 5–10 лет или супрессия функции яичников + тамоксифен или супрессия функции яичников + экзестан (ингибитор ароматазы)	
Постменопауза, низкий риск	Тамоксифен 5 лет	
Другие больные в менопаузе	Предпочтительно ингибитор ароматазы в начале, продленная адъювантная терапия (см. текст)	Нет доказательств безопасности и эффективности лечения ингибитором ароматазы более 5 лет
Факторы, указывающие на возможность отказа от цитотоксиков, несмотря на люминальный В- фенотип		«Хорошие» результаты мультипараметрических молекулярных тестов (если доступны)

на сопоставлении данных генетического анализа, особенностей течения процесса и ответа на терапевтические воздействия, получила признание и реально используется в современной клинической практике. Однако, учитывая, что методика генетического профилирования сложна и практически недоступна для широкого круга лечебных учреждений, в качестве суррогатного метода определения подтипа опухоли используется ее иммуногистохимическая характеристика; кроме того, в последние годы отмечается возврат интереса к клинико-биологическим особенностям опухоли.

В связи с тем что в клинической практике в первую очередь возникает потребность в выборе оптимальной адъювантной терапии, на последней Санкт-Галленской конференции по раннему РМЖ, проходившей в 2015 г. в Вене, для выбора адъювантной терапии при раннем РМЖ использован лечебно-ориентированный вариант клинической классификации, в котором в зависимости от экспрессии ЭР и ПР, HER2, индекса Ki-67 и степени распространенности опухоли выделены следующие клинические подгруппы РМЖ:

1. ТН РМЖ (отсутствие экспрессии ЭР, ПР и HER2).

2. Опухоли, отрицательные по гормональным рецепторам и положительные по HER2.

3. Опухоли, положительные по гормональным рецепторам и положительные по HER2.

4. Опухоли, положительные по гормональным рецепторам и отрицательные по HER2, т. е. опухоли люминального типа, разделенные на 3 подгруппы по прогностическим признакам.

В подгруппу с низким риском рецидива отнесены опухоли люминального А подтипа (высокий уровень гормональных рецепторов, низкая пролиферативная активность при небольшом распространении опухоли, низкий Ki-67, который оценивается индивидуально, исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории, и благоприятный прогноз по мультипараметрическим молекулярным маркерам в случае их доступности).

В подгруппу с промежуточным риском отнесены опухоли, соответствующие промежуточному прогнозу по данным мультипараметрических маркеров (если они доступны).

В подгруппу высокого риска входят опухоли с низким содержанием гормональных рецепторов, высоким пролиферативным индексом Ki-67 при значительном вовлечении в процесс лимфатических

узлов, размером T₃, III степени злокачественности, показателями неблагоприятного прогноза по мультипараметрическим молекулярным маркерам (если последние доступны).

Лечебно-ориентированный вариант клинической классификации, представленный экспертами Санкт-Галленской конференции 2015 г., приводится в табл. 1 [8].

В сущности эта лечебно-ориентированная классификация РМЖ 2015 г. представляет вариант классификации, основанной на суррогатном определении молекулярных подтипов РМЖ, принятой экспертами XIII Международной конференции по адъювантной терапии (Санкт-Галлен, 2013) [9], дополненный клиническими характеристиками опухоли пациентки.

Особое значение имеет принцип выбора адъювантной химиотерапии для больных ранним РМЖ (T₁₋₃N₁₋₃). В этой ситуации реально оценить правильность выбора (эффективность проводимого лечения) можно только в процессе наблюдения за больной при оценке отдаленных результатов. Для больных местно-распространенным и диссеминированным РМЖ проблема выбора оптимального терапевтического режима не менее важна, но оценить правильность принятого решения и при необходимости изменить тактику лечения можно непосредственно в процессе терапии, иногда после первых двух курсов лечения. Принцип выбора системной адъювантной терапии представлен в табл. 2.

У больных ТН РМЖ используется химиотерапия, для лечения больных с рецептор-отрицательным и HER2-позитивным РМЖ применяются анти-HER2-препараты с химиотерапией, для гормон-позитивных больных с гиперэкспрессией HER2 гормонотерапия или цитотоксическая химиотерапия сочетается с анти-HER2-терапией, для больных люминальным типом А основным методом лечения является гормонотерапия, для больных, страдающих РМЖ люминального В подтипа, используется гормонотерапия и химиотерапия.

Безусловно, эти общие установки при окончательном выборе должны индивидуализироваться в зависимости от распространенности и особенностей течения опухолевого процесса, общего состояния, возраста, функции яичников пациентки, ее предпочтений и социально-экономической ситуации.

Современные клинические исследования, посвященные лекарственному лечению РМЖ, как правило, рассматривают результаты соответственно молекулярно-биологическим подтипам этой опухоли.

В исследованиях 2015 г. подтверждено, что при ТН РМЖ, частота встречаемости которого составляет около 20%, цитотоксическая терапия является методом выбора.

ТН РМЖ – это агрессивная, быстро прогрессирующая опухоль с ранним вовлечением в процесс висцеральных органов и неблагоприятным прогнозом, в то же время обладающая чувствительностью к цитотоксической химиотерапии. РМЖ с тройным негативным фенотипом составляет 18,5% в Российской популяции больных РМЖ [10]. Противоопухолевой активностью при ТН РМЖ обладают антрациклины, таксаны, антиметаболиты (капецитабин, гемцитабин), микротрубочковые ингибиторы, алкилирующие агенты, включая производные платины, ингибиторы PARP. Вне клинических исследований

наиболее популярным режимом адъювантной и неоадъювантной химиотерапии при ТН РМЖ является использование антрациклинов и таксанов, а также их комбинаций. При местно-распространенных опухолях неоадъювантная химиотерапия позволяет оценить индивидуальную чувствительность ТН РМЖ к цитотоксическим препаратам и дает основание для оценки прогноза в зависимости от степени повреждения опухоли (лекарственного патоморфоза, динамики Ki-67).

При метастатическом ТН РМЖ не доказаны преимущества ни одного терапевтического режима. Оправдано последовательное использование активных при этой опухоли цитотоксических препаратов в виде моно- и полихимиотерапии. К числу активных при ТН РМЖ препаратов относятся таксаны (паклитаксел, доцетаксел, паклитаксел, связанный с альбумином), антрациклины (доксорубин, эпирубин, пегилированный липосомальный доксорубин), эрибулин, иксабепилон, гемцитабин, винорелбин, капецитабин, ингибиторы PARP. Доказана активность производных платины при *BRCA*-ассоциированном тройном негативном РМЖ, однако убедительных доказательств преимущества этих препаратов при sporadicком ТН РМЖ не получено. Повышение частоты полного патоморфологического эффекта при использовании платиносодержащих режимов не всегда транслируется в улучшение отдаленных результатов, поэтому производные платины могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения, но не для широкого практического применения при ТН РМЖ [10].

Молекулярная гетерогенность ТН РМЖ показана В. Lehmann и О. Bauer [11], выделившими 7 молекулярных подтипов этой опухоли: базальноподобный 1-го типа (BL-1), базальноподобный 2-го типа (BL-2), иммуномодуляторный (IM); мезенхимальноподобный (M); подобный мезенхимальной стволовой клетке (MSL); люминальный андроген-рецептор-позитивный (LAR) и неклассифицируемый (UNSC). Показаны различия чувствительности этих подтипов к противоопухолевым воздействиям, в частности изучен ответ на лекарственную терапию клеточных линий различных подтипов ТН РМЖ [13]. Показано, что клеточные линии BL-1 обогащены мутациями *BRCA* и чувствительны к цисплатину, клетки линии IM обогащены регуляторами иммунного ответа, а клетки линии LAR ТН РМЖ содержат мутации PIK3CA и менее чувствительны к стандартной химиотерапии. Последние данные стимулировали исследования по использованию ингибиторов рецепторов андрогенов (AR) при люминальном AR-позитивном ТН РМЖ. Применение бикалутамида привело к стабилизации в течение 24 нед у 5 из 26 больных с AR + ТН РМЖ [14].

На ASCO 2015 г. рассмотрены перспективы персонализированной терапии при ТН РМЖ с выбором терапии в соответствии с гистологическим и молекулярным подтипами ТН РМЖ. Наиболее перспективно изучение производных платины и ингибиторов PARP при BL-1 подтипе РМЖ и изучение ингибиторов андрогенов при LAR подтипе.

Изучается возможность терапии энзалутамидом больных распространенным AR-позитивным ТН РМЖ. Разработан предикторный тест, позволяющий отбирать больных, у которых использование антиандрогенов перспективно [15, 16].

В настоящее время 6 ингибиторов PARP проходят клинические испытания, 2 из них разрешены к применению при *BRCA*-ассоциированном раке яичников. Показана противоопухолевая активность олапариба и велипариба при РМЖ с наличием мутаций *BRCA* и начато рандомизированное исследование OlmpriA – изучение олапариба в адъювантной терапии ТН РМЖ с мутацией *BRCA*.

От 18 до 20% всех больных РМЖ имеют признаки гиперэкспрессии рецептора HER2 (или) амплификации его гена. В связи с тем, что данные о гиперэкспрессии HER2 открывают возможности терапии анти-HER2-препаратами, в первую очередь трастузумабом, определение HER2-статуса при диагностике РМЖ является обязательным. Ввиду возможности расхождения показателей экспрессии HER2 в первичной опухоли и метастазах целесообразно исследовать впервые появившиеся метастазы на экспрессию HER2, особенно если первичная опухоль была HER2-негативной. Желательно во всех возможных случаях исследовать метастазы на экспрессию HER2, особенно если они появились через много лет после первичного лечения. Для всех больных с HER2-гиперэкспрессирующим РМЖ должна рассматриваться возможность применения анти-HER2-терапии. Наиболее изученный и клинически значимый анти-HER2-препарат трастузумаб используется при HER2-гиперэкспрессирующем РМЖ в сочетании с цитотоксическими препаратами; при HER2-гиперэкспрессирующем РЭ-позитивном РМЖ анти-HER-терапия может применяться с гормонотерапией. При гиперэкспрессии HER2 у больных с РЭ-позитивными опухолями выбор гормональных препаратов проводится в соответствии с общими принципами гормонотерапии рецептор-положительного РМЖ.

Мета-анализ пяти рандомизированных исследований по применению трастузумаба при HER2-позитивном РМЖ, включающий данные о 125 тыс. больных, из которых 4220 имели $T_1 \leq 2$ см, показал [17], что адъювантное применение трастузумаба улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости при HER2-позитивном РМЖ, включая больных с начальной стадией $T_{1c}N_{0-1}$ (≤ 2 см). Для РМЖ стадий T_{1a} и $T_{1b}N_0$ недостаточно данных (не проводилось специальных исследований), поэтому мнения экспертов Санкт-Галленского консенсуса и ASCO расходятся. Первые считают, что больные РМЖ $T_{1a}N_0$ не требуют адъювантной анти-HER2-терапии, в то время как больным $T_{1b-c}N_0$ такая терапия показана. Эксперты ASCO рекомендуют адъювантное использование трастузумаба у *всех* больных HER2-позитивным РМЖ. Российские эксперты не поддерживают применение анти-HER2-препаратов у больных ранними стадиями РМЖ (pT_{1b-c}), учитывая отсутствие рандомизированных исследований с участием этой когорты больных и благоприятный прогноз [18].

К настоящему времени в распоряжении клиницистов, кроме вошедшего в практику в 1998 г. трастузумаба, имеются лапатиниб и пертузумаб, а также иммуноконъюгат трастузумаб и производного мейтензина препарат трастузумаб-эманзин (T-DM1), разрешенный к применению в 2013 г. Проходит клинические испытания нератиниб – необратимый тирозинкиназный панHER-ингибитор с доказанной

клинической эффективностью у больных метастатическим HER2-позитивным РМЖ, ранее получавших трастузумаб. Нератиниб изучается с точки зрения возможного увеличения безрецидивной выживаемости у больных с I–III стадиями HER2-позитивного РМЖ, закончивших адъювантную терапию трастузумабом не ранее чем за 2 года до включения в исследование (исследование ExteNET). На опыте лечения 2821 больной показано, что нератиниб (240 мг/сут в течение 12 мес) увеличивает 2-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) в подгруппе больных гормонозависимым HER2-позитивным РМЖ. Наиболее частым побочным явлением при использовании нератиниба была диарея, которая у 40% больных достигала III степени выраженности [19].

В исследовании CLEOPATRA сравнивались 2 варианта анти-HER2-терапии: монотерапии трастузумабом в стандартной дозе 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) и комбинации трастузумаба с пертузумабом (нагрузочная доза 840 мг, поддерживающая доза 420 мг). Оба варианта анти-HER2-терапии назначались в сочетании с доцетакселом (75 мг/м²). Использование двойной анти-HER2-терапии позволило увеличить медиану времени до прогрессирования (ВДП) на 6,3 мес [с 12,4 до 18,7 мес; относительный риск (ОР) 0,69; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,5–0,81] во всей группе больных, а в подгруппе больных, не получавших ранее трастузумаб, – на 9 мес (с 12,6 до 21,6 мес; ОР 0,60; 95% ДИ 0,43–0,83).

Добавление пертузумаба обеспечило выигрыш в общей выживаемости (ОВ), равный 15,7 мес (40,8 против 56,5 мес; ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,84; $p = 0,0002$). При подгрупповом анализе выигрыш не зависел от предшествующей адъювантной терапии, в том числе факта назначения трастузумаба, региона проживания, возраста, рецепторов стероидных гормонов.

Особый интерес вызывает (T-DM1 (Кадсила) – конъюгат моноклонального антитела трастузумаба и цитотоксика производного мейтензина. В исследовании III фазы EMILIA сравнивалась эффективность T-DM1 и комбинации лапатиниба с капецитабином у больных местно-распространенным или метастатическим HER2-позитивным РМЖ, ранее получавших трастузумаб и таксаны. Применение T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг каждые 3 нед увеличило медиану общей продолжительности жизни на 6 мес (30,9 мес против 25,1 мес) при медиане ВДП 9,6 мес (в группе сравнения 6,4 мес). Токсичность T-DM1 была меньше токсичности комбинации сравнения. T-DM1 рекомендован в виде монотерапии при метастатическом или местно-распространенном неоперабельном РМЖ с гиперэкспрессией HER2 у больных, ранее получавших трастузумаб и таксаны [21].

В исследовании MARIANNE сравнивались 3 варианта первой линии лечения метастатического HER2-положительного РМЖ: использование комбинации таксанов с трастузумабом, препарата T-DM1 и T-DM1 в комбинации с пертузумабом. Оказалось, что T-DM1–содержащие режимы были не менее (но и не более) эффективны по сравнению со стандартной комбинацией трастузумаба и таксанов, обладая лучшей переносимостью (реже возникала нейтропения, но чаще отмечалась тромбоцитопения и повышение трансаминаз). Авторы (Ellis P., Barrios C., Eiermann W. и соавт.) считают, что T-DM1 может рас-

смаиваться как альтернатива комбинации трастузумаба и таксанов[23].

Нельзя не согласиться с заключением S. Verma [22], что с появлением новых активных анти-HER2-препаратов перспективы для больных HER2 позитивным РМЖ улучшаются.

Подавляющее большинство (70%) больных РМЖ имеют *рецептор-положительные гормонозависимые опухоли*. Тактика адъювантного лечения больных с рецептор-положительным РМЖ детально рассматривалась на Санкт-Галленской конференции по раннему РМЖ 2015 г. Анализ крупных исследований SOFT и TEXT, оценивающих роль овариальной супрессии (ОС) в качестве составной части адъювантной гормонотерапии больных в пременопаузе, показал, что ОС улучшает результаты лечения женщин молодого возраста (< 35 лет), имеющих факторы повышенного риска рецидива; ингибиторы ароматазы в сочетании с ОС обеспечивали большую безрецидивную выживаемость по сравнению с тамоксифеном ($\pm$ ОС). Большинство экспертов проголосовали за назначение ОС при наличии одного из следующих показателей:

- сохраняющая функция яичников после адъювантной химиотерапии;
- вовлечение в опухолевый процесс ≥ 4 подмышечных лимфатических узлов;
- III степень злокачественности опухоли;
- высокий риск рецидива по данным мультигенного анализа.

Большинство экспертов высказались также в пользу назначения ингибиторов ароматазы (а не тамоксифена) в том случае, если по совокупности клинических данных принято решение об использовании ОС [8].

Среди работ по изучению новых препаратов большой интерес представляют результаты исследования PALOMA-3, в котором оценивалась эффективность палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом в сравнении с монотерапией фулвестрантом во 2-й линии гормонотерапии метастатического гормонозависимого РМЖ. Палбоциклиб представляет собой низкомолекулярный ингибитор циклинзависимых киназ 4/6 и в исследовании II фазы PALOMA-1 (1-я линия гормонотерапии HER2-отрицательных опухолей) в сочетании с ингибитором ароматазы летрозолом показал хорошие результаты, практически удвоив медиану ВДП (20,2 мес против 10,2 мес; 95% ДИ 13,8–27,5 мес). В исследовании PALOMA-3 521 больная диссеминированным HER2-отрицательным РМЖ с прогрессированием на фоне гормонотерапии 1-й линии была рандомизирована на терапию фулвестрантом в сочетании с палбоциклибом либо фулвестрантом в сочетании с плацебо. Медиана ВДП составила 9,8 мес в группе комбинированной терапии (фулвестрант + палбоциклиб) и 3,8 мес в группе монотерапии фулвестрантом (ОР 0,42; 95% ДИ 0,32–0,504; $p < 0,001$), частота контроля заболевания (объективные эффекты + длительная стабилизация) составила 34% в группе получавших фулвестрант + палбоциклиб и 19% в группе монотерапии фулвестрантом (95% ДИ 13,4–25,6; $p < 0,001$) [26, 27]. Наиболее частыми побочными явлениями III–IV степени в группе палбоциклиба + фулвестранта была нейтропения – 62% (в группе «плацебо + фулвестрант» – 0,6%), анемия – 2,6% (1,7%), тромбоцитопения – 2,3% (0%), уста-

лость – 2% (1,2%). Фебрильная нейтропения отмечена в 2,6 и 1% случаев в группе палбоциклиба и плацебо соответственно. Эти данные позволяют считать комбинацию палбоциклиба с фулвестрантом эффективным режимом для пациенток с метастатическим эстроген-рецептор-позитивным РМЖ.

Изучению деносумаба как средства профилактики остеопороза у больных ранним гормонозависимым РМЖ, получающих ингибиторы ароматазы адъювантно, посвящено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы ABCSG18[28]. В этом исследовании, включающем 3420 больных, сравнивались результаты применения каждые 6 мес деносумаба 60 мг либо плацебо. Основным оцениваемым показателем было время от момента рандомизации до первого эпизода перелома, связанного с остеопорозом. Деносумаб улучшил результаты, увеличив этот показатель по сравнению с плацебо (ОР 0,50, 95% ДИ 0,39–0,65; $p < 0,0001$) и уменьшив число переломов (92 против 176 в группе плацебо). Частота и выраженность побочных явлений существенно не различались в сравниваемых группах, преобладали побочные эффекты, свойственные ингибиторам ароматазы. По заключению авторов деносумаб эффективен и безопасен при использовании в качестве средства профилактики остеопороза и связанных с ним переломов у больных ранним гормонозависимым РМЖ, получающих адъювантно ингибиторы ароматазы.

Принцип индивидуализации является ведущей тенденцией современной лекарственной терапии опухолевых заболеваний. РМЖ – опухоль, гетерогенность которой известна с конца XIX века и продолжает изучаться в настоящее время с использованием современных технологий. Это пример значимости индивидуализации для выбора терапевтического подхода в зависимости от клинических и молекулярно-биологических особенностей опухоли и ее носителя. Улучшающиеся результаты лечения РМЖ на популяционном уровне – снижение смертности от РМЖ в ряде стран, несмотря на рост заболеваемости, является доказательством эффективности этого принципа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast cancer. *Tumors Nature*. 200; 406: 747–52.
2. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinoma distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98: 10 569–74.
3. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100: 8418–23.
4. Sortirou C, Neo S.Y., Mc Shane L.M. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from population based study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100: 10 393–8.
5. Perou C.M., Molecular stratification of triple negative breast cancer. *Oncologist*. 2011; 16 (Suppl. 1): 61–70.
6. Prat A., Parker J.S., Karginova O et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of

- breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 12: R68.
7. Wigelt B., Mackay A., A'Hern R. et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 339–49.
8. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsh A et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer. St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol. Adv.* Access published May 4 2015/ <http://anonc.oxfordjournal.org>
9. Goldhirsh A., Wood W.C., Coates A.S et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 1736–47.
10. Жукова Л.Г. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности. *Вопросы онкологии.* 2015; 2: 189–94.
11. Lehmann R.D., Bauer L.A., Chen I et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2750–67.
12. Lehmann B.D., Pietersen J.A., Tan A.R. Triple-negative breast cancer: molecular subtypes and new targets for therapy. *Clin. Cancer Res.* 2013; 35: e31–9.
13. Masuda H., Baggerly K.A., Wang Y. et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 5533–40.
14. Gucalp A., Tolane S.M., Isakoff S. et al. Targeting the androgen receptor (AR) in women with AR+ ER-/PR- metastatic breast cancer (MBC). *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (Suppl.): Abstr. 1006.
15. Traina T.A., Miller K., Yardley D.A. et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.): ASCO Abstr. 1003.
16. Parker J.S., Peterson A.C., Tudor I.C. et al. A novel biomarker to predict sensitivity to enzalutamide (ENZA) in TNBC. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (15, Suppl.): 1083.
17. O'Sullivan C.C., Bradbury I., Campbell C. Efficacy of adjuvant trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer and tumors ≤ 2 cm: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (24): 2600–8.
18. Семглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семглазов В.В. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St Gallen 2015, адаптированные экспертами Российского общества онкомаммологов. *Онкология женской репродуктивной системы.* 2015; 15 (3): 43–60.
19. Chan A., Delaloge S., Holmes F.A. et al. Neratinib after adjuvant chemotherapy and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: primary analysis at 2 years of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial (ExteNET). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.): ASCO Abstr. 508.
20. Swain S., Kim S., Cortes J. et al. Final overall survival analysis from the CLEOPATRA study of first-line pertuzumab, trastuzumab and docetaxel in pts with HER2-positive metastatic breast cancer. *ESMO.* 2014; 3500_PR.
21. Blackwell K.L., Miles D., Gianni L. et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab and a taxane. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (Suppl.): Abstr. LBA1.
22. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for her2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (19): 1783–91.
23. Ellis P.A., Barrios C.H., Eiermann W., Toi M., Im Y.H., Conte P.F. et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) $\pm$ pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.): Abstr. 507.
24. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A., Fleming G.F. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (2): 107–18.
25. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 436–46.
26. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 25–35.
27. Turner N.C., Ro J., Andre F. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. DOI: 1056/NEJMoa1505270.
28. Gnant M., Pfeiler G., Dubsy P.C. et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled trial. www.thelancet.com. Published online June 1, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60995-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60995-3).

REFERENCES

1. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast cancer. *Tumors Nature.* 200; 406: 747–52.
2. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinoma distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 10 569–74.
3. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 8418–23.
4. Sortirou C., Neo S.Y., Mc Shane L.M. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from population based study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 10 393–8.
5. Perou C.M., Molecular stratification of triple negative breast cancer. *Oncologist.* 2011; 16 (Suppl. 1): 61–70.
6. Prat A., Parker J.S., Karginova O et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 12: R68.
7. Wigelt B., Mackay A., A'Hern R. et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 339–49.
8. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsh A et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer. St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol. Adv.* Access published May 4 2015/ <http://anonc.oxfordjournal.org>
9. Goldhirsh A., Wood W.C., Coates A.S et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 1736–47.
10. Zhukova L.G. Breast cancer with triple negative phenotype in Russian population of patients. Clinical and morphological features. *Voprosy onkologii.* 2015; 2: 189–94. (in Russian)
11. Lehmann R.D., Bauer L.A., Chen I et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2750–67.
12. Lehmann B.D., Pietersen J.A., Tan A.R. Triple-negative breast

- cancer: molecular subtypes and new targets for therapy. *Clin. Cancer Res.* 2013; 35: e31–9.
13. Masuda H., Baggerly K.A., Wang Y. et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 5533–40.
 14. Gucalp A., Tolaney S.M., Isakoff S. et al. Targeting the androgen receptor (AR) in women with AR+ ER-/PR- metastatic breast cancer (MBC). *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (Suppl.): Abstr. 1006.
 15. Traina T.A., Miller K., Yardley D.A. et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.): ASCO Abstr. 1003.
 16. Parker J.S., Peterson A.C., Tudor I.C. et al. A novel biomarker to predict sensitivity to enzalutamide (ENZA) in TNBC. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (15, Suppl.): 1083.
 17. O'Sullivan C.C., Bradbury I., Campbell C. Efficacy of adjuvant trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer and tumors ≤ 2 cm: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (24): 2600–8.
 18. Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. et al. General recommendations for the treatment of early breast cancer St Gallen 2015 adapted by experts of Russian society of oncomammology. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy.* 2015; 15 (3): 43–60. (in Russian)
 19. Chan A., Delaloge S., Holmes F.A. et al. Neratinib after adjuvant chemotherapy and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: primary analysis at 2 years of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial (ExteNET). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.): ASCO Abstr. 508.
 20. Swain S., Kim S., Cortes J. et al. Final overall survival analysis from the CLEOPATRA study of first-line pertuzumab, trastuzumab and docetaxel in pts with HER2-positive metastatic breast cancer. *ESMO.* 2014; 3500_PR.
 21. Blackwell K.L., Miles D., Gianni L. et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab and a taxane. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (Suppl.): Abstr. LBA1.
 22. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for her2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (19): 1783–91.
 23. Ellis P.A., Barrios C.H., Eiermann W., Toi M., Im Y.H., Conte P.F. et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) $\pm$ pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.): Abstr. 507.
 24. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A., Fleming G.F. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (2): 107–18.
 25. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 436–46.
 26. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 25–35.
 27. Turner N.C., Ro J., Andre F. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. DOI: 1056/NEJMoa1505270.
 28. Gnant M., Pfeiler G., Dubsy P.C. et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled trial. www.thelancet.com. Published online June 1, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60995-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60995-3).

Поступила 27.11.15
Принята к печати 10.12.15

КАЛЕНДАРЬ КОНФЕРЕНЦИЙ

Региональная конференция «Пути снижения смертности от злокачественных новообразований в Алтайском крае»	20 апреля, 2016, Рубцовск тел: (3852)63-26-20, (3852) 20-29-48; e-mail: aoc@ab.ru, zm110@mail.ru
Конференция Российского общества онкоурологов в Южном федеральном округе	22 апреля, 2016, Ростов-на-Дону тел/факс: +7(495)645-21-98, e-mail: roou@roou.ru
9-я научно-практическая конференция «Интервенционная радиология в онкологии»	29 мая, 2016, Москва тел./факс: 8 (499) 324-63-60 e-mail: dolgushinb@mail.ru
XIII Российская с международным участием конференция «Иммунология гемопоза»	3–4 июня, 2016, Будапешт, e-mail: imhaemo@ronc.ru
Российская научно-практическая конференция с международным участием «Высокие технологии в онкологической практике»	16–17 июня, 2016, Барнаул тел: (3852)632620, 202948; e-mail: aoc@ab.ru, zm110@mail.ru
VI Конференция с международным участием «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»	23–25 июня, 2016, Москва тел: 8(499) 324-93-60, e-mail: info@eesg.ru