

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2+, лечение, трастузумаб, эффективность, безопасность.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАСТУЗУМАБА В ТЕЧЕНИЕ 6 И 12 МЕС В АДЬЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С РАННИМ HER2+ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ III ФАЗЫ

Представлены результаты многоцентровых клинических исследований, на основании которых применение трастузумаба в течение 12 мес в адьювантном режиме было регламентировано в США и Европе как стандарт при лечении пациенток с ранним HER2+ раком молочной железы (PMЖ). Приведены данные многоцентрового рандомизированного клинического исследования фазы III (PHARE, NCT00381901), целью которого было сравнение эффективности применения трастузумаба в течение 6 или 12 мес по принципу «non-inferiority». Результаты этого исследования, полученные при медиане периода наблюдения 42 мес, не подтвердили предположения, что применение трастузумаба для адьювантной терапии в течение 6 мес у пациенток с ранним HER2+ PMЖ не менее эффективно, чем в течение 12 мес, хотя при сокращении длительности лечения несколько снижается уровень кардиотоксичности.

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении пациентов со злокачественными опухолями, благодаря разработке препаратов целенаправленного молекулярного действия. Мишенями таргетной терапии являются молекулы, которые играют критическую роль в трансформации клеток, значимы для биологических свойств и степени злокачественности опухоли, а также для прогноза течения опухолевого процесса и результативности специфического лечения. Одна из таких мишеней — рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 — HER2), экспрессия которого наблюдается на клетках ряда злокачественных новообразований: раке молочной железы (PMЖ), желудка, различных отделов кишечника, пищевода, мочевого пузыря. В частности, HER2 выявляют в 25–30% случаев при первичном PMЖ и у 20–30% пациенток с прогрессирующим заболеванием. Доказано, что HER2 является важным прогностическим фактором агрессивности течения PMЖ, эффективности химио- и гормонотерапии [1]. Международные клинические исследования применения рекомбинантных ДНК-производных гуманизированных моноклональных антител (IgG1), избирательно взаимодействующих с внеклеточным доменом HER2, — трастузумаб — продемонстрировали эффективность трастузумаба в лечении пациенток с люминальными В (PЭ+ и/или PП+/HER2+) и HER2+

(PЭ–/PП–/HER2+) вариантами PMЖ, имеющими неблагоприятный прогноз (PЭ — рецепторы эстрогенов, PП — рецепторы прогестерона) [2, 3]. Учитывая значимость амплификации онкогена *HER2 (ERBB2/NEU)* для агрессивного течения PMЖ и его резистентности к химиопрепаратам и гормональной терапии (ГТ), а также результаты клинических испытаний, препарат был утвержден в рекордные сроки: менее чем за 5 мес после представления заявки [4, 5].

Клинические исследования трастузумаба проводят с начала 90-х годов XX века. Это первый молекулярно направленный препарат, доказавший свою эффективность в адьювантном режиме терапии больных PMЖ. В основу регистрации легли результаты крупных международных исследований HERA [6], NSABP B-31 и NCCTG N9831 (комбинированный анализ) [7]. В исследовании BCIRG 006 включение трастузумаба в схемы адьювантной терапии (в комбинации с антрациклин- и/или таксансодержащими режимами химиотерапии (ХТ)) и последующая терапия им в течение 12 мес снижали риск смерти на 34–41% ($p < 0,017$, $p < 0,0041$), риск рецидива — на 33–39% ($p = 0,0003$, $p < 0,001$) в сравнении с контрольными группами [8]. Через 4 года в группах, получавших трастузумаб, общая выживаемость (ОВ) составила 91–92% в сравнении с 86% в контрольной. При этом достоверное улучшение ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (disease-free survival — DFS) мало зависе-

ло от применяемой схемы ХТ. Таким образом, результаты всех 4 крупных международных исследований (HERA, NSABP B-31, NCCTG N9831 и BCIRG 006) подтвердили, что трастузумаб увеличивает продолжительность жизни больных HER2+ РМЖ в ранних стадиях. В целом, признано сопоставимым по эффективности в адьювантном режиме как последовательное применение ХТ и трастузумаба, так и сочетанное их применение. Выбор сочетания препаратов и последовательности их применения базируется на данных об индивидуальных особенностях опухоли и организма больного, исходя из критериев «риск-польза» и предпочтений пациентки [9].

В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании III фазы NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) продемонстрирована эффективность трастузумаба при неoadьювантном применении. Пациентки, у которых установлен диагноз местно-распространенного HER2(3+) РМЖ (наиболее агрессивной формы заболевания), перед проведением хирургического лечения получали комбинацию стандартной ХТ и трастузумаба (основная группа) или только ХТ (контроль). По результатам 3-летнего наблюдения возможность проведения органосохраняющих операций в основной группе составляла 23% (против 12,5% в контрольной), 3-летняя безрецидивная выживаемость — 71% (в сравнении 56%, относительный риск (ОР) 0,56; $p = 0,006$), 3-летняя ОВ — 87% (против 79%) [10].

В настоящее время применение трастузумаба (в виде монотерапии, в комбинации с химиопрепаратами, ингибиторами ароматазы при положительных рецепторах стероидных гормонов, с другими таргетными препаратами) входит в стандарты лечения при разных стадиях РМЖ с гиперэкспрессией HER2 [11–14], а также показано у пациентов с распространенным HER2+ раком желудка или гастроэзофагеального соединения [15, 16]. Препарат вводят внутривенно каждые 3 нед, при раннем РМЖ — в течение 12 мес, при метастатическом РМЖ — до прогрессирования заболевания [17]. Введение 1-й дозы продолжается 90 мин; при хорошей переносимости последующие инфузии — 30 мин; дозу препарата рассчитывают на основании данных о массе тела [17].

В 2005 г. согласно данным 4 клинических исследований продемонстрировано улучшение результатов лечения пациенток с ранним HER2+ РМЖ при применении трастузумаба в адьювантном/поддерживающем режиме в течение 12 мес [18–20]. На основании полученных данных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Правительства США (Food and Drug Administration — FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency — EMEA) применение трастузумаба в адьювантном режиме в течение 12 мес было рекомендовано как стандарт. Тем не менее оптимальная длительность применения трастузумаба остается дискутабельной. Потенциальная возможность повышения эффективности трастузумаба при применении в течение 2 лет показана в клиническом исследовании

HERA [18]. Аргументами в пользу более коротких сроков лечения трастузумабом являются данные о его кардиотоксичности [18–20], а также результаты исследования FinHer [21], согласно которым улучшение результатов адьювантной терапии пациенток с HER2+ РМЖ при применении трастузумаба в течение 9 нед было сопоставимо с таковым в упоминавшихся ранее клинических исследованиях. Существующие противоречия послужили основанием для организации и спонсирования Французским национальным институтом рака открытого рандомизированного исследования III фазы PHARE (Protocol for Herceptin as Adjuvant therapy with Reduced Exposure; NCT00381901), целью которого было сравнение эффективности применения трастузумаба в течение 6 и 12 мес по принципу «non-inferiority» [22]. В исследование включали пациенток в возрасте старше 18 лет, с гистологически верифицированным инвазивным ранним РМЖ с гиперэкспрессией HER2, у которых ранее (до рандомизации) было проведено хирургическое удаление опухоли и аксиллярных лимфоузлов (ЛУ). Все пациентки до рандомизации получили как минимум 4 цикла ХТ (неoadьювантной и/или адьювантной), а также трастузумаб в течение 6 мес; при наличии показаний — лучевую терапию (ЛТ) и ГТ. Выбор режимов ХТ, ЛТ, вид ГТ зависел от предпочтений лечащих врачей в каждом центре. Тестирование HER2+ статуса проводили в сертифицированных местных лабораториях иммуногистохимическим методом и/или методами гибридизации *in situ* (fluorescent *in situ* hybridization — FISH, chromogenic *in situ* hybridization — CISH). Функциональное состояние сердца (фракция выброса левого желудочка — ФВЛЖ) должно было быть оценено не ранее чем за 2 мес до начала применения трастузумаба. Все пациентки предоставили письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Протокол исследования был одобрен Центральным Комитетом по этике 15 мая 2006 г. и соответствовал принципам Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинской Декларации.

С мая 2006 г. по июль 2010 г. в 156 клинических центрах во Франции в исследование были включены 3384 пациентки, рандомизированные (в соотношении 1:1) в основную (исключение применения трастузумаба с момента включения в исследование, длительность получения препарата — 6 мес) и контрольную (продолжение применения трастузумаба еще в течение 6 мес, общая длительность получения препарата — 12 мес) группы. Документация о пациентках была собрана в центральном офисе Французского национального института рака, формирование групп проводили, используя программное обеспечение TenAlea (<http://fr.tenalea.net>). Участников стратифицировали на подгруппы в зависимости от соотношения во времени использования ХТ и трастузумаба (одновременно vs последовательно), статуса РЭ (положительный vs отрицательный), а также клинического центра.

Пациенткам обеих групп трастузумаб вводили внутривенно в течение 30–90 мин каждые 3 нед (началь-

ная доза — 8 мг/кг, поддерживающая — 6 мг/кг). После завершения применения трастузумаба проводили клиническое обследование пациенток и определение ФВЛЖ каждые 3 мес в течение первых 2 лет и каждые 6 мес в дальнейшем. Вопрос о прекращении лечения трастузумабом на основании мониторинга сердечной деятельности решали, исходя из рекомендаций European Medicines Agency (EMA) [23]. Кардиотоксичность определяли при наличии ряда показателей, включая клинические симптомы поражения сердца, снижение ФВЛЖ до <50% (независимо от уровня исходного показателя), абсолютное снижение ФВЛЖ больше чем на 15% (при сохранении >50% от уровня нормы) или 10% (при сохранении ФВЛЖ <50%).

Первичной конечной точкой исследования был показатель ВБП, характеризующий время от рандомизации до любых проявлений прогрессирования болезни (локальные, локорегионарные рецидивы, отдаленные метастазы; контралатеральный РМЖ), появления злокачественных опухолей иной (не РМЖ) локализации или смерти от любой причины. При отсутствии вышеперечисленного учитывали время от рандомизации пациентки в исследовании до ее последнего наблюдения в клиническом центре. Вторичные конечные точки: кардиальная токсичность, ОВ, выживаемость без метастазов (время от рандомизации до появления первого отдаленного метастаза). Анализ большинства перечисленных показателей проводили для каждой группы (подгруппы), анализ переносимости (безопасности) лечения — у всех рандомизированных пациенток.

Статистический анализ данных проводили, используя программное обеспечение Clinsight 5.5.41.507 и Stata version 11.

При планировании исследования было определено, что для подтверждения нулевой гипотезы, согласно которой эффективность адъювантного введения трастузумаба в течение 6 мес в отношении ВБП не ниже эффективности введения препарата на протяжении 12 мес, показатель ОР должен составить 1,15, что подразумевало абсолютную разницу между группами по показателям ВБП — 2%. Расчеты проводили, исходя из результатов исследования HERA [18], согласно которым 2-летняя ВБП при введении трастузумаба в течение 12 мес составляла 85%. Чтобы обеспечить заданные параметры (включая 95% доверительный интервал — ДИ) и силу исследования 80%, первоначально планировали рандомизировать для получения трастузумаба в течение 6 и 12 мес 7000 пациенток. Более поздняя публикация результатов HERA [24], в которой при более длительном сроке наблюдения было отмечено увеличение числа случаев прогрессирования болезни, мотивировала изменение изначального дизайна исследования PHARE в июне 2007 г. На этот момент было рандомизировано лишь 11% от первоначально запланированного количества пациенток. Первоначальный дизайн подразумевал 4-летний срок наблюдения. Сокращение числа запла-

нированных в исследование до 3400 обусловило планирование более длительного срока наблюдения — 8 лет. В мае 2010 г. независимый мониторинговый комитет рекомендовал провести анализ на основании данных 2-летнего наблюдения всех включенных в исследование пациентов. Все показатели выживаемости для каждой конечной точки рассчитывали с помощью метода Каплана — Мейера, ОР определяли, используя семипараметрический метод регрессии Кокса. Для сравнения показателей кардиотоксичности в 2 группах терапии использовали двусторонний логранговый тест.

В группу, которая получала трастузумаб в течение 12 мес, рандомизирована 1691 пациентка, в группу, которая получала трастузумаб на протяжении 6 мес — 1693. На момент проведения анализа результатов средний срок наблюдения составил в обеих группах 42,5 мес (от 30,1 до 51,6 мес). В группу, которая получала лечение трастузумабом в течение 12 мес, 1 пациентка была рандомизирована дважды, поэтому при контроле рандомизации повторные сведения о ней исключены. Из группы, которая получала лечение трастузумабом в течение 6 мес, были исключены 3 пациентки: 1 — из-за отсутствия документированного информированного согласия, 2 — в связи с уточнением HER2-статуса РМЖ при проведении FISH как HER2—. Таким образом, в каждой из групп проведен анализ данных 1690 пациенток.

Исходные демографические и клинические характеристики включенных в исследование PHARE пациенток и схемы их лечения представлены в табл. 1. Средний возраст всех принявших участие в исследовании пациенток — 55 лет, медиана размера опухоли — 2 см; у 1550 (44,5%) пациенток в процесс были вовлечены аксиллярные ЛУ; 1968 (58,1%) имели РЭ+ статус опухоли. 2974 (88,0%) пациентки получали ЛТ, 1690 (50,0%) — адъювантную ГТ. Частота применения различных режимов ХТ была практически одинаковой в обеих группах; 2478 (73,3%) пациенток получали таксан-/антрациклиносодержащую ХТ. Большинство пациенток (1893; 55,8%) получали трастузумаб одновременно с ХТ. Медиана наблюдения при одновременном применении трастузумаба и ХТ — 37,9 мес (от 27,1 до 48,7 мес), при последовательном их применении — 47,5 мес (от 36,2 до 54,5 мес).

Медиана применения трастузумаба при 12-месячном режиме — $11,8 \pm 2,03$ мес, при 6-месячном режиме — $6,3 \pm 1,46$ мес. 118 (7,0%) пациенток в группе 12-месячного режима получали трастузумаб в течение <9 мес в связи с кардиальной токсичностью (49; 2,9%), другими видами токсичности (14; 0,8%), личными побудительными мотивами (29; 1,7%), ранним прогрессированием заболевания (3; 0,2%), по невыясненным причинам (24; 1,4%). В группе 6-месячного режима у 93 (5,5%) пациенток длительность лечения трастузумабом составляла >9 мес в связи с перерывами в лечении (3; 0,2%), личными побудительными мотивами

(9; 0,5%), по невыясненным причинам (81; 4,8%). Ни в одном случае не была произведена редукция дозы трастузумаба.

В общей популяции пациенток 2-летняя ВБП составила 92,5% (95% ДИ 91,5–93,3) и 3-летняя ОВ — 96% (95% ДИ 95,3–96,7). 2-летняя ВБП в группе применения трастузумаба в течение 12 мес — 93,8 (95% ДИ 92,6–94,9), в группе применения на протяжении 6 мес — 91,1% (95% ДИ 89,7–92,4). ОР 1,28 (95% ДИ 1,05–1,56) согласно моновариантной модели Кокса (рис. 1). Таким образом, нет оснований утверждать, что 6-месячный режим не уступает в эффективности 12-месячному ($p = 0,29$ для non-inferiority). При анализе ВБП в подгруппах, стратифицированных в зависимости от соотношения во времени использования ХТ и трастузумаба (одновременно vs последовательно) и статуса РЭ (положительный vs отрицательный), получены практически такие же значения ОР — 1,29 (95% ДИ 1,06–1,57) для обоих вариантов стратификации.

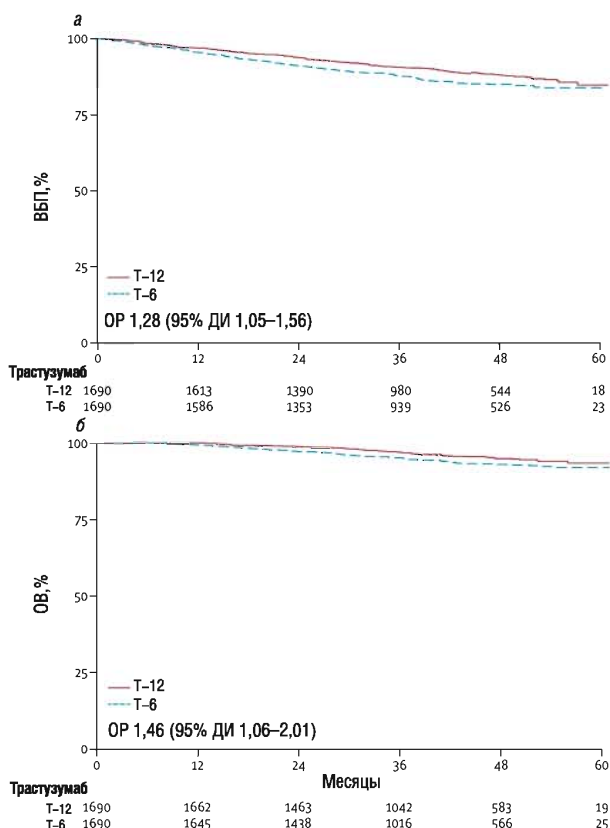


Рис. 1. ВБП (а) и ОВ (б) пациентов, включенных в исследование PHARE [22], в зависимости от длительности лечения трастузумабом. Т-12 — применение трастузумаба в течение 12 мес; Т-6 — применение трастузумаба в течение 6 мес

Умерли 159 (4,7%) пациенток, 66 (3,9%) — в группе 12-месячного режима, 93 (5,5%) — в группе 6-месячного режима (см. рис. 1). Для корректной оценки ОР по показателю ОВ, по мнению исследователей, необходимо более длительное наблюдение [22].

Развитие отдаленных метастазов отмечали в группе 12-месячного режима реже, чем в группе 6-месячного (108 (6,4%) vs 141 (8,3%)), ОР 1,33

Таблица 1
Исходные демографические и клинические характеристики включенных в исследование PHARE пациенток и схемы их лечения [22]

Характеристика	Трастузумаб 12 мес (n=1690), n (%)	Трастузумаб 6 мес (n=1690), n (%)
Возраст, лет		
<35	62 (3,7)	66 (3,9)
35–49	537 (31,8)	528 (31,2)
50–59	514 (30,4)	545 (32,2)
≥60	577 (34,1)	55 (32,6)
Средний возраст, интервал	54, 21–86	55, 23–85
Статус ЛУ		
Отрицательный (N0)	927 (55,4)	915 (54,7)
1–3 положительных ЛУ (N1)	502 (30,0)	506 (30,2)
≥4 положительных ЛУ (N2)	244 (14,6)	253 (15,1)
Не определен	17	16
Размер опухоли (см)		
<2	905 (54,7)	866 (52,4)
≥2–5	636 (38,5)	658 (39,8)
>5	113 (6,8)	129 (7,8)
Не определен	36	37
Гистологическая степень по Скарф — Блуму — Ричардсону		
I	52 (3,1)	54 (3,3)
II	679 (41,0)	672 (40,9)
III	924 (55,8)	918 (55,8)
Не определена	35	46
Статус РЭ		
Отрицательный	716 (42,4)	696 (41,2)
Положительный	974 (57,6)	994 (58,8)
Статус РП		
Отрицательный	969 (57,6)	986 (58,4)
Положительный	712 (42,4)	701 (41,6)
Не определен	9	3
Рецепторы гормонов (РЭ + РП)		
Отрицательный	669 (39,6)	650 (38,5)
Положительный	1021 (60,4)	1040 (61,5)
Локализация опухоли		
Правая молочная железа	818 (48,4)	800 (47,3)
Левая молочная железа	861 (50,9)	872 (51,6)
Обе	11 (0,7)	18 (1,1)
Результаты определения HER2		
Иммуногистохимический метод, HER2+++	1539 (91,1)	1546 (91,5)
Иммуногистохимический метод, HER2++, FISH+	11 (0,6)	106 (6,3)
Иммуногистохимический метод, HER2++, CISH+	38 (2,2)	37 (2,2)
FISH+	2 (0,1)	1 (0,1)
Режимы ХТ		
Таксан- и антрациклинсодержащие	1249 (73,9)	1229 (72,7)
Только антрациклинсодержащие	268 (15,9)	262 (15,5)
Только таксансодержащие	171 (10,1)	196 (11,6)
Режимы, не включающие ни таксаны, ни антрациклины	2 (0,1)	3 (0,2)
Соотношение во времени использования ХТ и трастузумаба		
Последовательно	729 (43,1)	747 (44,2)
Одновременно	961 (56,9)	943 (55,8)

(95% ДИ 1,04–1,71); выживаемость без метастазов — 95,9% (95% ДИ 94,8–96,7) vs 93,8% (95% ДИ 92,5–94,9) соответственно. Другие проявления прогрессирования заболевания отмечены в обеих группах с одинаковой частотой (табл. 2). Оба упомянутых выше критерия стратификации (соотношения во времени использования ХТ и трастузумаба и статус РЭ) существенно влияли на ВБП;

при мультивариантном анализе (рис. 2) продемонстрирована значительная гетерогенность ($p = 0,09$). ВБП пациентов с РЭ— опухолями, получавших ХТ и трастузумаб последовательно, в группе его 6-месячного применения была достоверно менее продолжительной, чем в группе 12-месячного применения (ОР 1,57; 95% ДИ 1,08–2,28). При иных комбинациях РЭ-статуса и соотношения во времени ХТ и трастузумаба достоверного различия между группами не выявлено: при РЭ+ статусе и последовательном применении трастузумаба и ХТ ОР 1,25 (95% ДИ 0,81–1,91); при одновременном применении препаратов: при РЭ— РМЖ ОР 1,10 (95% ДИ 0,73–1,65) vs ОР 1,23 (95% ДИ 0,83–1,82) — при РЭ+ РМЖ. Следует отметить, что стандартное [25] применение трастузумаба в адъювантном режиме базируется в Европе на результатах исследования HERA [24], в котором трастузумаб и ХТ применяли последовательно. Однако после представления данных исследования NCCTG N9831 [26] возросла частота их одновременного применения, что нашло отражение и в исследовании PHARE [22].

Таблица 2

Частота проявлений прогрессирования РМЖ у пациенток, включенных в исследование PHARE [22]

Характеристики течения заболевания	Трастузумаб 12 мес (n = 1690), n (%)	Трастузумаб 6 мес (n = 1690), n (%)
Прогрессирование болезни (всего)	175 (10,4)	219 (13,0)
Локальные рецидивы	19 (1,1)	23 (1,4)
Локальные рецидивы	10 (0,6)	9 (0,5)
Отдаленные метастазы	108 (6,4)	141 (8,3)
Контралатеральный РМЖ	7 (0,4)	12 (0,7)
Другие первично диагностированные злокачественные опухоли	25 (1,5)	26 (1,5)
Летальный исход	6 (0,4)	8 (0,5)

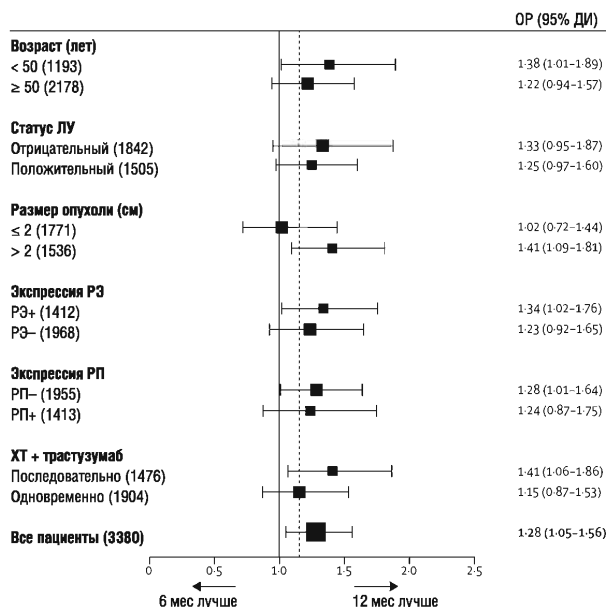


Рис. 2. ОР и 95% ДИ показателей ВБП в стратифицированных подгруппах пациенток, включенных в исследование PHARE [22]

Серьезные осложнения наблюдали редко — по 20 (1,2%) случаев в каждой группе. Сокращение срока применения трастузумаба в связи с токсичностью имело место у 139 (8,2%) пациенток в группе 12-месячного использования и у 38 (2,2%) 6-месячного; в большинстве таких случаев (103 (6,1%) vs 32 (1,9%)) наблюдали проявления кардиотоксичности. Случаев смерти, связанной с применением трастузумаба, не было.

Проявления кардиотоксичности чаще отмечали в группе 12-месячного лечения трастузумабом — 96 (5,7%) случаев против 32 (1,9%) в группе 6-месячного ($p < 0,0001$). Частота осложнений со стороны сердца зависела от режима ХТ. В группе 12-месячного приема такие осложнения зафиксировали у 68 (5,4%) из 1249 пациенток, получавших таксан- и антрациклинсодержащую ХТ; у 23 (8,6%) из 268 больных, получавших только антрациклинсодержащую ХТ; у 5 (2,9%) из 173 пациенток, ХТ у которых не включала антрациклины. В группе 6-месячной терапии аналогичные показатели составили соответственно: 24 (2%) из 1229, 6 (2,3%) из 262 и 2 (1%) из 199 пациенток (см. табл. 1). Проведено более 25 000 исследований ФВЛЖ. Уменьшение объема ФВЛЖ до <50% чаще наблюдали в группе 12-месячного применения, чем при 6-месячном введении трастузумаба, соответственно у 106 (6,3%) и 79 (4,7%) пациенток ($p = 0,04$). Достоверной разницы между группами при сравнении по иным критериям изменения ФВЛЖ не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты исследования PHARE, полученные при медиане периода наблюдения 42 мес, не подтвердили предположения, что адъювантное использование трастузумаба в течение 6 мес у пациенток с ранним HER2+ РМЖ не менее эффективно (non-inferiority), чем в течение 12 мес, хотя при сокращении длительности лечения несколько снижается уровень кардиотоксичности. По мнению авторов, для окончательного вывода о продолжительности лечения трастузумабом необходим более длительный срок наблюдения [22]. В настоящее время целесообразность/возможность сокращения сроков лечения с применением трастузумаба изучается в исследованиях PERSEPHONE (NCT00712140) и SHORT-HER (NCT00629278). Однако на основании клинических данных, имеющихся на сегодня, стандартом лечения женщин с ранним HER2+ РМЖ должно оставаться адъювантное применение трастузумаба в течение 12 мес.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, *et al.* Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; **406**: 747–52.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; **235** (4785): 177–82.
3. Sauter G, Lee J, Bartlett JM, *et al.* Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol* 2009; **27** (8): 1323–33.

4. **Имянитов ЕН.** Герцептин: механизм действия. *Совр онкол* 2009; 3 (11): 9–14.
5. **Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M.** Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (6): 977–84.
6. **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 (6): 1090–6.
7. **Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1673–84.
8. **Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.** BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. *Proc 29th Ann San Antonio Breast Cancer Symp.* San Antonio, TX, 2006. Abstr 52.
9. Транстузумаб в лечении пациенток с HER2+ раком молочной железы: итоги и перспективы. *Онкология* 2012; 14 (4): 299–303.
10. **Gianni L, Eiermann W, Puszta L, et al.** Biomarkers as potential predictors of pathologic complete response (pCR) in the NOAH trial of neoadjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2-positive locally advanced breast cancer (LABC). *J Clin Oncol. ASCO Ann Meet Proc (Post-Meet Edit)* 2008; 26 (15 (Suppl)): 504.
11. **Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F, and the ESMO-Guidelines Working Group.** Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (suppl 6): 12–24.
12. **Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, et al. and the ESMO Guidelines Working Group.** Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (suppl 6): 25–30.
13. **Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. and the Panel members.** 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.
14. Network NCC.2013.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer Updates, Version II. 2013.
15. **Van Cutsem E, Kang Y, Chung H.** Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009; 27: (suppl): 18s, abstr 4509.
16. **Bang H, Chung J, Xu H.** Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: (suppl): 15s, abstr 4556.
17. European Medicines Agency. Herceptin. Summary of product characteristics. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf) (accessed Feb 11, 2012).
18. **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.
19. **Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, et al.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–84.

20. **Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.** Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–83.

21. **Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al.** Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809–20.

22. **Pivot X, Romieu G, Debled M, et al.** 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial (www.thelancet.com/oncology) Published online June 11, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70225-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70225-0).

23. European Medicines Agency. Committee for medical products for human use (CHMP) guideline on the choice of the non-inferiority margin. *Stat Med* 2006; 25: 1628–38.

24. **Smith I, Procter M, Gelber RD, et al.** 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29–36.

25. Herceptin European Summary of product characteristics. (http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (accessed June 3, 2013).

26. **Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al.** Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4491–97.

6 MONTHS VERSUS 12 MONTHS OF ADJUVANT TRASTUZUMAB FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER (PHARE): A RANDOMISED PHASE 3 TRIAL

Summary. *The results of multicenter clinical trial on the basis of 12-month adjuvant use of trastuzumab administered in the US and Europe as a standard in the treatment of patients with early HER2+ breast cancer are presented. The data of a multicenter randomized clinical trial, phase III (PHARE, NCT00381901), the purpose of which was to compare the efficacy of trastuzumab for 6 months or 12 months on the principle of «non-inferiority» are considered. The results of this study obtained under a median follow-up 42 months, did not confirm the assumption that the adjuvant use of trastuzumab for 6 months in patients with early HER2+ breast cancer is not less effective than at 12 months, although the reduction in the duration of treatment is somewhat reduced level of cardiotoxicity.*

Key words: breast cancer, HER2+, treatment, trastuzumab, efficacy, safety.

Публикация подготовлена редакцией по материалам статьи X. Pivot, G. Romieu, M. Debled, et al. «6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial» (www.thelancet.com/oncology) Published online June 11, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70225-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70225-0).

Получено: 02.09.2013