

Комбинация летроззола и трастузумаба как биологическая терапия 1-й или 2-й линии обеспечивает стабильный ответ в подгруппе HER2-положительных и ER-положительных пациенток с поздними стадиями рака молочной железы

P. Kelly Marcom¹, Cl. Isaacs², L. Harris³, Zee Wang Wong⁴, Ar. Kommarreddy⁵, N. Novielli², G. Mann¹, Yu Tao⁵

¹ Duke Comprehensive Cancer Center, Duke University, Durham, USA; ² Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, USA; ³ Dana Farber Cancer Institute, Harvard University, Boston, USA; ⁴ Singapore National Cancer Institute, Singapore; ⁵ Siteman Comprehensive Cancer Center, Washington University School of Medicine, USA

адрес: Springer Science+Business Media B.V. 2006

Резюме

Обоснование. В ≈50% случаев HER2-положительного (HER2⁺) рака молочной железы наблюдается экспрессия рецепторов к эстрогену (ER) и/или прогестерону и взаимодействие между путями передачи сигнала от эстрогеновых рецепторов и HER2 приводит к развитию резистентности к гормонотерапии. Таким образом, в исследовании 2 фазы изучалась эффективность ингибитора ароматазы, летроззола, в комбинации с трастузумабом. **Методы.** Пациенты с ER⁺ и/или PgR⁺ и HER2⁺ (ИГХ 2⁺ или 3⁺ или FISH⁺) формой рака молочной железы в поздней стадии получали трастузумаб плюс летроззол до появления прогрессирования заболевания или непереносимых токсических симптомов. **Результаты.** В исследование были включены 33 пациентки, из которых 31 смогла принять участие в анализе. Большинство пациенток (82%) получали тамоксифен и у 82% были HER2 FISH⁺ и/или ИГХ 3⁺ опухоли. Ответ на лечение наблюдался у 8 пациенток (у 1 полная регрессия (CR) и у 7 частичная регрессия (PR)) с общим уровнем ответа (ORR) 26% и показателем клинической эффективности (CER) 52%. Медиана времени до начала прогрессирования заболевания (TTP) составила 5,8 мес, а медиана продолжительности ответа на лечение (DOR) была 20,6 мес. При исключении ИГХ 2⁺, FISH- опухолей наблюдались следующие показатели: OR – 24%, CER – 44%, TTP – 5,5 мес и DOR – 17⁺ мес. Комбинация хорошо переносилась, при этом только в двух случаях потребовалось прекращение терапии в связи с развитием токсических осложнений. **Выводы.** Комбинированное применение трастузумаба и летроззола у пациенток с HER2⁺ и ER⁺ раком молочной железы в поздней стадии позволяет получить стабильный ответ на лечение, который сохранялся у четверти пациенток в течение, как минимум, 1 года.

Обоснование

Амплификация гена HER2 с последующей гиперэкспрессией белка HER2 наблюдается примерно в 25% случаев рака молочной железы (РМЖ). Эти находки связывают с плохим прогнозом [1]. Трастузумаб – это гуманизированные мышиные моноклональные антитела, направленные против HER2. В ряде исследований было показано, что комбинация трастузумаба и химиотерапии позволяет повысить выживаемость пациенток с метастатическим РМЖ [2, 3]. Доклинические и клинические исследования позволяют предположить, что у пациенток с ER⁺ и HER2⁺ метастатическим РМЖ развивается резистентность к гормонотерапии [5]. Например, при распространенном заболевании с повышением уровней внеклеточного домена (ECD) HER2 (почти все пациентки, у которых имеется опухолевая гиперэкспрессия HER2) наблюдается низкая эффективность гормонотерапии второй линии [6]. Даже в более благоприятных условиях при использовании гормонотерапии 1-й линии с включением летроззола исходы у пациенток с повышением сывороточного ECD HER2 были хуже [7]. В недавно проведенном метаанализе по 12 исследованиям, в котором изучали взаимоотношение между исходными гормонотерапией и статусом по HER2 у больных распространенным заболеванием, было показано, что имеется от-

носительный риск 1,42 ($p < 0,00001$) неэффективности гормонотерапии при HER2⁺ заболевании по сравнению с HER2- [8]. Исследования также показали, что при адьювантной гормонотерапии ранних стадий РМЖ экспрессия HER2 является фактором риска в отношении неэффективности тамоксифена [9]. Сходные данные были получены и для терапии с применением ингибиторов ароматазы [10]. В исследованиях неадьювантной гормонотерапии у HER2⁺ опухолей было обнаружено нарушение антипролиферативного ответа независимо от получаемой терапии с включением летроззола, других ингибиторов ароматазы или тамоксифена [11, 12]. С другой стороны, летроззол был клинически эффективным в виде предоперационной терапии при первичном ER⁺ HER2⁺ РМЖ, и его эффективность была выше, чем у тамоксифена [12, 13]. Таким образом, летроззол является обоснованным выбором для исследований 2 и 3 фазы, в которых изучается целесообразность добавления препарата, влияющего на HER2, к терапии ингибиторами ароматазы с целью повлиять на преодоление резистентности к последним.

Молекулярное обоснование резистентности к гормонотерапии, вызванной механизмами, связанными с HER2, изучалось на доклинических моделях. Трансфекция гена HER2 индуцирует рост клеток с резистентностью к тамоксифену в модели ксенотрансплантата из клеток MCF-7 [14]. И хотя эстрогенная депривация была исходно эффективной в этой модели, несмотря на наличие гиперэкспрессии HER2, однако в дальнейшем при более длительном наблюдении опухолевый рост возобновлялся в условиях низких концентраций эстрогена [15]. Таким образом, профиль резистентности к тамоксифену, связанной с HER2-механизмами, в данных MCF-7-моделях можно охарактеризовать как первичная устойчивость (без первоначального ответа) в противоположность профилю вторичной или приобретенной устойчивости при эстрогенной депривации (регрессирование с последующим опухолевым ростом). В экспериментах с использованием трастузумаба было показано восстановление чувствительности к тамоксифену в резистентных линиях HER2-положительных клеток, что позволяет предположить, что добавление препарата, воздействующего на HER2, может устранить резистентность к гормонотерапии [16].

Данные доклинические и клинические наблюдения стали обоснованием для проведения клинического исследования, в котором использовалось сочетание эстрогенной депривации при помощи ингибиторов ароматазы и анти-HER2-терапии моноклональными антителами у пациенток с метастатическим РМЖ и экспрессией HER2 и гормональных рецепторов.

Методы

Популяция пациенток

Для включения в исследование больные метастатическим РМЖ должны были быть или ранее не лечившимися, или же иметь резистентность к тамоксифену. Все пациентки были или в постменопаузе или получали терапию агонистами ЛГРГ с подавлением функции яичников. РМЖ был гистологически подтвержден, а также был установлен HER2-положительный

статус (ИГХ 2⁺ или 3⁺ или FISH⁺) и положительные гормональные рецепторы (ER и/или PgR⁺) во всех случаях. HER2 ИГХ исходно использовалась как основание для определения возможности включения в исследование, базируясь на рекомендациях по использованию трастузумаба, однако впоследствии при возможности HER2-статус определяли по FISH и его подтверждали во всех случаях ИГХ 2⁺, кроме одного. В разделе результатов этот случай был включен в группу ИГХ 2⁺ FISH⁺, поскольку в большинстве случаев ИГХ 2⁺ амплификации не было. Статус по биомаркерам определяли с использованием тканей первичной опухоли или метастазов, хотя для определения возможности включения в исследование требовалось использование самого последнего из взятых образцов. Пациентки не могли начать курс терапии с включением ингибиторов ароматазы в сроки более чем 28 дней до включения в исследование. Также должны были соблюдаться следующие дополнительные критерии: состояние по шкале ECOG 0–2, ожидаемая продолжительность жизни >6 мес, адекватные лабораторные параметры и фракция выброса левого желудочка 50% или более. Критерии исключения: предыдущая терапия антрациклинами в кумулятивной дозе >360 мг/м², предыдущая терапия трастузумабом, метастазы в головной мозг, угрожающее жизни поражение легких или печени, лучевая терапия определенных очагов опухоли или предыдущие случаи онкологических заболеваний, кроме тех, когда целью назначения терапии было излечение и риск развития рецидива составлял менее 30%, а также неспособность понять информированное согласие или выполнить условия протокола.

Дизайн исследования

Пациентки получали летрозол перорально ежедневно в дозе 2,5 мг. Курс ингибиторов ароматазы по поводу распространенного заболевания мог быть начат до включения в исследование при условии, что первое введение трастузумаба осуществлялось в пределах 28 дней от начала получения ингибиторов ароматазы (по мере необходимости производили замену на летрозол). У одной пациентки было разрешено отклонение от протокола – первое введение трастузумаба было на 33 день после начала терапии летрозолом. Трастузумаб исходно назначали в нагрузочной дозе 4 мг/кг, после чего пациентки еженедельно получали поддерживающую дозу 2 мг/кг. В декабре 2001 г. в протокол было внесено изменение – нагрузочная доза составила 8 мг/кг, с последующим введением поддерживающей дозы 6 мг/кг 1 раз в 3 недели – с целью улучшения соблюдения пациентками режима лечения, поскольку было показано, что фармакокинетически 3-недельный режим эквивалентен режиму с еженедельным введением препарата [17].

Оценка эффективности и токсичности

Для оценки критериев ответа использовалась методология ВОЗ, допускалось наличие только костных метастазов и требовалось, чтобы у всех пациенток имелось хотя бы одно образование, доступное для измерения в двух проекциях. Костные метастазы считались не подходящими для оценки, если после включения в исследование была начата терапия бисфосфонатами. Оценка ответа на терапию у пациенток проводилась раз в 12 нед. Соответственно, продолжительность для всех сообщавшихся случаев ответа на лечение составляла как минимум 3 мес. Категория стабилизации заболевания (SD) требовала отсутствия прогрессирования при оценке через 24 нед и наличия индикаторных очагов, не соответствующих критериям ответа или прогрессирования по ВОЗ. Время до начала прогрессирования заболевания (ТТР) определяли как время от начала терапии до появления первых признаков прогрессирования заболевания. Критерий времени до развития неэффективности терапии (ТТФ) включал всех пациенток с момента начала лечения до его прекращения. Продолжительность ответа на лечение (DOR) определяли как время от начала лечения до времени прогрессирования заболевания у пациенток, у которых наблюдались PR или CR. Группу оцениваемых больных включала всех пациенток, кроме тех, которые вышли из исследования до проведения

Таблица 1. Характеристики пациентов при включении в клиническое исследование

Средний возраст при включении в исследование, годы (диапазон)	57 (36–72)
Среднее время до рецидива заболевания после постановки первичного диагноза, месяцы (диапазон)	35 (0–321)
Зона заболевания, абс. (%)	
Только мягкие ткани	5 (15)
Только костные ткани	3 (9)
Мягкие ткани и кости	1 (3)
Только висцеральные органы	3 (9)
Висцеральные органы и другие локализации	21 (64)
Статус по рецепторам к гормонам, абс. (%)	
ER-положительные и PgR-положительные	20 (61)
ER-положительные и PgR-отрицательные	11 (33)
ER-отрицательные и PgR-положительные	2 (6)
Предыдущее лечение, абс. (%)	
Адювантная терапия тамоксифеном и химиотерапия	18 (55)
Адювантная терапия тамоксифеном, без химиотерапии	3 (9)
Только адъювантная химиотерапия	2 (6)
Без адъювантной терапии на ранней стадии заболевания	4 (12)
Метастазы при первичном осмотре	6 (18)
Тамоксифен не применялся	6 (18)
Рецидив заболевания во время лечения тамоксифеном	16 (48)

первой оценки эффективности терапии по причинам, не определенным протоколом (см. раздел по токсичности). Функция сердца оценивалась при помощи MUGA-сканирования или эхокардиографии до начала исследования и затем раз в 6 мес по ходу лечения. Курс трастузумаба прерывали, если появлялись признаки или симптомы застойной сердечной недостаточности либо если фракция выброса снижалась или ниже нормального диапазона в данном учреждении, или более 20%.

Статистические методы

Основной задачей было определение эффективности комбинации летрозола и трастузумаба у пациенток с распространенным HER2⁺ РМЖ и положительным по ER и/или PgR. Дополнительные задачи включали оценку времени до прогрессирования заболевания, времени до развития неэффективности терапии, продолжительности ответа на лечение и профиля безопасности. Исследование было разработано так, чтобы минимальная оцениваемая выборка пациенток составляла 30 человек. В таком случае если истинный уровень ответа на комбинированную терапию составил бы 42,6% или выше, то статистическая мощность составила бы более 80% от наблюдаемого уровня ответа, что значимо выше чем 20% при уровне статистической значимости в 5% (точно 2,6%). Если наблюдаемый уровень ответа составил бы 35%, то необходимо было бы серьезно рассмотреть вопрос о проведении рандомизированного исследования.

Результаты

Характеристики пациенток

В итоге в исследование были включены 33 пациентки в трех центрах с февраля 2000 г. по октябрь 2004 г. Исходные характеристики пациенток представлены в таблице 1. В 25 случаях наблюдались опухоли с амплификацией по FISH и/или HER2 ИГХ 3⁺. Большинство (55%) пациенток ранее получали адъювантную химиотерапию и тамоксифен. У 16 (48%) пациенток в ходе применения тамоксифена заболевание рецидивировало. У 6 пациенток при первичном осмотре имелась 4 стадия заболевания, и трое из них получали тамоксифен в качестве паллиативной терапии до включения в исследование. Только 6 пациенток ранее не получали тамоксифен: у 3-х заболевание было диагностировано в метастатической стадии, у двух ранее назначалась только адъювантная химиотерапия, а одна ранее не получала ни адъювантной, ни гормональной терапии. Диапазон времени до развития рецидива от момента постановки первоначального диагноза был достаточно большим (0–321 мес) с медианой в 35 месяцев. Среди метастазов преобладали висцеральные поражения (73% пациенток).

Таблица 2. Проявления токсичности 1-й и 2-й степени (редкие случаи проявлений токсичности 3-й степени обсуждаются в тексте)

Токсичность	1-я степень (%)	2-я степень (%)	Итого (%)
Слабость	61	15	76
Приливы	36	27	64
Одышка без ЗСН	33	18	52
Боль	21	24	45
Артралгия	36	6	42
Тошнота	33	9	42
Диарея	33	9	42
Миалгия	24	9	33
Ринит/аллергия	21	12	33
Бессонница	24	6	30
Сыпь	27	3	30
Головная боль	21	3	24
Кашель	21	3	24
Лимфедема	15	6	21
Отек нижних конечностей	18	3	21
Боль в области спины	9	12	21
Анорексия	18	3	21
Периферическая невропатия	15	3	18
Запор	9	9	18
Нарастание массы тела	15	3	18
Повышение температуры	18	0	18
Абдоминальные боли	15	3	18
Зуд	15	3	18
Сердцебиение	15	3	18

Таблица 3. Уровень ответа и показатели, зависящие от времени, у пациентов, вошедших в исследование

	Все оценивавшиеся пациенты (n = 31)	HER2 FISH+ или IHC 3+ (n = 25) [§]
Объективный RR	8 (26%)	6 (24%)
CR	1	1
PR	7	5
SD	8	5
CBR	16 (52%)	11 (44%)
Средний TTP, мес	5,8	5,5
Средний TTF, мес	8,3	5,6
Среднее DOR, мес	20,6+, при этом 3 продолжили лечение	17+, при этом двое продолжили лечение

Примечание. PR, частичный ответ; CR, полный ответ; ORR, общий уровень ответа; CBR показатель клинической целесообразности; TTP, время до прогрессирования; TTF время до развития неэффективности лечения; DOR; продолжительность ответа. [§] Для опухолей, которые были или типа HER2 FISH+, или типа HER2 иммуногистохимически (IHC) 3+ и FISH, данные отсутствуют. Случаи IHC 2+ FISH- были исключены из данных в этой колонке

Токсичность

Комбинация трастузумаба и летрозолола переносилась хорошо. Большая часть побочных эффектов были 1 и 2 степени тяжести и соответствовали известным эффектам, связанным с монотерапией летрозолом и трастузумабом. У одной пациентки отсутствовали побочные эффекты, а у 76% наблюдались проявления токсичности 1 или 2 степени тяжести. В Таблице 2 представлена частота комбинированных проявлений токсичности 1 и 2 степени тяжести, которые наблюдались у более чем 15% пациенток, независимо от связи с лечением. Утомляемость, приливы, боли и артралгии были наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами. Токсические явления 3 степени тяжести наблюдались у 8 (24%) пациенток. Токсические явления 4 степени не наблюдались. У двух пациенток развились проявления артралгии 3 степени тяжести, у одной из которых имелась ранее существовавшая периферическая невропатия и слабость, которые стали причиной преждевременного выхода из исследования через 8 мес. У пяти других пациенток наблюдались проявления токсичности 3 степени тяжести, которые не стали причиной выхода из исследования: гипокалиемия с гипергликемией, пневмония, целлюлит, одышка, боли в паховой области, головные боли и боли в спине. Выраженная кардиотоксичность наблюдалась у одной пациентки, у которой развилась клинически значимая застойная сердечная недостаточность, что привело к исключению из исследования. У нее исходное значение фракции выброса составляло 52%, однако снизилось до 23% через 2 мес лечения и до проведения первой оценки ответа на лечение. После соответствующей терапии проявлений сердечной недостаточности и отмены трастузумаба функция сердца частично восстановилась и симптомы были купированы. Итого 6 пациенток вышли из исследования по причинам, не связанным с прогрессированием заболевания: двое вышли в связи с токсическими проявлениями, у одной раз-

вился рак яичников, одна отозвала свое согласие через 13 мес с тем, чтобы начать другое лечение, и оценку у двоих проводить было нельзя. У одной из пациенток была проведена абляция ее одиночного метастаза в печени до первой оценки ее опухоли, а другая отозвала согласие через 1 мес после начала исследования.

Оценка эффективности

После исключения двух пациенток, не подлежащих оценке, анализ ответа на лечение базировался на результатах обследования 31 пациентки, включая пациентку с ранними проявлениями кардиологической токсичности 4 степени, которая была выведена из исследования. Оценка показателя времени до прогрессирования основывалась на данных 27 пациенток, поскольку 4 пациентки вышли из исследования по причинам, не связанным с прогрессированием заболевания. Вторичный анализ был проведен по 25 оцениваемым пациенткам, у которых были опухоли FISH-положительные и/или ИГХ 3+ (не оценивались по FISH). Уровень ответа и показатели, зависящие от времени, в обеих группах представлены в таблице 3. Среди оценивавшихся пациенток частота объективного ответа составила 26% (1-CR и 7-PR). У 8 дополнительных пациенток на 24 неделе отмечалась стабилизация заболевания, показатель клинической эффективности – 52%. Результаты были сходными для 25 пациенток FISH+ и/или ИГХ 3+, с частотой объективного ответа 24% (1 CR и 5 PR) и показателем клинической эффективности 44%. Медиана TTP у 31 оцениваемой пациентки составила 5,8 мес, при этом у 44% пациенток заболевание не прогрессировало в течение 1 года (рис. 1).

Медиана TTF у оцениваемых пациенток составила 8,3 мес, при этом у 44% пациенток заболевание не прогрессировало в течение 1 года. В подгруппе из 25 оценивавшихся пациенток с опухолями HER2 FISH+ и/или HER2 3+ показатель TTP составил 5,5 мес, при этом имелась 33% вероятность отсутствия

Рис. 1. Время до прогрессирования у всех пациентов, включенных в исследование, у которых возможна оценка по данному критерию эффективности.

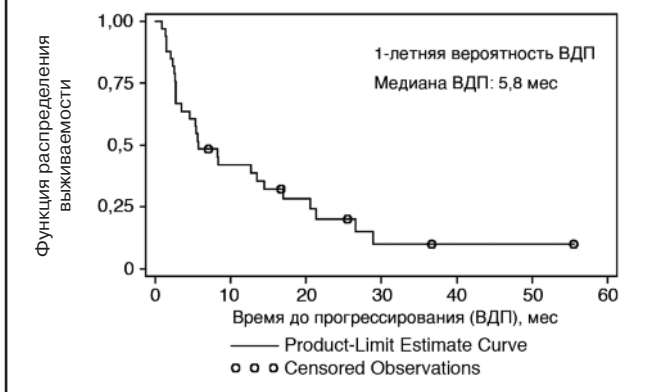
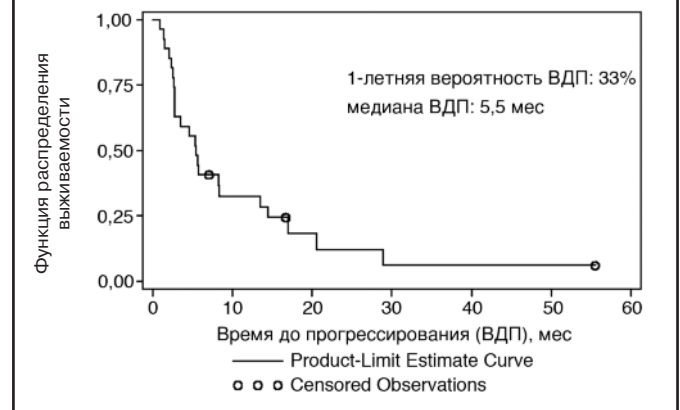


Рис. 2. Время до прогрессирования у пациентов с РМЖ типа FISH⁺ или IHC 3⁺ FISH неизвестен



прогрессирования в течение 1 года (рис. 2). Показатель ТТФ был 5,6 мес и в 35% случаев прогрессирования не наблюдалось в течение 1 года. Ответ на лечение был продолжительным и наблюдался в течение более 1 года. Медиана DOR составила как минимум 20,6 мес у оценивавшихся пациенток, а у пяти пациенток, ответивших на лечение с опухолями ER⁺ HER2 FISH⁺ и/или HER2 3⁺, медиана DOR составила как минимум, 17 мес.

Обсуждение

Данное исследование первым предоставляет данные по эффективности и безопасности комбинации ингибитора ароматазы с трастузумабом при лечении поздних стадий РМЖ ER⁺ и/или PgR⁺ и HER2⁺. У большинства пациенток было заболевание ER⁺ HER2⁺, при этом опухоли были либо HER2 FISH⁺, либо HER2 ИГХ 3⁺, статус по FISH неизвестен. Когда исключили 6 пациенток с опухолями HER2 ИГХ 2⁺ FISH⁻, это не привело к изменению выводов в отношении основных критериев эффективности. У четверти пациенток наблюдался стойкий ответ на лечение, который был выражен в течение как минимум одного года, и для некоторых пациенток уже пошел третий или четвертый год терапии, при этом признаков прогрессирования не наблюдается. В целом, примерно у трети больных наблюдается клиническая эффективность терапии, проявления которой сохраняются уже в течение как минимум 1 года.

Основная цель данного исследования 2 фазы заключалась в определении: имеется ли необходимость в организации рандомизированного исследования и сравнения результатов применения летроззола с комбинацией летроззола и трастузумаба. Предполагая, что уровень ответа на летроззол составляет 20%, минимальный уровень ответа 35% был предположительно выбран в качестве доказательного в отношении аддитивной эффективности лечения вследствие добавления трастузумаба, который считался пороговым значением при решении вопроса об организации исследования 3 фазы. Основываясь на этом, наблюдаемый ответ 24–26% в данном исследовании 2 фазы не позволяет решить вопрос о начале проведения исследования 3 фазы. Тем не менее после начала нашего исследования было опубликовано две работы, в которых были представлены новые данные о взаимосвязи HER2-статуса опухоли и эффективности гормонотерапии. В этих исследованиях для определения статуса HER2 использовали уровень HER2 ECD. У пациенток с повышением сывороточного HER2 ECD, получавших гормонотерапию второй линии с такими препаратами, как летроззол, фадрозол или мегестрола ацетат, уровень ответа составил 7% [6].

В условиях терапии 1-й линии уровень ответа на летроззол среди пациенток с повышенным показателем HER2 ECD составил 17% [7]. Эти данные позволяют предположить, что в первоначальных расчетах статистической мощности, возможно, был переоценен ожидаемый уровень ответа на летроззол в случае поздних стадий РМЖ ER⁺ HER2⁺. Более реалистичным диапазоном для смешанной популяции пациен-

ток, получающих препараты 2-й линии, с некоторым числом пациенток, получающих терапию 1-й линии, должно быть значение, приближающееся к 10%. Если принять данные новых расчетов, то тогда показатель ответа 24–26%, наблюдаемый при применении комбинации трастузумаба и летроззола, можно считать как доказательство необходимости проведения исследования 3 фазы.

Показатель ответа при монотерапии трастузумабом в исследовании 2 фазы при поздних стадиях РМЖ HER2⁺ по данным Vogel, составил 27% [18]. Уровень ответа 24–26% в настоящем исследовании поднимает вопрос: повышает ли летроззол эффективность лечения по сравнению с монотерапией трастузумабом? Хотя уровень ответа на комбинацию может и не быть, очевидно, выше по сравнению с ответом на монотерапию трастузумабом, мы наблюдали, что ответ на лечение может быть более продолжительным. При монотерапии трастузумабом медиана ТТФ равна 3,5 мес. А показатель ТТФ для комбинации трастузумаба и летроззола составляет 5,5–5,8 мес. Более длительный DOR также можно считать доказательством того, что летроззол может снизить развитие вторичной резистентности у ER-положительных пациенток, получающих трастузумаб. Однако в отсутствие контрольной группы, получающей монотерапию трастузумабом, пролонгирование ТТФ может отражать погрешность при отборе пациенток, заключающуюся в выборе таковых с менее активным заболеванием. Для рассмотрения данных вопросов потребуются дальнейшие исследования 3 фазы, в которых будет сравниваться монотерапия летрозолом, монотерапия трастузумабом и их комбинация. Кроме того, результаты исследования 3 фазы, в котором сравнивается анастрозол и комбинация анастрозола и трастузумаба, помогут прояснить вопрос об эффективности добавления трастузумаба к терапии ингибиторами ароматазы.

Несмотря на лечение, направленное на две разные мишени, примерно у половины пациенток данной группы ER⁺ HER2⁺ не наблюдалось клинической эффективности от применения комбинации трастузумаба и летроззола. Это позволяет предположить, что имеются общие механизмы развития резистентности, которые влияют на эффективность препаратов, действие которых направлено на ER или HER2. Размер нашей выборки был слишком мал для полноценного изучения данного вопроса на молекулярном уровне. Тем не менее мы гипотетически предполагаем, что «нисходящие мутации», которые создают сложные активные компоненты передачи сигнала, общие для передачи сигналов от ER и HER2, могут быть вероятными кандидатами на роль данных факторов [5].

В заключение следует отметить, что комбинация трастузумаба и летроззола является приемлемой, эффективной и хорошо переносимой терапией для пациенток с метастатическим РМЖ ER⁺ HER2⁺ и необходимо ее дальнейшее изучение, в частности, в клинических условиях, которые позволят проведение молекулярных исследований причин ответа на лечение или развития резистентности.

Литература

1. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA et al (1989) Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244:707–712
2. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 23:4265–4274
3. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783–792
4. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659–1672
5. Ellis M (2004) Overcoming endocrine therapy resistance by signal transduction inhibition. *Oncologist* 9 Suppl 3:20–26
6. Lipton A, Ali SM, Leitzel K et al (2002) Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20:1467–1472
7. Lipton A, Ali SM, Leitzel K et al (2003) Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 21:1967–1972
8. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E et al (2005) A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 11:4741–4748
9. Hu JC, Mokbel K (2001) Does c-erbB2/HER2 overexpression predict adjuvant tamoxifen failure in patients with early breast cancer? *Eur J Surg Oncol* 27:335–337
10. Viale G, Dell'Orto P, Del Curto B et al (2005) Central review of ER, PgR and HER-2 in BIG 1-98 evaluating letrozole vs. tamoxifen as adjuvant

- endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 94 (Abstract 44)
11. Dowsett M, Harper-Wynne C, Boeddinghaus I et al (2001) HER-2 amplification impedes the antiproliferative effects of hormone therapy in estrogen receptor-positive primary breast cancer. *Cancer Res* 61:8452–8458
 12. Ellis MJ, Tao Y, Young O et al (2006) Estrogen independent proliferation is present in the majority of estrogen receptor positive (ER+) HER2 gene amplified primary breast cancers after letrozole exposure despite frequent tumor regressions during neoadjuvant treatment. *J Clin Oncol* (in press)
 13. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al (2001) Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 19:3808–3816
 14. Benz CC, Scott GK, Sarup JC et al (1993) Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat* 24:85–95
 15. Shou J, Massarweh S, Osborne CK et al (2004) Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 96:926–935
 16. Witters LM, Kumar R, Chinchilli VM et al (1997) Enhanced anti-proliferative activity of the combination of tamoxifen plus HER-2-neu antibody. *Breast Cancer Res Treat* 42:1–5
 17. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP et al (2003) Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol* 21:3965–3971
 18. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al (2002) Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20:719–726

Одномоментные мастэктомии и лапароскопические овариэктомии в лечении рака молочной железы

В. А. Иванова, А. С. Алексеева, А. С. Григорьева, С. А. Улитин

Адрес: 105081, Москва, ул. Давыдовская, д. 10, отделение онкологии, тел. (495) 250-0100, e-mail: ivanova@yandex.ru

Заболлеваемость раком молочной железы (РМЖ) в течение последних десятилетий возрастает среди женского населения, создавая серьезную социально-экономическую проблему. В XXI веке в мире ежегодно выявляется около 1 млн новых случаев заболевания, а затраты на лечение только в США оцениваются в 6,6 млрд дол.

В этих условиях актуальны программы, сопровождающиеся не только повышением качества медицинской помощи, но и экономической эффективностью. Одномоментное исполнение радикальной мастэктомии (РМЭ) и лапароскопической овариэктомии (ЛОЭ) при распространенном гормонозависимом РМЖ представляется нам одним из путей реализации данного направления. Мы поставили целью настоящей работы изучение клинических и фармакоэкономических аспектов такого хирургического подхода.

Материалы и методы

С 1997 по 2007 г. нами выполнено 228 РМЭ и овариэктомий (ОЭ) в разных сочетаниях. Первую контрольную группу составили 62 больных, оперированных в объеме РМЭ и открытой овариэктомии (ООЭ). Вторая контрольная группа представлена 58 пациентками, которым произведены РМЭ и одномоментные ООЭ. Третью контрольную группу составили 32 женщины, перенесшие РМЭ и ЛОЭ в интервале. В четвертую основную группу вошли 76 пациенток после одномоментных РМЭ и ЛОЭ.

Следует отметить случайное распределение наблюдений по группам, продиктованное исключительно хирургическими тенденциями в клинике. К раннему периоду работы относится набор группы раздельных РМЭ и ОЭ открытым способом. Позже в связи с интенсификацией хирургической деятельности эти операции стали выполняться в один этап. Еще позже хирургия РМЖ в нашей клинике была дополнена эндовидеохирургической составляющей. Таким образом, происходил тотальный отбор всех пациенток, нуждающихся в гормональной абляции, сначала в первую контрольную, далее во вторую и третью контрольную и позже в основную группу.

Это обстоятельство позволило надеяться на относительную однородность групп по основным характеристикам (табл. 1).

Собственные наблюдения составили 228 лиц женского пола в возрасте 41,8±7,5 года. Их относительную молодость предопределяли современные показания к овариэктомии, когда объектом лечения становятся фертильные (197 больных) либо пременопаузальные (31 больная) женщины с гормонозависимым РМЖ. Наши пациентки страдали преимущественно узловым (207 больных) инфильтрирующим протоковым или дольковым (222 больные) РМЖ IIб–IV стадии, не отличались выраженной сопутствующей патологией и опухолевым истощением, 30 из них имели в анамнезе 45 чревосечений. Наличие спаечного процесса в брюшной полости, особенно в гипогастральном регионе, мы рассценивали как значимый фактор, могущий внести коррективы в хирургическую тактику и результаты сочетанных операций. В 99 случаях хирургический этап являлся первым в комбинированной терапии РМЖ. У 91 пациентки проведена преоперационная дистанционная гамма-терапия, у 38 – неoadъювантная полихимиотерапия.

Возрастные различия по группам оказались статистически недостоверными. Однако тенденция "омоложения" контингента основной группы отражает лишь нашу большую активность последних лет в выполнении хирургической кастрации молодых больных на основании объективных данных иммуногистохимического метода. Ранее, не будучи вооруженными точными представлениями и ориентируясь лишь на косвенные признаки гормонозависимости, мы по понятным причинам сдержанно относились к ОЭ у самых молодых пациенток.

Нам представляются случайными достоверные различия частоты пациенток с сердечно-сосудистой патологией в основной группе, поскольку, как указывалось выше, набор в группы происходил в разное время и не носил избирательного характера. Мы не отказывали больным по причине повышенного операционного риска и проводили то оперативное пособие, к которому были готовы на этапах нашего раз-