

## ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>2</sup>, Р.М. Палтуев<sup>1</sup>,  
Г.А. Дашян<sup>1</sup>, А.Г. Манихас<sup>3</sup>, К.Д. Пеньков<sup>1</sup>,  
Т.Ю. Семиглазова<sup>1</sup>, Т.Т. Табагуа<sup>1</sup>, А.Г. Васильев<sup>1</sup>,  
В.В. Королькова<sup>1</sup>, П.В. Криворотько<sup>1</sup>, И.В. Никитина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ГУЗ "Городской клинический онкологический диспансер", Санкт-Петербург

Терапия рака молочной железы в 2010 г. диктовалась основополагающей биологией опухоли, оцениваемой статусом гормональных рецепторов, экспрессией HER2 и нарастающим молекулярным типированием, служащими прогностическими маркерами исхода. Эти биооценки дополняют традиционное стадирование в определении риска рецидива заболевания, которое ранее являлось единственной детерминантой планирования лечения. Маленькие опухоли с признаками высокого риска рецидива нуждаются в агрессивной адъювантной терапии, в то время как опухоли более высоких стадий с благоприятными биологическими характеристиками могут не требовать такой терапии. Важные проспективные клинические испытания, интегрирующие классические и новые маркеры риска, проводятся в настоящее время с целью оптимизации индивидуализированного лечения больных ранним (операбельным) раком молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, адъювантная терапия, биомаркеры, прогностические признаки

In 2010, therapy for breast cancer was determined by the fundamental biology of the tumor as measured by such prognostic markers of outcome as status of hormone receptors, HER2 expression and incremental molecular typing. These bioassays enlarge traditional staging in determining the risk of relapse, which had previously been the sole determinant for treatment planning. Small tumors with signs of high risk of recurrence require aggressive adjuvant therapy, whereas higher stage tumors with favorable biological characteristics may not require such therapy. Important prospective clinical trials integrating traditional and new markers of risk are currently under way to optimization of individualized treatment of patients with early (operable) breast cancer.

**Key words:** breast cancer, adjuvant therapy, biomarkers, prognostic signs

К настоящему времени всесторонне оценены и определены клинические подгруппы больных раком молочной железы (РМЖ), отличающиеся по клиническому течению и ответу на лечение. Эти подгруппы могут быть охарактеризованы с помощью высокотехнологичных молекулярных технологий, что обеспечивает углубленное проникновение в сущность генетических отличий различных подтипов РМЖ [1]. С клинической точки зрения важнейшие биологические отличия между разными подтипами РМЖ отражает экспрессия канонических биомаркеров (рецепторов эстрогенов [РЭ], прогестерона [РП], HER2), облегчающих выбор адъювантного лечения и терапии метастатического РМЖ. В целом больные с опухолями, экспрессирующими РЭ и РП, являются кандидатами на проведение антиэстрогенной терапии, в то время как пациенткам с РМЖ, экспрессирующим HER2, показана анти-HER2-терапия. Больные с опухолями, не экспрессирующими три

указанных маркера, — с т. н. трижды негативным или базально-подобным РМЖ, являются кандидатами для химиотерапии (ХТ).

Становится все более очевидным, что польза адъювантной терапии зависит прежде всего от биологии опухоли. Так, опухоли с высокими уровнями экспрессии РЭ и РП, но не экспрессирующие HER2, как правило, имеют низкую гистологическую степень злокачественности и низкую степень клеточной пролиферации, а по результатам мультигенного анализа характеризуются низкой шкалой рецидива. Ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что больные с такими опухолями не получают существенной пользы от адъювантной цитотоксической ХТ, применявшейся дополнительно к эндокринотерапии (ЭТ) [1–3]. В противоположность этому опухоли, не экспрессирующие гормональные рецепторы или с низкими уровнями РЭ и РП, но активно экспрессирующие HER2, с высокой

степенью злокачественности и пролиферации, высокой шкалой риска рецидива обычно резистентны к ЭТ, но чувствительны к ХТ, а HER2-позитивные опухоли — к адъювантной терапии трастузумабом. Анализ эффективности адъювантной ЭТ и ХТ подтверждает мнение о том, что, когда значение одной из них увеличивается, роль другой в той же степени снижается. Недавние клинические испытания показали, что назначение адъювантной ЭТ и ХТ должно основываться как на биологических характеристиках опухоли, так и на ее патоморфологических признаках (табл. 1).

Эти персонализированные рекомендации ASCO-2010 в значительной степени отражают указания St.Gallen-2009 [2] и NCCN [4], касающиеся адъювантной терапии ранних (операбельных) форм РМЖ. Полученная в последнее время информация о профиле генной экспрессии, характеризующей ответ опухоли на терапию и прогноз заболевания, усилила наметившуюся

тенденцию индивидуализации планирования и проведения адъювантного лечения. Выбор адекватного системного лечения особенно сложен и важен для больных с промежуточным риском по генетической шкале рисков, когда приходится решать, кто из них выиграет от адъювантной ХТ, а кто – нет.

### Минимальные HER2-положительные опухоли

Внедрение маммографического скрининга привело к увеличению удельного веса больных РМЖ ранних стадий [5, 6]. Американское противораковое общество (ACS) сообщает, что с 1988 по 2000 г. частота обнаружения опухолей менее 2 см в диаметре ежегодно увеличивалась на 2 % [7]. В целом больные с опухолями T1N0M0 имеют хороший прогноз, и, судя по некоторым публикациям, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) превышают среди них 90 % [7–10].

В соответствии с совместными рекомендациями ASCO и Коллегии американских патологов (ASCO/CAP) все инвазивные РМЖ, включая минимальные опухоли, должны быть исследованы на HER2-позитивность [11]. Позитивным результатом (HER2+) считается иммуно-гистохимическое окрашивание более 30 % инвазивных опухолевых клеток или положительный FISH-тест (флюоресцентная *in situ* гибридизация более 6 копий на ядро опухолевой клетки). Все имеющиеся данные о значении экспрессии HER2 при ранних стадиях РМЖ были получены по различным (нестандартизованным) методикам определения статуса HER2.

Трастузумаб улучшает БРВ и общую выживаемость (ОВ) при назначении в сочетании с адъювантной ХТ на ранних (операбельных) стадиях РМЖ [12–16]. Недавний мета-анализ показал достоверное снижение показателей смертности, местного рецидивирования и отдаленного метастазирования в группе больных, получавших трастузумаб, в сравнении с пациентками, подвергшимися одной ХТ [17]. Однако пока имеется весьма ограниченный опыт такого лечения больных с HER2-положительными минимальными опухолями (менее 1 см; T1a-bN0M0), поскольку они, как правило, не включаются в крупные клинические исследования адъювантного лечения.

### Риск рецидива при минимальных HER2-положительных РМЖ без метастазов в лимфоузлах

В табл. 2 кратко представлены результаты серии ретроспективных исследований, оценивающих этот риск. D. Black и соавт. [18] оценили данные 164 больных HER2-позитивным РМЖ, 134 из которых имели опухоли T1. При среднем периоде наблюдения – 67 месяцев – 5-летняя БРВ в группе больных pT1a-b равнялась 90,5 %. Схожие показатели отмечены при опухолях pT1c (89,5 %). В популяционном исследовании Финского ракового регистра были оценены прогностические факторы у больных РМЖ категории T1. Из 852 пациенток с первичным РМЖ T1N0M0 49 (6 %) имели опухоль pTa, 264 (31 %) – pT1b, и 539 (63 %) – pT1c. При периоде наблю-

дения 9,5 лет повышенная экспрессия HER2 ассоциировалась с плохим прогнозом (отношение рисков [ОР] – 2,56) [19].

При подгрупповом анализе больные с опухолями размером 0,6–1,0 см и повышенной экспрессией HER2 имели более высокий риск рецидива заболевания, чем пациентки без сверхэкспрессии HER2 (9-летняя безметастатическая выживаемость 67 против 95 %;  $p = 0,003$ ). Сходным образом S.M. Tovey и соавт. [20] исследовали влияние сверхэкспрессии HER2 на выживаемость в когорте больных низкой степени злокачественности без метастазов в лимфатических узлах (pT1N0). Они включили в анализ 362 женщины, 78 % из которых имели положительные рецепторы стероидных гормонов (PЭ+ и/или РП+) и 6,9 % – HER2-позитивные опухоли. У 60 % больных с HER2+-опухолями выявлялись также положительные гормональные рецепторы. Показатели 5-летней БРВ равнялись 68 % у больных с HER2-позитивным заболеванием и 96 % у пациенток без сверхэкспрессии HER2 ( $p = 0,001$ ). Эти результаты оставались значимыми в мультивариантной модели Cox'a, включая степень злокачественности, размер опухоли, возраст пациента, гормонально-рецепторный статус и режимы химиотерапевтического лечения. S. Chia и соавт. [21] изучили данные 2026 больных РМЖ без метастазов в лимфатических узлах (pN0). У 206 (10,2 %) пациенток оказались HER2-позитивные опухоли. При мультивариантном анализе, включившем всех больных в когорте, сверх-

Таблица 1. Индивидуализированное (tailored) адъювантное лечение HER2-негативного РМЖ (ASCO-2010)

Подтип РМЖ	Факторы риска рецидива	Адъювантная ЭТ	Адъювантная ХТ
Трижды негативный РМЖ	Стадия	Не применима	Антрациклины и таксаны
Гормон-рецептор-положительный РМЖ (PЭ+ и/или РП+)	Низкий риск: <ul style="list-style-type: none"> <li>• высокий уровень PЭ и РП</li> <li>• низкая степень злокачественности</li> <li>• ограниченное число вовлеченных лимфоузлов (0–3)</li> <li>• отсутствие или ограниченная инвазия лимфатических сосудов</li> <li>• маленький (<math>\leq 2</math> см) размер опухоли</li> <li>• низкая шкала рецидивов</li> </ul>	Постменопауза: <ul style="list-style-type: none"> <li>• тамоксифен-ингибиторы ароматазы или ингибиторы ароматазы</li> </ul> Пременопауза: <ul style="list-style-type: none"> <li>• тамоксифен <math>\pm</math> овариальная супрессия</li> </ul>	--
	Высокий риск: <ul style="list-style-type: none"> <li>• низкий уровень PЭ и/или РП</li> <li>• высокая степень злокачественности</li> <li>• значительное поражение лимфоузлов (4 и более)</li> <li>• значительная инвазия лимфатических сосудов</li> <li>• большой (<math>\geq 5</math> см) размер опухоли</li> <li>• более высокая шкала рецидива</li> </ul>	Постменопауза: <ul style="list-style-type: none"> <li>• тамоксифен-ингибиторы ароматазы или ингибиторы ароматазы</li> </ul> Пременопауза: <ul style="list-style-type: none"> <li>• тамоксифен <math>\pm</math> овариальная супрессия</li> </ul>	Антрациклины и таксаны

Таблица 2. Ретроспективные исследования, включившие больных минимальным РМЖ (pT1 a-bN0M0) с высокой экспрессией HER2

Исследование	pT1 a-bN0M0, n		HER2+, %	Средний период наблюдения, годы	Показатели выживаемости
	T1a	T1b			
Black и соавт. (2006)	27	47	–	5,6	5-летняя БРВ – 90,5 %, отдаленные метастазы у 8 % больных, местный рецидив у 5,4 %, контралатеральный РМЖ у 5,4 % больных за 5 лет
Joensuu и соавт. (2003)	49	264	12	9,5	9-летняя БРВ при HER2+-опухолях, 67 против 95 % при HER2-негативных опухолях
Tovey и соавт. (2009)	–	230	6,9	6,5	5-летняя БРВ – 68 % при HER2+-опухолях против 96 % при HER2-негативных опухолях
Chia и соавт. (2008)	103	225	6,4	12,4	10-летняя БРВ (T1a-b) – 93,3 % при HER2+-опухолях против 94 % при HER2-негативных опухолях
Curigliano и соавт. (2009)	85	65	–	4,5	5-летняя БРВ – 93,3 % при HER 2+ и PЭ+-опухолях против 99 % при HER2-негативных, PЭ-негативных опухолях
Gonzalez Angulo и соавт. (2009)	323	642	6–10	6,2	5-летняя БРВ – 77,1 % при HER2+-опухолях против 95 % при HER2-негативных опухолях, 5-летняя безметастазная выживаемость 86,4 % при HER2+-опухолях против 97,2 % при HER2-негативных опухолях

экспрессия HER2 оказалась независимым прогностическим фактором рецидива заболевания (OR – 2,03; p = 0,003). В пределах когорты больных РМЖ 1-й стадии (T1N0M0), включившей 1245 женщин, показатель 10-летней БРВ был хуже при HER2-положительных опухолях (81,8 против 90,1 %), хотя различия не достигали достоверного значения (p = 0,31). При анализе данных 328 больных с минимальными опухолями (0,1–1 см) наблюдалась тенденция к снижению БРВ при HER2-положительном заболевании, но не было достоверных различий при оценке 10-летней безметастатической выживаемости (93,3 против 94 %; p = 0,80). При интерпретации этих результатов важно отметить, что, несмотря на большой размер когорты, только 21 (6,4 %) больная с опухолью меньше 0,5 см имела HER2-положительное заболевание. Среди пациенток с опухолями от 0,6 до 1,0 см, не получавших системного лечения (n = 23), наблюдалась тенденция к снижению 10-летней БРВ при сверхэкспрессии HER2 (68,4 против 81,8 %; p = 0,32).

Таким образом, повышенная экспрессия HER2/neu наблюдается при минимальных РМЖ (pT1a-bN0M0) относительно редко (не более чем в 10 % случаев). Но, несмотря на относительно низкую частоту, такого рода опухоли относятся к группе высокого риска с минимум в 2 раза большей вероятностью рецидива, чем при HER2-негативном РМЖ.

Подгрупповой анализ больных, получавших трастузумаб в клиниче-

ском испытании HERA, опубликован в 2008 г. [22]. Из 3401 больной, включенной в это рандомизированное исследование, у 1099 пациенток оказались опухоли без регионарных метастазов (pN0). Среди них у 60 женщин опухоли были менее 1 см, у 33 – 1 см, а у 510 – от 1,1 до 2,0 см (pT1c). В последней группе 252 больные на основе рандомизации были включены в подгруппу лечения трастузумабом (после завершения адъювантной или неoadъювантной ХТ), а 258 – в подгруппу наблюдения (одна адъювантная ХТ). Трехлетняя БРВ составила 91,3 % у получавших трастузумаб и 86,7 % – в группе наблюдения (OR – 0,53).

Эти данные свидетельствуют о пользе трастузумаба даже в этой прогностически благоприятной группе. Однако необходимо более тщательно исследовать эффект адъювантного применения трастузумаба при минимальном РМЖ. Следует иметь в виду, что с разработкой более совершенной диагностической техники и все более широким внедрением скрининга число больных с минимальными опухолями увеличится и среди них пациентки с HER2-положительным РМЖ будут представлять группу высокого риска рецидива, нуждающуюся в анти-HER2-таргетной терапии.

**Могут ли большие РМЖ с метастазами в регионарные лимфатические узлы избежать проведения адъювантной ХТ?**

В ряде руководств и национальных рекомендаций признается возможным

отказаться от ХТ некоторых больных РМЖ с регионарными метастазами. Хотя в американских рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) указывается, что больные РМЖ с положительными гормональными рецепторами (PЭ+ и/или PП+) при наличии метастазов в лимфоузлы должны получать адъювантную ХТ, предваряя ЭТ, эксперты ASCO-2010 (Howell и соавт.) полагают, что польза ХТ у них может быть минимальной и решение о добавлении ХТ к ЭТ должно быть индивидуализированным, особенно у пациенток с благоприятным прогнозом и у женщин старше 60 лет. Рекомендации St. Gallen, опубликованные в 2009 г., как результат консенсуса группы экспертов, также указывают на то, что решение о дополнительном использовании ХТ у женщин с PЭ+-опухолями не абсолютно. В рекомендациях подчеркивается, что химиоэндокринотерапия должна рассматриваться как вариант адъювантного лечения при опухолях с низкой экспрессией PЭ/PP, 3-й степени злокачественности, выраженной инвазии лимфатических и кровеносных сосудов, наличии регионарных метастазов в 4 и более лимфатических узлах, высокой пролиферативной активности опухолевых клеток, размере опухоли более 5 см в диаметре, высокой шкале риска при мультигенном анализе (Oncotype, MammaPrint). В рекомендациях указывается, что больные РМЖ могут получать одну адъювантную ЭТ (без ХТ) в тех случаях, когда имеются высокий уровень экспрессии гормональных

рецепторов (РЭ+/РП+), 1-я степень злокачественности, низкая пролиферативная активность опухолевых клеток, одиночное регионарное метастазирование (метастазы не более чем в 3 лимфоузлах), отсутствие или минимальная инвазия лимфатических или кровеносных сосудов, размер опухоли 2 см и меньше, низкая шкала риска рецидива при мультигенном анализе.

Однако между этими крайними прогностическими группами больных (высокого и низкого риска рецидива) имеются опухоли с промежуточным уровнем РЭ и РП, наличием метастазов в 1–3 лимфоузлах, промежуточным уровнем пролиферации и т. д., когда конкретных указаний о назначении адьювантной ХТ нет в обеих рекомендациях – NCCN и St. Gallen.

### **Клинические испытания, способные повлиять на планирование и выбор адьювантного лечения РМЖ**

Оксфордский мета-анализ и общий обзор группы EBCTCG [25] показывают, что ХТ должна добавляться к ЭТ при РЭ-положительном РМЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы. В группе женщин 50–69 лет, у которых ХТ в большинстве случаев не вызывает “эндокринные” эффекты, в частности овариальную супрессию, назначение ее с тамоксифеном в сравнении с одним тамоксифеном при РЭ+-опухолях приводит к достоверному снижению на 15 % частоты рецидива заболевания за 5 лет наблюдения ( $p = 0,04$ ). Однако величина этой пользы заметно меньше, чем при РЭ-негативном РМЖ с регионарными метастазами после одной ХТ (снижение риска рецидива на 25 %;  $p = 0,06$ ). Эти данные группы EBCTCG оказались среди первых доказательств того, что РЭ-позитивные опухоли могут быть не столь чувствительными к адьювантной ХТ, как РЭ-негативные опухоли.

Различия чувствительности к ХТ между РЭ-положительными и РЭ-негативными опухолями подтверждаются данными трех рандомизированных клинических исследований группы SWOG (США), проведенных с 1985 по 2006 г. [26]. У больных с РЭ-отрицательными опухолями

наблюдалось повышение БРВ благодаря адьювантной ХТ по схеме FAC. У пациенток же с РЭ+-опухолями не наблюдалось достоверного увеличения выживаемости при сравнении групп, получавших ХТ по схеме FAC низкими дозами и интенсивную ХТ большей “плотности”. В последнем клиническом испытании, SWOG-9741, в котором сравнивалась эффективность адьювантной ХТ по схеме FAC в стандартных дозах с последующим лечением тамоксифеном и терапией одним тамоксифеном, все же выявлено достоверное увеличение БРВ – на 24 % ( $p = 0,002$ ) – в группе комбинированного лечения (ХТ + тамоксифен), но только у пациенток особенно высокого риска (метастазы в 4 и более лимфатических узлах). Не было отмечено достоверных отличий от добавления ХТ к ЭТ при РЭ+-опухолях с небольшим числом регионарных метастазов (в 3 и менее лимфоузлах) [27].

Таким образом, гормоночувствительные (РЭ+) опухоли даже с регионарными метастазами в целом менее чувствительны к цитотоксической ХТ в сравнении с РЭ-отрицательными опухолями. А у больных с ограниченным числом (1–3) вовлеченных лимфоузлов с РЭ+-опухолями может вообще не быть какой-либо пользы от добавления ХТ к ЭТ.

### **Влияет ли генный профиль на выбор лечения РМЖ?**

Данные рандомизированных клинических испытаний свидетельствуют о том, что некоторые рецептор-положительные (РЭ+) опухоли могут различаться по чувствительности к химиотерапии, что оговаривается в рекомендациях NCCN и St. Gallen [2, 4]. Возникает вопрос: способна ли помочь оценка генного профиля опухоли предсказать ее чувствительность к цитотоксической ХТ при рецептор-положительном РМЖ с метастазами в лимфоузлах? Разработано несколько методик генного профилирования, включая 70-генную сигнатуру (MammaPrint), шкалу рецидивов (Oncotype DX), 76-генную (Роттердамскую) сигнатуру, сигнатуры геномного градиентирования, раневого ответа, гена инвазивности [1]). L. Goldstein и соавт.

[28] применили 21-генную методику оценки Oncotype DX у 465 больных в клиническом испытании ECOG-2197, в котором сравнивали эффективность двух режимов химиотерапии – АС (доксорубин + циклофосфамид) и АТ (доксорубин + доцетаксел). При опухолях с одиночными регионарными метастазами (не более чем в трех лимфоузлах) и низкой шкалой риска (менее 18) по Oncotype DX за 5 лет наблюдения местные рецидивы и отдаленные метастазы возникали достоверно реже, чем при такой же стадии рака, но с более высоким значением шкалы риска. Эти результаты подтверждаются в уже упоминавшемся клиническом испытании SWOG-8814, включившем 367 пациентов с РЭ+ РМЖ.

В нем добавление ХТ по схеме FAC к ЭТ тамоксифеном улучшало отдаленные результаты (показатели БРВ и ОВ) только при высоком значении шкалы риска рецидива (более 30 по Oncotype DX), но не было преимуществ от применения ХТ при промежуточном или низком значении шкалы риска рецидивов [29]. При сравнении эффективности такого же лечения у больных с одиночными (1–3 лимфоузла) и множественными регионарными метастазами (4 и более лимфоузла) не было выявлено каких-либо преимуществ от применения ХТ в обеих группах при значениях шкалы рецидивов ниже 30 (т. е. при промежуточном и низком риске рецидивов). Таким образом, можно полагать, что генетическая шкала риска рецидива может быть полезной при планировании лечения больных РМЖ не только на ранних стадиях, но и при наличии метастазов опухоли в четырех и более регионарных лимфоузлах. Этот вывод, однако, еще предстоит подтвердить в проводящихся в настоящее время клинических испытаниях адьювантного системного лечения.

При планировании лечения также очень важно использовать иммуногистохимические характеристики опухоли – экспрессию гормональных рецепторов, HER2 и пролиферативную активность (Ki-67), дополняющие сведения по Oncotype DX [30]. Исследователи в Нидерландском онкологическом институте разработа-

ли 70-генную сигнатуру (MammaPrint), которая также дает важную прогностическую информацию. В недавнем анализе 241 опухоли с 1–3 метастатическими лимфоузлами, 77 % из которых были РЭ-положительными, подтвердились высокие показатели 10-летней БРВ-выживаемости у больных с хорошим (по MammaPrint) прогнозом, достигавшей 96 %, и достоверно более низкий показатель (76 %) у больных с плохим прогнозом. Эти данные подтверждают вывод о том, что при РЭ+-опухолях и наличии метастазов в 1–3 лимфоузлах имеются подгруппы с хорошим многолетним прогнозом, не нуждающиеся в проведении ХТ в дополнение к ЭТ [31].

### Новые испытания адьювантного системного лечения РМЖ

Хотя молекулярно-генетические ретроспективные исследования представляются весьма привлекательными с точки зрения определения подгруппы больных с регионарными метастазами (pN+), не нуждающихся в адьювантной ХТ, ни в одном из них этот вопрос не изучался проспективно. Однако уже сейчас на основании ретроспективных и одиночных нерандомизированных

исследований сформировалось мнение о существовании группы больных РМЖ с очень низким риском рецидива, имеющих минимальные выгоды от ХТ, и группы очень высокого риска, определенно нуждающиеся в адьювантной ХТ. Сейчас с практической точки зрения главный вопрос заключается в том, какое лечение проводить в группе больных РМЖ промежуточного риска?

Два испытания призваны ответить на этот вопрос. Многоцентровое исследование TAILOR (Trial assigning individualized option for treatment) проводится в США. В него включают больных РМЖ с регионарными метастазами (pN+), рецептор-положительными (РЭ+/РП+) и HER2-негативными опухолями, входящими в промежуточную группу риска по Oncotype DX (шкала риска от 11 до 25), составляющую около 44 % от всей популяции больных [1, 3]. Больным рандомизированно рекомендуется или одна ЭТ, или ЭТ + ХТ. Основной целью исследования является изучение показателей БРВ в сравниваемых группах. Рабочая гипотеза проекта состоит в том, что в промежуточной прогностической группе одна ЭТ по эффективности не

уступает комплексному применению ЭТ и ХТ.

Второе исследование, проведенное в Европе и названное MINDACT (Microarray in node-negative disease may avoid chemotherapy), использует 70-генную сигнатуру MammaPrint и сравнивает ее с известной больше в США оценкой Adjuvant!Online у больных с РЭ-положительным РМЖ и одиночными регионарными метастазами или без метастазов в лимфоузлах (pN0-1) [32]. Одна адьювантная ЭТ назначается больным с конкордантными (совпадающими) признаками низкого риска рецидива по обоим методикам. ХТ назначается в тех случаях, когда оба метода показывают высокий риск рецидива. И наконец, у больных с дискордантными (несовпадающими) оценками величины риска рецидива заболевания рандомизированно назначают и сравнивают ЭТ с ХТ. Главной целью исследования является изучение показателей безметастатической выживаемости в четырех сравниваемых группах. Рабочая гипотеза проекта состоит в том, что определение величины риска рецидива по MammaPrint, возможно, является более точным, чем по Adjuvant!Online.

## ЛИТЕРАТУРА

- Sotoriou C, Puzlai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:790–800.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319–29.
- Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:721–28.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN: Clinical practice guidelines in oncology 2010, www.nccn.org.
- Fracheboud J, Otto SJ, van Dijk JA, et al. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004;91:861–67.
- Vacek PM, Geller BM, Weaver DL, et al. Increased mammography use and its impact on earlier breast cancer detection in Vermont, 1975–1999. *Cancer* 2002;94:2160–68.
- American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures, 2007–2008*. Atlanta, GA: American Cancer Society, Inc. 2008.
- Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, et al. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004;22:1630–37.
- Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11:2090–100.
- Stierer M, Rosen HR, Weber R, et al. Long term analysis of factors influencing the outcome in carcinoma of the breast smaller than one centimeter. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:151–60.
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118–45.
- Ravdin PM, Charmless GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: A paradigm for the development of other macromolecular markers A review. *Gene* 1995;159:19–27.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
- Romond EH, Perez KL, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC ≥ T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC ≥ TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients [abstract A-52]. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14–17, 2006.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without

- out trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–20.
17. Viani GA, Afonao SL, Stefano EJ, et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER 2 positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007;7:153.
  18. Black D, Younger J, Martei Y, et al. Recurrence risk in T1a-b, node-negative, HER2 positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(1):abstr 2037.
  19. Joensuu H, Isola J, Lundin M, et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0 breast cancer: A nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003;9:923–30.
  20. Tovey SM, Brown S, Doughty JC, et al. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumors. *Br J Cancer* 2009;100:680–83.
  21. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:5697–6704.
  22. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008;19:1090–96.
  23. Rodrigues MJ, Wassermann J, Albiges-Sauvin L, et al. Treatment of node-negative infra-centrimetric HER2+ invasive breast carcinomas: A joint AERIO/REMGUS study. *J Clin Oncol* 2009;27:abstr 517.
  24. McArthur III, Morris PG, Patil S, et al. Benefits of trastuzumab-based therapy for women with small, node-negative, HER 2 positive breast cancer study rationale (abstract 228). *Proc Breast Symp* 2009.
  25. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
  26. Berry DA, Cirricione C, Henderson 1C, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295:1668.
  27. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:2055.
  28. Goldstein L, Gray R, Badve S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic risk factors. *J Clin Oncol* 2008;25:4063–171.
  29. Albain KS, Barlow WE, Shack S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55–65.
  30. Cuzick J, Dowsett M, Wale C, et al. Prognostic value of a combined ER, PgR Ki67, HER2 immunohistochemical (IHC4) score and comparison with the GHI recurrence score - results for TansATAC [abstract 74]. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14-17, 2006.
  31. Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1–3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:295–302.
  32. Cardoso F, Veer L, Rutgers E, et al. Clinical application of the 70-gene profile: The MINDACT Trial. *J Clin Oncol* 2008;26:729–35.

## Информация об авторах:

**Семиглазов Владимир Федорович** – член-корр. РАМН, профессор, руководитель хирургического отдела и отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

**Семиглазов Владислав Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии СПбМУ им. академика И.П. Павлова.

E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

**Палтуев Руслан Маликович** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

E-mail: paltuev@mail.ru;

**Дашян Гарик Альбертович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

E-mail: dgarik@mail.ru;

**Манихас Алексей Георгиевич** – кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением № 1 СПбГУЗ “Городской клинический онкологический диспансер”, Санкт-Петербург.

Тел. 8 (812) 234-68-94;

**Пеньков Константин Дмитриевич** – клинический ординатор отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России.

**Семиглазова Татьяна Юрьевна** – старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России;

**Табатгау Тенгиз Тенгизович** – аспирант отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России;

**Васильев Александр Геннадьевич** – аспирант отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России;

**Коларькова Вера Витальевна** – аспирант отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России;

**Криворотько Петр Владимирович** – кандидат медицинских наук, начальник медицинской части ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России;

**Никитина Ирина Владимировна** – аспирант отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России