

Ранний рак молочной железы. Различные аспекты комбинированного лечения. Новые подходы к неоадьювантной терапии раннего her2 позитивного рака молочной железы

САКАЕВА ДИНА ДАМИРОВНА

Опыт применения препаратов, блокирующих HER2-рецепторы, в клинической практике насчитывает около 15 лет. За это время произошла серьезная эволюция наших представлений о месте и показаниях к назначению этих препаратов при HER2-позитивном раке молочной железы. Доказано, что неоадьювантная таргетная терапия раннего HER2-позитивного рака молочной железы уменьшает риск рецидивирования и метастазирования. Тем не менее, блокирование HER2-рецепторов при раннем раке молочной железы оставляет множество открытых вопросов. Применение таргетных препаратов в неоадьювантном режиме является перспективным и требует продолжения исследований.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак молочной железы, неоадьювантная терапия.

Контактная информация:

Д. Д. Сакаева, ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РБ, d_sakaeva@mail.ru

Неоадьювантная терапия (НАТ) — первичное использование системного лечения (химио-, эндокрино-, таргетной терапии) до выполнения хирургического вмешательства — традиционно применялась у пациенток с местнораспространенными, воспалительными или неоперабельными формами рака молочной железы (РМЖ) [1-4]. В настоящее время НАТ зачастую используется для осуществления органосохраняющих операций, получения длительной безрецидивной выживаемости и оптимизации терапии, позволяя провести раннюю смену неэффективного режима.

Неоадьювантная терапия — важное средство оценки патологического ответа опухоли *in vivo* на проводимую терапию. Одно из наиболее значимых исследований NSABP B-18 [5, 6] показало, что достижение полного патоморфологического регресса первичной опухоли и ме-

тастазов в региональные лимфатические узлы (pCR) свидетельствует не только о хорошем непосредственном эффекте терапии, но и об улучшении отдаленных результатов (увеличении безрецидивной и общей выживаемости), что позволяет использовать их в качестве суррогатных маркеров для сравнения результатов первичной системной терапии в клинических исследованиях [7-10].

Чрезвычайно важным является поиск биологических маркеров, предсказывающих достижение pCR при НАТ. Обширный ретроспективный анализ, проведенный группой из Центра доктора Андерсена (MDACC) [11], выявил, что отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов (ER-) является предсказателем высокой частоты достижения уровня pCR, независимо от используемого режима лечения и длительности терапии (90% пациентов проводили антрациклинсодержащие программы, 66% дополнительно получали так-

саны). Мета-анализ по индивидуальным данным German Breast Group и AGO Breast Group [12] представил информацию о результатах лечения 6402 пациенток, включенных в неoadъювантные исследования, предусматривавшие назначение доксорубицин-/эпирубицин-, паклитаксел-/доцетакселсодержащих режимов с или без трастузумаба. Согласно данным этого анализа, HER2-положительное заболевание, высокая степень злокачественности опухоли, молодой возраст, нелобулярный тип опухоли, маленький размер образования также относились к предикторам достижения pCR. Однако, несмотря на то, что уровень pCR у больных с отрицательными рецепторами эстрогенов в некоторых исследованиях достигал 40%, выживаемость пациенток с таким фенотипом все равно была меньше, чем у пациентов с рецептор-положительным заболеванием [13]. Одновременно при лобулярных опухолях, большинство из которых HER2-негативны, и люминальном А РМЖ наблюдается низкий уровень непосредственного ответа на неoadъювантную химиотерапию и высокий ответ на эндокринную терапию [12, 14, 15].

Хорошо известно, что гиперэкспрессия HER2 и/или амплификация кодирующего его гена — показатель ответа на лечение трастузумабом [16], однако, по данным ряда исследований, подобные характеристики опухоли также ассоциируется с лучшим ответом на антрациклины [17, 18]. Была предположена и связь между HER2-положительностью и ответом на терапию таксанами, но этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении [19].

Недавно международная панель экспертов по НАТ рекомендовала трастузумаб к включению в режимы неoadъювантной химиотерапии у больных с HER2-положительным заболеванием [20]. В первом рандомизированном исследовании MDACC трастузумаб в неoadъювантном режиме использовали в сочетании с последовательной антрациклин- и таксансодержащей химиотерапией. Преимущество комбинации цитостатиков и трастузумаба в отношении достижения pCR было крайне выраженным (26% в группе без трастузумаба, по сравнению с 65,2% в группе с трастузумабом) и наблюдалось уже при промежуточном анализе эффективности [21,22]. Эти результаты привели к преждевременному закрытию исследования. Дальнейшее долгосрочное на-

блюдение обнаружило значительное снижение частоты рецидивов у пациентов, которые получали химиотерапию и трастузумаб (71% против 56% в группе химиотерапии), и увеличение общей выживаемости до 87% против 79% соответственно. К сожалению, такая высокая частота pCR не была воспроизведена в других исследованиях. Важным результатом этого исследования стало отсутствие данных о клинически значимой кардиотоксичности и смертей от сердечно-сосудистых осложнений при одновременном использовании антрациклинов и трастузумаба в неoadъювантном режиме.

Дополнительные данные об эффективности и безопасности неoadъювантного использования трастузумаба были получены в исследовании NOAH [23], где 228 больных HER2-положительным РМЖ были рандомизированы на получение неoadъювантной химиотерапии с комбинацией доксорубицина и паклитаксела с последующим назначением режима CMF совместно с трастузумабом или без него. В дальнейшем пациенты получали трастузумаб адъювантно до суммарной длительности терапии трастузумабом в 1 год. Параллельно когорты из 99 пациентов с HER2-отрицательным заболеванием получали те же режимы химиотерапии без трастузумаба. Пациенты, получавшие трастузумаб, имели существенное улучшение 3-летней бессобытийной выживаемости. Только у двух пациентов (2%) на фоне терапии развилась сердечная недостаточность; случаев смерти от сердечно-сосудистых осложнений отмечено не было.

В немецком исследовании Gerar Quattro [24,25] также оценивалась эффективность и безопасность неoadъювантного назначения трастузумаба у пациентов с гиперэкспрессией HER2. Это рандомизированное исследование 3 фазы также оценивало эффективность и безопасность включения капецитабина в антрациклин-/таксансодержащие режимы. Из 1509 пациенток, включенных в исследование, 445 имели HER2-положительные опухоли и получали трастузумаб в дозе (6 мг / кг каждые 3 недели) одновременно с химиотерапией. Полный патоморфологический регресс опухоли был выше в группе больных с HER2-положительным заболеванием по сравнению с HER2-отрицательной группой (31,7% против 15,7%). Анализ токсичности показал, что в группе больных, получав-

ших трастузумаб, чаще наблюдалась нейтропения 3 и 4 степени, а также конъюнктивит, но не было проявления кардиотоксичности.

Лапатиниб является низкомолекулярным селективным обратимым ингибитором тирозинкиназы двух EGF (EGFR и HER2) и предназначен для перорального приема. Препарат, блокируя внутриклеточный домен обоих рецепторов, подавляет абберантные сигнальные каскады PI3K и MAPK. Активность тирозинкиназного ингибитора реализуется в отношении рецепторов HER2, имеющих поврежденные экстрацеллюлярные домены (p95 HER2), вне зависимости от функционального статуса PTEN [26]. Предклинические исследования показали отсутствие перекрестной резистентности и наличие синергизма между трастузумабом и лапатинибом. Определены предиктивные маркеры эффективности терапии лапатинибом: фосфорилирование HER3 (pHER3), уменьшение экспрессии p53, коэкспрессия pHER2 и pHER3. Наибольшее значение в активации сигнальных каскадов, приводящих к неконтролируемой опухолевой пролиферации, играют гетеродимеры HER2/HER3 [27].

Эффективность и безопасность лапатиниба также исследовалась в условиях NAT как в качестве монотерапии, так и в комбинации с трастузумабом. В исследовании NeoALTTO [28] 455 пациенток были рандомизированы на получение лапатиниба в дозе 1500 мг/сут., трастузумаба (нагрузочная доза — 4 мг/кг, последующие дозы — 2 мг/кг) или комбинации лапатиниба в дозе 1000 мг и трастузумаба в стандартном режиме. В начале лечения пациентки получали только анти-HER2-терапию в течение 6 недель, а затем к этой терапии добавляли еженедельные введения паклитаксела (80 мг/м²) в течение 12 недель перед операцией. После операции пациентки получали 3 курса адьювантной химиотерапии по программе FEC с последующей анти-HER2-терапией в том же режиме на протяжении 34 недель. Сочетание лапатиниба и трастузумаба дало существенное увеличение частоты достижения pCR по сравнению с использованием препаратов по отдельности (51,3% против 29,5% в группе трастузумаба и 24,7% в группе лапатиниба) (p ≤ 0,01 для комбинации). Комбинированное применение двух препаратов сопровождалось более высокой токсичностью, однако случаев

тяжелой кардиотоксичности не отмечено. Наиболее часто негематологическая токсичность была представлена диареей (3 степень токсичности у 23,4% пациентов) и изменением уровня ферментов печени (в основном, обратимый рост трансаминаз — 3 степень токсичности у 17,5% пациентов; прекращение лечения потребовалось у 30 пациентов). Кроме того, в этом исследовании также отмечалась большая частота достижения pCR в ER-негативных опухолях по сравнению с ER-позитивными.

Эффективность неоадьювантной терапии лапатинибом сравнивалась с трастузумабом в рандомизированном исследовании 3 фазы Gerapquinto [29], включавшем 620 первичных пациентов с HER2-позитивным операбельным или местнораспространенным РМЖ. Пациенты были рандомизированы на получение четырех циклов эпирубина (90 мг/м²) с циклофосфамидом (600 мг/м²) и четырех циклов доцетаксела (100 мг/м²) каждые 3 недели. На фоне химиотерапии больные получали трастузумаб (нагрузочная доза — 8 мг/кг, затем — 6 мг/кг каждые 3 недели) или лапатиниб (1000-1250 мг в сутки). Основные результаты показали значительно более высокую частоту pCR в группе с трастузумабом (30,3%) по сравнению с лапатинибом (22,7%). Наиболее частыми проявлениями токсичности в группе трастузумаба были отеки (39,1% против 28,7% в группе лапатиниба) и одышка (29,6% против 21,4%). Прием лапатиниба сопровождался диареей (75,0% против 47,4% при применении трастузумаба) и сыпью (54,9% против 31,9%).

Таким образом, результаты этих двух исследований привели к выводу о том, что лапатиниб не должен быть использован в качестве одного анти-HER2-агента при проведении (нео) адьювантной терапии вне рамок клинических исследований. Пациенты, получавшие лапатиниб в монорежиме в крупном исследовании по адьювантной таргетной терапии ALTTO, были проинформированы об этих результатах и им предложили получать адьювантно трастузумаб, который, безусловно, будет влиять на долгосрочные результаты этого исследования. Причины этих разочаровывающих результатов при использовании лапатиниба ясны не до конца. Было высказано несколько гипотез, таких, как более

низкая способность препарата блокировать HER2-пути по сравнению с трастузумабом; более высокая эффективность трастузумаба за счет дополнительного противоопухолевого эффекта, обусловленного антителозависимой клеточной цитотоксичностью, или снижение эффекта, связанное с редукцией дозы из-за высокой токсичности лапатиниба. Чрезвычайно важным результатом этого исследования стало доказательство безопасности одновременного применения трастузумаба и антрациклинов в отношении сердечно-сосудистой системы: только у одного пациента наблюдалась застойная сердечная недостаточность.

В рандомизированном исследовании 2 фазы с аналогичным дизайном CHER-LOB пациенты были рандомизированы на получение еженедельного трастузумаба, лапатиниба (1500 мг внутрь ежедневно) или комбинации трастузумаба и лапатиниба в дозе (1000 мг внутрь ежедневно) одновременно с химиотерапией. В качестве цитостатиков использовали еженедельный паклитаксел (80 мг/м²) в течение 12 недель, затем 4 курса FEC. Результаты были недавно опубликованы [30], продемонстрирована высокая частота pCR для комбинации трастузумаба и лапатиниба (46,7%). Диарея, дерматологические и токсические эффекты со стороны печени наблюдались чаще у пациентов, получавших лапатиниб. Случаев застойной сердечной недостаточности отмечено не было.

Пертузумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело — связывает димеризующий домен HER2, предотвращая образование гомо- и гетеродимеров HER2 с другими рецепторами данного семейства (HER1, HER3 и HER4) [26]. Механизм его действия отличен от трастузумаба, т. к. препарат действует путем ингибирования димеризации рецепторов. В предклинических исследованиях было показано наличие синергизма двух препаратов, а также способность пертузумаба подавлять опухолевый рост в отсутствие гиперэкспрессии HER2. Это позволило предположить, что комбинированное использование двух препаратов может преодолеть резистентность к трастузумабу у больных HER2-позитивным РМЖ. Рандомизированное исследование второй фазы NeoSphere [31] было разработано для оценки противоопухолевой активности и переносимости комбинаций доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба

(ТНР) по сравнению с трастузумабом и пертузумабом (НР), доцетакселом и пертузумабом (ТР) и доцетаксела с трастузумабом. Препараты вводились внутривенно каждые 3 недели: пертузумаб — 840 мг нагрузочная доза, затем в дозе 420 мг; трастузумаб — 8 мг/кг нагрузочная доза, затем по 6 мг/кг; доцетаксел — 75 мг/м² с эскалацией до 100 мг/м², если начальная доза хорошо переносилась. После операции все пациентки получали трастузумаб до 1 года и три цикла FEC. В случае неoadъювантного введения только трастузумаба и пертузумаба (НР) пациентки получали после операции комбинацию трастузумаба и FEC. Полная морфологическая регрессия наблюдалась достоверно чаще (P=0,014) при комбинированном использовании доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба (ТНР), при этом комбинация хорошо переносилась, случаев кардиальной токсичности не отмечено. Эти данные и результаты двух исследований при метастатическом РМЖ [32, 33] дают убедительные доказательства того, что двойная блокада HER2-рецепторов имеет высокую эффективность и вскоре может стать стандартом лечения.

В течение последних пятнадцати лет произошел значительный прогресс в лечении больных HER2-позитивным РМЖ [34]. Арсенал онкологов пополнился высокоэффективными таргетными препаратами, демонстрирующими успешный контроль над болезнью, обеспечивающими удовлетворительное качество жизни и увеличение ее продолжительности. Тем не менее, многие вопросы остаются без ответа: какое сочетание анти-HER2-агентов является оптимальным; какой режим химиотерапии является лучшим для использования с этими агентами; можно ли избежать химиотерапии у некоторых пациентов при использовании двойной блокады рецепторов; каково значение двойного HER2-блока при сочетании с эндокринной терапией у HER2-позитивных больных с положительными рецепторами эстрогенов?

До сих пор не определены надежные предикторные биомаркеры при назначении конкретного анти-HER2-агента или их комбинации. Все это является бесспорным основанием для продолжения интенсивных исследований таргетных препаратов на этапе неoadъювантной терапии раннего HER2-позитивного рака молочной железы.

Литература

- Bear H. D. Indications for neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Semin. Oncol.* — 1998; 25: 3.
- Hortobagyi G. N., Blumenschein G. R., Spanos W. et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer.* — 1983; 51: 763.
- Hortobagyi G. N., Ames F. C., Buzdar A. U. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer.* — 1988; 62: 2507.
- Hortobagyi G. N. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer.* — 1990; 66: 1387.
- Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* — 1998; 16: 2672.
- Wolmark N., Wang J., Mamounas E. et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* — 2001; 30: 96-102.
- Bear H. D., Anderson S., Brown A. et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* — 2003; 21: 4165-4174.
- Van der Hage J. A., van de Velde C. J. H., Julien J-P et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* — 2001; 19:4224-4237.
- Mieog S., van der Hage J., van de Velde C. J. H. Preoperative Chemotherapy for Women with Operable Breast Cancer (Review) 1. John Wiley & Sons, Ltd. January 24 [epub ahead of print], DOI: 10.1002/14651858. CD005002.
- Kuerer H. M., Newman L. A., Smith T. M. et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* — 1999;17: 460-469.
- Guarneri V., Broglio K., Kau S-W et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol.* — 2006; 24: 1037-1044.
- von Minckwitz G., Kaufmann M., Kümmel S. et al. Integrated meta-analysis on 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline- taxane +/- trastuzumab containing chemotherapy. *Cancer Res.* — 2009; 69 (suppl.): 79.
- Ring A. E., Smith I. E., Ashley S. et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer.* — 2004; 91: 2012-2017.
- Colleoni M. Preoperative systemic treatment: Prediction of responsiveness. *Breast* 2003; 12 (suppl 1, abstr S35): S13.
- Esserman L. J., Perou C., Cheang M. et al. Breast cancer molecular profiles and tumor response of neoadjuvant doxorubicin and paclitaxel: The I-SPY TRIAL (CALGB 150007/150012, ACRIN 6657). *ASCO Meeting Abstracts*, 2009 (LBA515).
- 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; 344: 783.
- Pritchard K. I., Messersmith H., Elavathil L. et al. HER2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* — 2008; 26: 736-744.
- Di Leo A., Desmedt C., Bartlett J. M. S. et al. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* — 2011;12: 1134-1142.
- Hayes D. F., Thor A. D., Dressler L. G. HER2 and response to paclitaxel in node- positive breast cancer. *N Engl J Med.* — 2007; 357: 1496-1506.
- Kaufmann M., von Minckwitz G., Bear H. D. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol.* — 2007; 18:1927-1934.
- 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; 23:3676-3685.
- Buzdar A. U., Valero V., Ibrahim N. K. et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor-2 positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res.* — 2007;13: 228-233.
- 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; 375: 377-384.
24. Untch M., Rezai M., Loibl S. et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. — 2010; 28: 2024-2031.
25. von Minckwitz G., Rezai M., Loibl S. et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28:2015-2023.
26. Семенова А. И. Основные принципы системной терапии позитивного рака молочной железы. *Практическая онкология*. – Т.11. – №4. – 2010. – с. 239-246.
27. Johnston S., Trudeau M., Kaufman B. et al Phase II study of predictive biomarker profails for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in advanced inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy. *J Clin Oncol*. — 2008; 26: 1066-1072.
28. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2- positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. — 2012; 379: 633-640.
29. Untch M., Loibl S., Bischoff J. et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. — 2012; 13: 135-144.
30. Guarneri V., Frassoldati A., Bottini A. et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or both in HER2 positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol*. — 2012; 30: 1989-1995.
31. Gianni L., Pienkowski T., Im Y-H et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study ('NeoSphere'). *Cancer Res*. — 2010; 70 (24 Suppl.): Abstr S3-2.
32. Baselga J., Cortés J., Kim S-B et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. — 2012; 366: 2.
33. Blackwell K. L., Burstein H. J., Storniolo A. M. et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. — 2010; 28:
34. Sousa B., Cardoso F. Neoadjuvant treatment for HER2-positiv and tripl-negativ breast cancer. *Ann Oncol*. — 2012; 23: 237-242.