

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НАПРАВЛЕННАЯ ПРОТИВ РЕЦЕПТОРА HER2

В.Ф. Семиглазов¹, В.В. Семиглазов², В.Г. Иванов¹,
А.А. Бессонов¹, Д.Е. Щедрин¹, Е.К. Жильцова¹, Г.А. Дашян¹,
Р.М. Палтуев¹, Т.Ю. Семиглазова¹, К.Д. Пеньков¹, А.Г. Васильев¹
¹ ФГУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Росмедтехнологий, Санкт-Петербург
² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

В трех европейских клинических испытаниях (HERA, BCIRG 006, FinHER) и двух американских (NSABP B-31 и NCCTG № 9831), суммарно включивших свыше 11 тыс. женщин с HER2-позитивным раком молочной железы (PMЖ) с метастазами в лимфоузлы, доказано, что добавление к адьювантной химиотерапии анти-HER2-таргетной терапии (трастузумаб) увеличивает показатели безрецидивной выживаемости на 30–40 %. Около 10 % опухолей 1 см и меньше в диаметре также экспрессируют HER2, и прогноз их значительно хуже, чем у больных с HER2-негативными опухолями такой же стадии (pT1a-bN0M). Из-за отсутствия специальных клинических испытаний остается неясным значение анти-HER2-терапии при минимальных PMЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, экспрессия HER2, адьювантное применение трастузумаба

Three European clinical trials (HERA, BCIRG 006, FinHER) and two American clinical trials (NSABP B-31 and NCCTG № 9831), including more over 11 thousand women with HER2-positive breast cancer (BC) with metastases to the lymph nodes show Three European clinical trials (HERA, BCIRG 006, FinHER) and two American clinical trials (NSABP B-31 and NCCTG № 9831), including more over 11 thousand women with HER2-positive breast cancer (BC) with metastases to the lymph nodes show that anti-HER2 target therapy (trastuzumab) in addition to adjuvant chemotherapy leads to increase of recurrence free survival rates by 30 to 40 %. Approximately 10 % of tumors 1 cm and less in diameter also have expressed HER2, and their prognosis is significantly worse than in patients with HER2-negative tumors at the same stage (pT1a-bN0M). Due to the lack of special clinical trials, significance of anti-HER2 therapy in patients with minimal breast cancer remains unclear.

Key words: breast cancer, HER2 expression, adjuvant use of trastuzumab

Рак молочной железы (PMЖ) является гетерогенным заболеванием, в настоящее время классифицированным в четыре основных подтипа:

1. базально-подобный, обычно не экспрессирующий рецепторы стероидных гормонов (ЭР-/ПП-) и HER2 (часто трижды негативный);
2. люминальный А (ЭР-позитивный, низкой степени злокачественности);
3. люминальный В (ЭР-позитивный, высокой степени злокачественности);
4. HER2-позитивный [1].

Установление этих подтипов базируется на профиле генной экспрессии, а также на традиционных клинических и патоморфологических (иммуногистохимических) параметрах, таких как статус ЭР, ПП и HER2, гистологическая степень злокачественности и наличие специфических маркеров пролиферации (Ki67).

На сегодняшний день очевидна клиническая значимость определения субпопуляций больных PMЖ и установле-

но, что один и тот же подход к лечению не пригоден для всех пациентов. Мы вступаем в эру выделения субпопуляций, и основные задачи на сегодняшний день – обновление подходов к лечению для каждого подтипа опухоли, а также подбор лечения в соответствии с риском рецидива, эффектом лечения и нежелательными побочными эффектами терапии. В случае ЭР-положительных HER2-негативных опухолей основным вопросом является выделение категории больных, для которых химиотерапия принесет дополнительную пользу эндокринотерапии. В случае трижды негативных (или базальноподобных) опухолей речь идет об оптимизации схем химиотерапии и поиске новых таргетных агентов, способных существенно улучшить результаты лечения. Наконец, в 15–20 % случаев PMЖ, характеризующихся гиперэкспрессией HER2, успешное применение трастузумаба привело к значительным улучшениям результатов лечения. В обзоре, выполненном Spector и Blackwell [2], подчеркивается

ряд областей, нуждающихся в дальнейшем исследовании. Проводящиеся исследования позволят более точно объяснить механизмы действия трастузумаба и понять, какие опухолевые маркеры помимо гиперэкспрессии HER2 предсказывают эффективность его применения.

На доклиническом этапе выделено минимум пять вне- и внутриклеточных механизмов противоопухолевого действия трастузумаба. К ним относятся активация антитело-опосредованной цитотоксичности, блокада отделения внеклеточного домена, нарушение внутриклеточных сигналов, снижение активности процесса ангиогенеза, снижение процессов восстановления повреждений ДНК. Эти эффекты приводят к остановке клеточного цикла и/или гибели клетки [2]. Преимущества терапии, в основе содержащей трастузумаб, уже были продемонстрированы как при раннем, так и при распространенном PMЖ. Кроме того, продемонстрирована польза от применения трастузумаба после прогрессирования,

что подтверждает необходимость длительной супрессии сигнального пути HER2. Различные подходы к таргетному воздействию как на HER2, так и на другие сигнальные пути могут усилить клинический эффект, наблюдаемый при применении трастузумаба.

HER2 является привлекательной мишенью для таргетной терапии по ряду причин. В настоящее время считается, что от 20 до 25 % всех случаев РМЖ сопряжены с амплификацией гена HER2 или гиперэкспрессией протеина HER2 [3–4]. Поскольку каждый год в мире выявляется свыше миллиона новых случаев РМЖ, HER2-положительные опухоли представляют достаточно значимую подгруппу [5]. Гиперэкспрессия HER2 при РМЖ – предиктор худшего исхода и нарушает работу сигнальных сетей, регулирующих процессы роста и выживания. Примером может служить одновременная стимуляция сигнального пути, ответственного за выживание клетки PI3K-Akt и ядерного фактора κ B (NF- κ B) – мощного медиатора воспаления, защищающего клетку от стимуляторов апоптоза (например, химиотерапии) [6, 7]. Сурвивин, представитель семейства ингибиторов апоптоза, эффекты которого при злокачественных опухолях человека связаны с резистентностью к химиотерапии, также управляется HER2 [8]. Блокада активации HER2 в доклинических моделях РМЖ и при раннем раке у женщин, подвергшихся анти-HER2-терапии, приводит к блокировке сигнальных путей выживания, что вызывает апоптоз [9].

Было проведено четыре крупных исследования адъювантного лечения трастузумабом больных с HER2-положительным ранним РМЖ. В двух из этих исследований, NSABP B-31 и NCCTG N9831, производилось сравнение терапии доксорубицином и циклофосфамидом с последующим применением паклитаксела с трастузумабом или без него. В связи со схожестью дизайна этих двух исследований данные были объединены для анализа [10]. Обновленный анализ (средняя продолжительность наблюдения – 2,9 года) показал повышение безрецидивной выживаемости на 52 % и общей выживаемости на 35 % при добавле-

нии 1-годовой адъювантной терапии трастузумабом к химиотерапии [11]. Повышение безрецидивной выживаемости наблюдалось вне зависимости от размера опухоли, числа пораженных лимфоузлов и статуса рецепторов стероидных гормонов и возраста.

В исследовании HERA проводилось сравнение химиотерапии с последующим назначением адъювантной монотерапии трастузумабом на 1 или 2 года в сравнении с наблюдением [12].

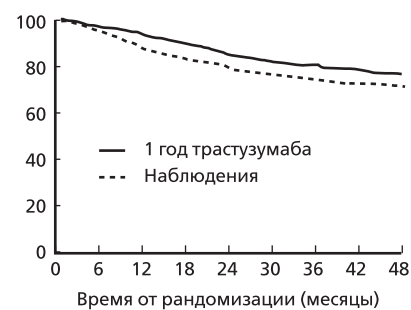
С декабря 2001 по июнь 2005 г. в исследование были включены 5102 женщины с HER2-положительным операбельным РМЖ, завершившие местно-регионарную терапию (хирургическое лечение \pm радиотерапия) и получившие минимум 4 цикла химиотерапии (неоадъювантной или адъювантной).

На основе рандомизации пациентки были распределены в 3 группы: 1698 – в группу наблюдения, 1703 – в группу 1-летнего лечения трастузумабом и 1701 – в группу 2-летнего лечения трастузумабом. Терапия трастузумабом проводилась посредством внутривенных инфузий более 90 минут каждые 3 недели (начальная нагрузочная доза – 8 мг/кг, затем – 6 мг/кг) [12].

При промежуточном анализе в группе наблюдения 50,7 % больных позже вошли в группу перехода “crossover” на лечение трастузумабом [13].

Среди 827 “событий”, принятых для определения безрецидивной выживаемости, 458 (27 %) “событий” отмечено в группе наблюдения и 369 (21,7%) – в группе однолетнего лечения трастузумабом. Среди “событий” чаще всего фигурировали отдаленные метастазы (320,0–18,8 против 251,0–14,8 %), метастазы в головной мозг (32 против 37 случаев), местно-регионарный рецидив (100,0–5,9 против 79,0–4,6 %); рак противоположной молочной железы (19,0–1,1 против 14,0–0,8 %); второе злокачественное заболевание (немолочной железы) (14,0–0,8 против 19,0–1,1 %); смерть без предшествующего рецидива (5,0–0,3 против 6,0–0,4 %). Нескорректированное относительное сокращение риска в отношении безрецидивной выживаемости у больных, рандомизированных в группу одно-

Рис. 1. Кривые Каплан-Майера для безрецидивной выживаемости

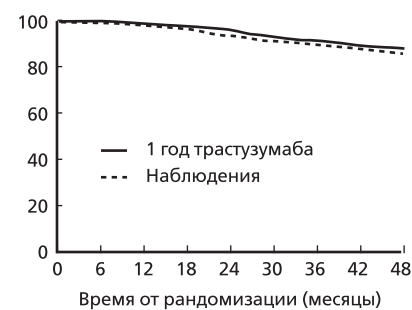


годового лечения трастузумабом, в сравнении с группой наблюдения составило 0,76 (95 % доверительный интервал [95 % ДИ] – 0,66, 0,87; $p = 0,001$; рис. 1). Это означает 24 %-ное относительное и 6,4 %-ное абсолютное увеличение безрецидивной выживаемости (78,6 против 72,2 %) в течение 4 лет. Сводные данные крупных клинических испытаний адъювантного применения трастузумаба представлены в таблице [13–17].

Среди общего числа 395 смертельных исходов 213 зарегистрировано в группе наблюдения и 182 в группе однолетнего лечения трастузумабом. Нескорректированный риск смерти (HR) равнялся 0,85 (95 % ДИ – 0,70, 1,04; $p = 0,11$), что означает тенденцию к увеличению показателей общей выживаемости на 15 % у больных, рандомизированных в группу 1-годового лечения трастузумабом в сравнении с группой наблюдения (рис. 2). Абсолютное увеличение общей выживаемости равнялась лишь 1,6 % (89,3 против 87,7 %) за 4 года наблюдения.

Результаты исследования HERA подтверждают, что одногодичное лечение трастузумабом имеет заметные преимущества у женщин с операбельным РМЖ, имеющих гиперэкспрессию HER2. Значительные выгоды в отношении безрецидивной выживаемости отмечены при медиане годичного наблюдения и сохраняются при медиане наблюдения, равной 4 годам, несмотря на переход значительной части женщин группы наблюдения на лечение трастузумабом. Преимущества в отношении общей выживаемости еще недостаточно достоверны, но наблюдается тенденция к ее увеличению.

Рис. 2. Кривые Каплан-Майера для общей выживаемости



Наблюдаемое “затухание” эффективности трастузумаба с течением времени, по-видимому, связано с тем, что более половины (52 %) пациенток группы наблюдения перешли на лечение трастузумабом. Данный эффект не наблюдался при 2-летней медиане наблюдения, наиболее вероятно, вследствие короткого периода наблюдения после перехода на тот момент (медиана – 2,6 месяца против 29,1 в данном анализе).

Невозможно точно определить вклад “перехода” на трастузумаб на исход заболевания. “Переход” не был рандомизирован, и “перешедшие” пациентки не имели ранних рецидивов заболевания, причем именно их отсутствие и было критерием перехода на трастузумаб. Другие крупные исследования по оценке одногодичного лечения трастузумабом показали, что эффективность при переходе значительно ниже. Клиническое исследование международной группы по РМЖ 006 (BCIRG – с участием НИИ онкологии им Н.Н. Петрова) оценивает трастузумаб в комбинации или с доцетакселом после доксорубина/циклофосфамида (АС-ТН) или с доцетакселом плюс карбоплатин (ТCarboH) в сравнении с контрольной группой АСТ. Только

1,6 % пациенток контрольной группы перешли на трастузумаб. В третьем плановом анализе эффективности (медиана наблюдения – 5,5 лет), АС-ТН и ТCarboH обе были ассоциированы с достоверным увеличением безрецидивной выживаемости на 36 и 25 % (АС-ТН: HR – 0,64; 95 % ДИ – 0,53, 0,78; p < 0,01; ТCarboH: HR – 0,75; 95 % ДИ – 0,63, 0,90; p = 0,04) и общей выживаемости на 37 и 23 % (АС-ТН: HR – 0,63; 95 % ДИ – 0,48, 0,81; p < 0,001; ТCarboH: HR – 0,77; 95 % ДИ – 0,60, 0,99; p = 0,038) в сравнении с группой АСТ [17]. В комбинированном анализе клинического исследования NCCTG N9831/NSABP В-31 20,9 % пациенток контрольной группы перешли на лечение трастузумабом. Обновленный анализ эффективности (медиана наблюдения – 2,9 года) показывает, что комбинация трастузумаба с паклитакселом после АС статистически достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость на 51 % (HR – 0,49; 95 % ДИ – 0,41, 0,58; p = 0,0001) и общую выживаемость на 37 % (HR – 0,63; 95 % ДИ – 0,49, 0,81; p = 0,0004) в сравнении с одной химиотерапией [15]. Последний пересмотр исследования № 9831 при медиане наблюдения 5,5 лет свидетельствует о превосходстве группы “перехода” над контрольной (HR – 0,70; 95 % ДИ – 0,57, 0,86; p < 0,001), что подтверждает клиническую выгоду последовательного подхода, который используется в исследовании HERA.

Больные, “переходящие” на трастузумаб в исследовании HERA, не являются уникальными, т. к. в настоящее время достаточно много исследований, предполагающих такой переход. Проведение многофакторного анализа Кокса для определения показателей безрецидивной выживаемости в группе наблюдения позволяет определить, имеют ли пациенты, перешедшие на

трастузумаб, другое течение заболевания в отличие от тех, кто остался в группе наблюдения. Анализ показывает значительную разницу – с 31 %-ным снижением риска рецидивов в когорте, получавшей трастузумаб начиная с 23 месяцев от первичной рандомизации.

Как сообщалось ранее [12, 13], общая встречаемость кардиологических осложнений в исследовании HERA остается низкой (4,5 %) при увеличении периода наблюдения. По сообщениям о кардиологической токсичности в других крупных исследованиях адъювантной терапии трастузумабом, она также незначительна и редка [18]. Факторы риска, ассоциированные с развитием трастузумаб-связанных кардиологических осложнений, включают возраст, индекс массы тела и базовую фракцию выброса левого желудочка [19]. Другие возможные факторы риска идентифицированы, включают артериальную гипертензию, сахарный диабет, курение и гипотиреозидизм. Кардиологические осложнения в группе “перехода” были менее частыми и имели меньшую степень выраженности, чем при изначальном приеме трастузумаба, но их проспективного сравнения не планировалось и данные находки не должны приниматься во внимание. Благоприятная кардиологическая безопасность в проекте HERA может быть связанной с более продолжительным периодом времени между окончанием приема антрациклинов и началом лечения трастузумабом.

Таким образом, адъювантное лечение трастузумабом связано со значительными и постоянными выгодами, являясь приемлемым методом лечения больных HER2-положительным операбельным РМЖ. В течение 4 лет наблюдения очевидным становится

Таблица Исследования адъювантной терапии трастузумабом в течение года

Название исследования	Стратегия	Относительное увеличение безрецидивной выживаемости, %	Источник
NSABP-B31/NCCTG N9831	АСТ ± трастузумаб одновременно	52	Romond и соавт. [14]
BCIRG 006	АСТ ± трастузумаб одновременно	39	Slamon и соавт. [16]
BCIRG 006	АСТ против ТСb-трастузумаб	33	Slamon и соавт. [17]
HERA	Химиотерапия ± последовательное назначение трастузумаба	34	Smith и соавт. [13]
NCCTG N9831	АСТ ± последовательное назначение трастузумаба	52	Perez и соавт. [15]

преимущество адьювантного лечения трастузумабом в отношении безрецидивной выживаемости; что касается общей выживаемости, то разница пока не столь значительна, но четко прослеживается тенденция к ее увеличению. Большая группа “перехода” на трастузумаб сглаживает потенциальные отличия, особенно с учетом отсутствия рандомизации в этой группе, что приводит к возможным ошибкам. Анализ показывает, что больные, получавшие трастузумаб отсроченно (при медиане около 2 лет после завершения химиотерапии), имеют более низкий риск рецидива заболевания. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что риск рецидива при HER2-положительном операбельном РМЖ сохраняется с течением времени и что заболевшие могут получить дополнительные преимущества при длительной терапии трастузумабом. Эта гипотеза изучается в сравнении с 1- и 2-летним лечением трастузумабом в ходе продолжающегося клинического исследования HERA.

Ключевым объектом внимания основной массы исследований были больные с относительно высоким риском – с HER2-положительным РМЖ и поражением лимфоузлов [20]. Информация о результатах лечения больных без поражения лимфоузлов довольно скудна, хотя результаты говорят о снижении риска, пропорциональном таковому при пораженных лимфоузлах. Рандомизированные исследования не содержат данных о лечении маленьких опухолей (менее 1 см) без поражения лимфоузлов. Тем не менее некоторая информация относительно таких опухолей получена в результате назначения трастузумаба сроком на год. В одном исследовании (FinHER) препарат назначался всего на 9 недель [21], тогда как в исследовании HERA изучалось назначение трастузумаба сроком до 2 лет.

Общезвестно, что минимальные опухоли (менее 1 см) без поражения лимфоузлов имеют в основном благоприятный прогноз. Существует только одно рандомизированное проспективное исследование, разработанное для РМЖ T1a, T1b, которое показало, что применение тамоксифена при мел-

ких ЭР-положительных опухолях снижает риск рецидива [22]. Ретроспективный анализ случаев лечения опухолей размером 1 см и менее, выделенных из других исследований, куда включались больные с различными стадиями T, показал, что адьювантная химиотерапия снижает риск рецидива в случае ЭР-негативной опухоли, в то время как тамоксифен обладает преимуществами у женщин с ЭР-положительным РМЖ [3]. Исследователи из M.D. Anderson Cancer Center Техасского университета проанализировали результаты лечения женщин с опухолями T1a/T1b и подтвердили важность оценки патоморфологических маркеров даже при опухолях ≤ 1 см. Более высокий риск имеют опухоли с высокой степенью злокачественности, инвазией лимфатических и кровеносных сосудов и высоким пролиферативным индексом [20].

Проведена масса ретроспективных исследований по определению риска рецидива опухолей менее 1 см в зависимости от ЭР- и HER2-статуса. Их целью было охарактеризовать риск рецидива минимальных опухолей РМЖ с гиперэкспрессией HER2 и исходя из этого осуществить выбор адьювантной терапии между химиотерапией и трастузумабом. Наиболее ранние работы в этом направлении, строившиеся на данных канцер-регистра Финляндии [21] и Британской Колумбии [23], показали, что при стадии РМЖ T1abN0 гиперэкспрессия HER2 являлась фактором, определяющим риск рецидива. Наибольшую тревогу вызывает величина этого риска: от 15 до 30 % при опухолях размером от 1 до 10 мм. Этот риск был значительно выше, нежели у HER2-негативных опухолей такого же размера.

Curigliano и соавт. [24], Gonzales-Angulo и соавт. [25], основываясь на клиническом опыте Европейского Института онкологии в Милане и центра M.D. Anderson, соответственно, дополнили эти наблюдения. Каждый из этих центров обнаружил гораздо более высокие значения риска рецидива РМЖ при стадии T1abN0 в случае наличия гиперэкспрессии HER2 по сравнению с HER2-негативными опухолями независимо от статуса ЭР. Оценка величины риска свидетель-

ствует в пользу того, что гиперэкспрессия HER2 повышает риск рецидива заболевания от двух до пяти раз, с 10 до 23 % при 5-летнем периоде наблюдения, несмотря на минимальный размер опухоли и различные схемы адьювантной терапии, получаемой пациентами. Со статистической точки зрения эти значения соответствуют промежуточному риску. Такие значения рисков определенно ниже, чем в других когортах с более крупной опухолью и/или поражением лимфоузлов, а также гиперэкспрессией HER2, но значительно выше, чем при минимальных HER2-негативных опухолях без поражения лимфоузлов, особенно в случае наличия рецепторов стероидных гормонов.

Пока не понятно, с чем связана относительная разница в данных, представленных в сообщениях Миланского института онкологии и центра M.D. Anderson в США. Лучшие результаты лечения по сравнению с другими когортами, полученные итальянскими исследователями, возможно, объясняются более частым применением адьювантной гормон- и химиотерапии, хотя и без трастузумаба.

Еще нет прямых доказательств, свидетельствующих в пользу того, что применение трастузумаба позволит снизить частоту рецидивирования у пациентов с минимальными HER2-положительными опухолями. Однако есть значительное число косвенных данных, подтверждающих это. На сегодняшний день ретроспективное изучение основных исследований адьювантной терапии трастузумабом не показало различий в снижении риска рецидива при опухолях с гиперэкспрессией HER2 в зависимости от статуса лимфоузлов или размера опухоли. В недавней публикации из института Кюри сообщается, что после начала применения трастузумаба в адьювантном режиме частота рецидивов у женщин с опухолями менее 1 см и гиперэкспрессией HER2 существенно снизилась [26]. Однако ценность этих данных ослабляется фактом одновременного назначения химиотерапии этим пациентам. Тем не менее авторам представляется очевидным, что минимальный РМЖ T1a,bN0M0 сопряжен

со значимым риском и ожидаемая польза от применения химиотерапии и трастузумаба — достоверное снижение относительного риска рецидива — является поводом для серьезного размышления.

В адъювантных испытаниях трастузумаб применялся одновременно с химиотерапией либо последовательно после химиотерапии с продолжением лечения им до года. Не вполне ясно, какая из этих стратегий лучше, но не прямое сравнение величин риска показало, что наибольшее снижение риска отмечено при сочетанном применении трастузумаба и химиотерапии (см. таблицу).

Предварительные испытания North Central Cancer Treatment Group N9831 (USA) свидетельствуют в пользу предпочтительности сочетанной терапии, продемонстрировавшей лучший

эффект по сравнению с одной химиотерапией [28]. В следующем цикле исследований адъювантной терапии HER2+-опухолей необходимо будет оценить эффект лечения трастузумабом с одновременно проводимой химиотерапией или вообще без нее. В проходящем в настоящее время исследовании ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization) пациенткам предоставляется возможность получать анти-HER2-терапию либо последовательно, либо одновременно с химиотерапией. Результаты этого исследования могут серьезно повлиять на существующие представления о том, что наиболее эффективным вариантом применения таргетной терапии против HER2 является назначение ее одновременно с химиотерапией.

В настоящее время ведутся исследования по профилированию генной экс-

прессии (Oncotype DX, MammaPrint), индивидуализированному анализу биомаркеров и определению особенностей организма больных. Это позволит выявить, какие случаи HER2-позитивного РМЖ представляют наибольшую угрозу в эпоху таргетной терапии, основанной на трастузумабе. Эти исследования также позволят клиницистам обновить варианты лечения, основываясь на стадии заболевания конкретной больной, биологических особенностях опухоли и ожидаемой эффективности как существующей, так и разрабатываемой в настоящее время анти-HER2-терапии. Использование этой информации для индивидуализации лечения, “подгонки” его в соответствии с молекулярно-генетическими особенностями подгрупп из ранее выделенных групп — следующий шаг в рациональной терапии РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф. Основные результаты клинических исследований в онкологии в 2009 г. // Фарматека 2010. № 6(200). С. 16–20.
2. Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5838–47.
3. Sjogren S, Inganas M, Lindgren A, et al. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. *J Clin Oncol* 1998;16:462–69.
4. 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;235:177–82.
5. Ferlay J, Autier P, Boraol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
6. Makino K, Dav CP, Wang SC, et al. upregulation of IKKalpha/IKKbeta by integrin-linked kinase is required HER2/neu-induced NF-kappaB antiapoptotic pathway *Oncogene* 2004;23:3883–87.
7. Bacus SS, Altomare DA, Lyass L, et al. AKT2 is frequently upregulated in HER-2/neu-positive breast cancers and may contribute to tumor aggressiveness by enhancing cell survival. *Oncogene* 2002;21:3532–40.
8. Xia W, Bisi J, Strum J, et al. Regulation of survivin by ErbB2 signaling: Therapeutic implications for ErbB2-overexpressing breast cancer. *Cancer Res* 2006;66:1640–47.
9. Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, et al. A Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27, Cyclin D1, and antitumor action. *Cancer Res* 2002;62:4132–41.
10. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
11. Perez EA, Romond EH, Suman V, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 18:255–56.
12. 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.
13. 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.
14. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
15. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007;25:6–7.
16. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: first interim analysis. Presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, USA, 7-10 December 2005 (oral presentation).
17. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2-amplified early breast cancer patients: third planned efficacy analysis. Presented at the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, USA, 9-13 December 2009 (oral presentation).
18. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial. Presented at the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, USA, 9–13 December 2009 (abstract 80).
19. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the Herceptin Adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859–65.
20. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, et

- al. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1abN0M0): A review of the literature. *J Clin Oncol* 2006;24:2113–22.
21. 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 pT1 N0M0 breast cancer: A nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003;9:923–30.
22. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both: Prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20:4141–49.
23. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue. *J Clin Oncol* 2008;26:5697–704.
24. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5693–99.
25. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27:5700–06.
26. Rodrigues MJ, Wassermann J, Albiges-Sauvin L, et al. Treatment of node-negative infra-centimetric HER2+ invasive breast carcinomas: A joint AERIO/REMGUS study. *J Clin Oncol* 2009;27:10.
27. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: Final results of the FinHer trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685–92.
28. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 Intergroup adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2005;23:17.

Информация об авторах:

Семиглазов Владимир Федорович — член-корр. РАМН, профессор, руководитель хирургического отдела и отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии Росмедтехнологий.

E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

Семиглазов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии СПГМУ им. академика И.П. Павлова.

E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

Иванов Вадим Геннадьевич — кандидат медицинских наук, сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии Росмедтехнологий.

E-mail: dr.ivanov@msn.com;

Бессонов Александр Алексеевич — клинический ординатор ФГУ НИИ онкологии Росмедтехнологий.

E-mail: dr.bessonov@gmail.com;

Щедрин Дмитрий Евгеньевич — клинический ординатор ФГУ НИИ онкологии Росмедтехнологий.

Тел. 8 (812) 596-86-03;

Жильцова Елена Константиновна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии Росмедтехнологий.

Тел. 8 (812) 596-86-03;

Дашян Гарик Альбертович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии Росмедтехнологий.

E-mail: dgarik@mail.ru;

Палтуев Руслан Маликович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии Росмедтехнологий.

E-mail: paltuev@mail.ru;

Семиглазова Татьяна Юрьевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник 6-го химиотерапевтического отделения ФГУ НИИ онкологии Росмедтехнологий.

Пеньков Константин Дмитриевич — клинический ординатор ФГУ НИИ онкологии Росмедтехнологий.

Тел. 8 (812) 596-86-03;

Васильев Александр Геннадьевич — аспирант ФГУ НИИ онкологии Росмедтехнологий.

Тел. 8 (812) 596-86-03