

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздравсоцразвития РФ,
Санкт-Петербург

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ HER-2- ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И.Семенова

В течение последнего десятилетия мы стали свидетелями значительного прогресса в лечении больных HER-2-позитивным РМЖ.

HER-2/neu, являющийся одним из четырех членов семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 185 кДа. Будучи экспрессированными на поверхности большинства нормальных и опухолевых эпителиальных клеток, рецепторы EGF участвуют в регулировании важнейших клеточных процессов, контролируя пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз. Все рецепторы этого семейства имеют в своей структуре внеклеточный домен, обеспечивающий связь с лигандом и другими рецепторами, трансмембранный домен, ответственный за дальнейшую передачу сигнала, и внутриклеточный домен, представляющий собой тирозинкиназу, фосфорилирование которой активирует ряд сигнальных каскадов. Реализация всех вышеперечисленных этапов лежит в основе прогрессирования злокачественных эпителиальных опухолей, в том числе рака молочной железы (РМЖ). За исключением HER-2, все остальные рецепторы EGF представлены на клеточных мембранах в неактивном состоянии. Активация рецепторов в результате связывания с соответствующими лигандами приводит к образованию гомо- или гетеродимеров. HER-2, изначально находясь в активном состоянии, может обеспечивать независимую от лиганда димеризацию, являясь к тому же предпочтительным партнером для других рецепторов семейства. На сегодняшний день считается доказанным, что гетеродимерные рецепторные комплексы с участием HER-2, в частности HER-2/HER-3, являются более активными стимуляторами сигнальных каскадов, чем гомодимеры. Димеризация рецепторов приводит к фосфорилированию их внутриклеточных доменов и запуску дальнейших реакций внутри цитоплазмы (напр., фосфатидилинозитолтрифосфаткиназного (PI3K) и митоген-активированного протеинкиназного каскадов (МАРК)) [15].

Гиперэкспрессия и/или амплификация гена HER-2 клетками РМЖ относятся к наиболее неблагоприятным прогностическим факторам, поскольку ассоциируются с агрессивными гистопатологическими параметрами опухоли и сопровождаются значительным ухудшением безрецидивной и общей выживаемости больных, а также малой эффективностью цитостатической терапии. По данным разных авторов, 15-25% вновь выявленных инвазивных РМЖ являются HER-2-позитивными. Этот показатель возрастает в субпопуляциях больных РМЖ высокой степени злокачественности, а также имеющих метастазы в регионарных лимфатических узлах. На протяжении последних двух десятилетий попытки воздействия на рецепторы семейства EGF являются основанием для синтеза новых, т.н. «таргетных» препаратов, включающих моноклональные антитела, направленные против внеклеточных доменов, и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ, которые блокируют сигнальную трансдукцию.

Говоря о таргетной терапии, имеющей целью рецепторы семейства EGF, следует помнить о необходимости тщательного отбора больных РМЖ, являющихся кандидатами для столь высокоселективного лечения. В настоящее время статус HER-2 определяется по уровню его мембранной экспрессии при помощи иммуногистохимического метода или по степени амплификации гена методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Степень экспрессии рецептора на клеточной мембране определяется по шкале от 0 до 3+ (где 3+ – гиперэкспрессия, при которой не менее 10% клеток имеют полное (от умеренного до интенсивного) мембранное окрашивание). В ряде работ, в том числе в исследовании HERA,

не было выявлено зависимости между числом копий гена HER-2 и клиническим исходом [10]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия HER-2 не является обязательным залогом высокой эффективности терапии. На сегодняшний день выделен ряд дополнительных биомаркеров (например, с-Мус, TOP2-alfa), оказывающих влияние на успех лечения HER-2-позитивного РМЖ. Так, в частности, коамплификация генов HER-2 и с-Мус может являться более негативным предиктивным фактором по сравнению с изолированной амплификацией HER-2 [28]. В добавление к количественной оценке степени экспрессии HER-2 представляется целесообразным определение уровня активного (т.е., фосфорилированного) внутриклеточного домена рецептора, индуцирующего основные сигнальные пути, а также количества гетеродимеров HER-2/HER-3.

ТРАСТУЗУМАБ

Трастузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену HER-2. Данные предклинических исследований показали, что трастузумаб способен подавлять клеточную пролиферацию, вызывая апоптоз опухолевых клеток и оказывая, таким образом, преимущественно цитостатический эффект. Также в исследованиях по лекарственному взаимодействию было доказано наличие отчетливого синергического и аддитивного эффектов при сочетании использования препарата с цитостатиками, обладающими наибольшей активностью в отношении РМЖ (паклитаксел, доцетаксел, винорельбин, доксорубин, производные платины) [27].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТРАСТУЗУМАБА

Механизмы действия трастузумаба разнообразны и реализуются на различных этапах жизнедеятельности опухолевых клеток. В настоящее время выделяют 5 основных противоопухолевых эффектов препарата:

1. Активация антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Это один из ключевых механизмов действия трастузумаба, доказанный как в предклинических, так и в клинических исследованиях. Fc-рецепторы на поверхности эффекторных клеток иммунной системы (натуральные киллеры) распознают Fc-домен антитела, связанного с клеткой-мишенью, что приводит к высвобождению перфоринов, разрушающих опухолевую клетку. В частности, при исследовании операционного материала больных ранним РМЖ, получавших неoadъювантную терапию трастузумабом, была обнаружена выраженная инфильтрация опухоли эффекторными лимфоцитами [1].

2. Предотвращение отщепления внеклеточного домена HER-2 и образования p95.

Отщепление экстрацеллюлярного домена HER-2 является результатом активности ферментов металлопротеиназ. Образующийся при этом фрагмент p95 представляет собой поврежденную, но активную форму HER-2,

обладающую повышенной способностью к димеризации как полноценных рецепторов EGF, так и других фрагментов p95, что приводит к индуцированию сигнальных каскадов. Трастузумаб ингибирует механизм отщепления p95 путем подавления металлопротеиназной активности.

3. Ингибирование HER-2-опосредованной внутриклеточной сигнальной трансдукции.

Трастузумаб, связываясь с внеклеточным доменом HER-2, блокирует активацию сигнальных каскадов PI3K и MAPK, что приводит к аресту клеточного цикла и подавлению опухолевой пролиферации.

4. Ингибирование патологического ангиогенеза, регулируемого HER-2.

Считается доказанным существование четкой ассоциации гиперэкспрессии HER-2 и ряда проангиогенных факторов (например, фактора роста эндотелия сосудов VEGF, трансформирующего фактора роста альфа, ангиопоэтина 1). Результаты предклинических исследований показали, что подавление патологического ангиогенеза под воздействием трастузумаба сопровождается уменьшением диаметра и объема кровеносных сосудов опухоли (до 65% и 85% соответственно), снижением миграции эндотелиальных клеток [16].

5. Ингибирование репарации повреждений ДНК, вызванных противоопухолевым лечением.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТРАСТУЗУМАБУ

Первичная и/или вторичная резистентность является основным препятствием для успешного клинического применения большинства противоопухолевых препаратов. Предполагается наличие нескольких потенциальных механизмов резистентности опухолевых клеток к воздействию трастузумаба [25]:

1. Аберрантная активация сигнальных каскадов, регулируемых другими рецепторами семейства EGF и рецептором инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Так, в исследовании Harris L.N. et al. (2007), посвященном неoadъювантному применению трастузумаба и винорельбина, было обнаружено, что мембранная экспрессия рецептора IGF-1 сопровождается значительным уменьшением частоты объективных ответов по сравнению с ее отсутствием (50% и 97% соответственно; $P=0.001$) [13]. В настоящее время исследуется ряд таргетных агентов, обладающих способностью блокировать рецептор IGF-1 и таким образом преодолевать резистентность опухолевых клеток к трастузумабу.

2. Активация сигнального каскада PI3K как следствие частичной или полной утраты функции гомолога фосфатазы и тензина (PTEN). В ряде предклинических и клинических исследований было показано, что снижение функции PTEN и активация сигнального пути PI3K, встречающиеся примерно в 30% случаев HER-2-позитивного РМЖ, могут приводить к формированию резистентности опухолевых клеток к трастузумабу.

3. Подавление связывания трастузумаба с экстрацеллюлярным доменом HER-2 в присутствии мембрано-ассоциированного гликопротеина MUC4.

4. Немногочисленные результаты предклинических исследований не исключают роль мутаций в гене HER-2 (например, в 21-ом экзоне) в формировании резистентности к трастузумабу.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРАСТУЗУМАБА

1. ТРАСТУЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РМЖ

Уже в первых исследованиях эффективности трастузумаба у больных диссеминированным HER-2-позитивным РМЖ были получены многообещающие результаты. В качестве первой линии монотерапия трастузумабом обеспечила достижение объективных ответов у 26% больных с медианой общей продолжительности жизни 22,9 месяцев [34]. При этом вероятность получения эффекта не зависит от наличия или отсутствия таких прогностических факторов, как гормональный рецепторный статус, локализация и количество метастазов, предшествующая адьювантная терапия, длительность безрецидивного периода. Терапия трастузумабом характеризуется хорошей переносимостью. К типичным осложнениям относятся субфебрильная лихорадка и озноб в первые часы после введения препарата, головная боль, тошнота, анорексия, кожная сыпь, проявления кардиотоксичности (как правило, систолическая дисфункция левого желудочка, исключительно редко – застойная сердечная недостаточность). Обратимое повреждение сердечной мышцы при назначении трастузумаба обусловлено повышенной экспрессией HER-2 на поверхности миокардиоцитов.

Не менее впечатляющей оказалась эффективность трастузумаба у больных РМЖ, получавших предшествующую цитотоксическую терапию по поводу отдаленных метастазов. В исследовании Cobleigh M.A. et al. (1999) частота объективных ответов составила 15%, медиана общей продолжительности жизни – 13 месяцев, а клинический эффект был достигнут у 56% больных [9].

Следующим шагом явилось изучение эффективности трастузумаба в комбинации с цитотоксическими препаратами. Данные о наличии выраженного синергизма трастузумаба с большинством цитостатиков, используемых в лечении РМЖ (антрациклиновые антибиотики, таксаны, винорельбин, производные платины и др.) нашли отражение в результатах клинических исследований. По данным работ, опубликованных в последние 10-15 лет, эффективность комбинаций трастузумаба и цитостатических агентов в лечении метастатического РМЖ достигает 50-75%.

К сожалению, оказалось, что сочетанное применение трастузумаба и антрациклиновых антибиотиков (в первую очередь – доксорубидина) наряду с высокой эффективностью сопровождается значительным (до 20%) увеличением частоты сердечной недостаточности с степени тяжести (по классификации NYHA). С целью минимизации кардиологических побочных эффектов реко-

мендуется применение эквивалентных доз эпирубицина или липосомальных форм доксорубидина. Так, в исследовании HERCULES с участием 120 больных HER-2-позитивным РМЖ эффективность комбинации трастузумаба с циклофосфамидом и эпирубицином в дозе 90 или 60 мг/кв.м составила 57% и 60% соответственно. При этом частота дозозимитирующей кардиотоксичности не превышала 5% [33].

Эффективность комбинации трастузумаба и пегилированного липосомального доксорубидина составила 52%, при этом единственным проявлением кардиотоксичности являлось бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка, не превышавшее у большинства больных 5% [8].

Аналогичная высокая эффективность наблюдается при использовании трастузумаба в комбинации с таксанами в качестве первой линии терапии HER-2-позитивного РМЖ. В рандомизированном исследовании II фазы M77001 с участием 186 больных была оценена эффективность доцетаксела (в дозе 100 мг/кв.м) в монорежиме или в комбинации с трастузумабом. Частота объективных эффектов составила 34% и 61%, медиана общей выживаемости – 22,7 и 31,2 месяцев, медиана времени до прогрессирования – 6,1 и 11,7 месяцев соответственно [22].

Сопоставимые результаты были получены при изучении эффективности комбинации паклитаксела и трастузумаба в исследовании III фазы, в котором было зарегистрировано значительное улучшение показателей общей выживаемости (25,1 мес против 20,3 мес) и частоты объективных ответов (50% против 32%) [20].

Комбинации трастузумаба с паклитакселом и доцетакселом одобрены в качестве стандарта первой линии терапии больных метастатическим РМЖ, имеющим гиперэкспрессию HER-2/neu в США и Западной Европе.

В ряде работ были оценены эффективность и токсичность комбинаций, включающих, помимо трастузумаба, два цитостатика. В качестве примера можно привести исследование CNAT (MO16419) с участием 222 больных распространенным HER-2-позитивным РМЖ, в котором было проведено сравнение комбинации трастузумаба и доцетаксела с капецитабином или без него. Оба режима продемонстрировали высокую эффективность (70,5% и 72,7%), при этом частота полных регрессов составила 23,2% и 16,4%, а медиана времени до прогрессирования – 17,9 мес и 12,8 месяцев соответственно [36]. Несмотря на впечатляющие результаты применения трехкомпонентных режимов, вопрос об их рутинном назначении остается открытым и решается индивидуально с учетом особенностей конкретного клинического случая.

До последнего времени остается нерешенным вопрос относительно целесообразности **продолжения терапии трастузумабом после прогрессирования РМЖ**. Данные ряда предклинических исследований показывают, что трастузумаб способен ингибировать механизмы клеточной пролиферации в течение неограниченно длительного времени. Напротив, прогрессирование РМЖ на

фоне терапии трастузумабом может являться следствием развития вторичной резистентности к препарату. Основной предпосылкой для продолжения назначения трастузумаба после предшествовавшего прогрессирования является наличие синергического и аддитивного эффектов препарата с большинством цитостатиков, используемых во второй и третьей линиях терапии метастатического РМЖ (капецитабин, винорельбин, производные платины, гемцитабин), а также с рядом других современных противоопухолевых агентов (например, лапатиниб, пертузумаб, тенниспимицин, DM1).

Так, в проспективном исследовании II фазы, проведенном в Медицинском Университете г. Вены (Австрия), приняли участие 40 больных HER-2-позитивным метастатическим РМЖ, прогрессировавшим после предшествующей терапии трастузумабом в сочетании с антрациклиновыми антибиотиками и таксанами или винорельбином. Все пациентки продолжили лечение трастузумабом в комбинации с капецитабином. Частота объективных эффектов составила 20%, в том числе 2,5% – полных регрессов. Медианы общей выживаемости и времени до прогрессирования достигли 24 и 8 месяцев соответственно [2].

В рандомизированном исследовании III фазы больные диссеминированным РМЖ, прогрессировавшим на фоне терапии трастузумабом, продолжали прием препарата в сочетании с капецитабином или получали монотерапию капецитабином. Результаты продемонстрировали отчетливые преимущества показателей времени до прогрессирования (8,2 и 5,6 мес), общей выживаемости (25,5 и 20,4 месяца) и эффективности (48,1% и 27%) у больных исследуемой группы. Следует отметить, что данное исследование было преждевременно прекращено, поэтому его результаты должны интерпретироваться с осторожностью [23].

По результатам опубликованного в 2006 г. метаанализа ряда клинических исследований, посвященных данному вопросу, отмечается убедительное увеличение медианы общей продолжительности жизни больных РМЖ, продолживших терапию трастузумабом (20,1 месяца против 13,4 месяца) [17].

Для окончательного разрешения спорного вопроса необходимо получение результатов рандомизированных исследований III фазы, продолжающихся в настоящее время (THOR, PANDORA).

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ КОМБИНАЦИИ НА ОСНОВЕ ТРАСТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РМЖ

В заключение этого раздела следует сказать несколько слов о многообещающих комбинациях трастузумаба с современными противоопухолевыми агентами. Как уже упоминалось ранее, одним из механизмов действия трастузумаба является подавление патологического ангиогенеза. Это дает основания для использования препарата в сочетании с другими **ингибиторами ангиогенеза**. Так, целью продолжающегося в настоящее время кли-

нического исследования II фазы является оценка эффективности комбинации трастузумаба и бевацизумаба в качестве первой линии терапии HER-2-позитивного РМЖ. По результатам промежуточного анализа частота объективных ответов составила 54,1% [26].

Не меньший интерес вызывает возможность комбинированного применения трастузумаба и **антагонистов белка теплового шока** (HSP90). Данные предклинических исследований показали, что подавление функции HSP90 сопровождается деградацией рецептора HER-2. В настоящее время активно изучается комбинация трастузумаба с ингибитором HSP90 танеспимицином (tanespimycin). В клиническом исследовании II фазы, проведенном в отношении больных HER-2-позитивным, рефрактерным к трастузумабу, РМЖ, эффективность данной комбинации составила 63% [24].

Большие надежды возлагаются на новый препарат T-DM1, представляющий собой **конъюгат трастузумаба и ингибитора полимеризации микротрубочек** (производное мейтензина). Благодаря связыванию трастузумаба с рецептором HER-2 происходит интрацеллюлярное высвобождение DM1 непосредственно в клетку-мишень. В клиническом исследовании II фазы монотерапия T-DM1 у HER-2-позитивных больных РМЖ, прогрессировавшим после нескольких линий лекарственной терапии, включающей трастузумаб и лапатиниб, оказалась эффективной в 38,2% случаев. Принципиально важным результатом является достижение длительной медианы времени до прогрессирования (7,3 месяца) [35]. Дальнейшее изучение эффективности T-DM1 проводится в рамках исследования III фазы в сравнении с комбинацией лапатиниба и капецитабина у больных РМЖ, прогрессировавшим на фоне терапии трастузумабом (исследование EMILIA).

Перспективной представляется попытка применения **ингибиторов mTOR** (в частности, эверолимуса) с целью преодоления резистентности к трастузумабу. В двух исследованиях I фазы комбинация эверолимуса с трастузумабом и паклитакселом или винорельбином обеспечила достижение клинических эффектов у большинства больных резистентным РМЖ [14].

2. АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ТРАСТУЗУМАБОМ

К настоящему времени проведено 4 крупных рандомизированных исследования эффективности трастузумаба в адьювантном лечении HER-2-позитивного РМЖ. В 2006 г. на основании их результатов, свидетельствующих о значительном уменьшении риска прогрессирования и смерти больных ранними стадиями РМЖ, трастузумаб был одобрен FDA (США) в качестве обязательного компонента адьювантной терапии.

Основные вопросы, стоявшие перед исследователями в ходе изучения адьювантного лечения HER-2-позитивного РМЖ, касались выбора оптимальной комбинации и последовательности назначения цитостатиков и трастузумаба, а также длительности применения трастузумаба.

В двух исследованиях (В-31 и N9831), обладавших сходным дизайном, было проведено сравнение эффективности адьювантной терапии по схеме AC с последующим переходом на паклитаксел в монорежиме или в комбинации с трастузумабом. При медиане наблюдения, равной 2,9 года, у больных исследуемой группы было отмечено значительное улучшение безрецидивной (на 52%) и общей (на 35%) выживаемости вне зависимости от размера опухоли, количества позитивных лимфатических узлов, статуса гормональных рецепторов и возраста [29].

В ходе исследования Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 006 также было произведено сравнение эффективности адьювантной антрациклин- и доцетакселсодержащей химиотерапии с включением трастузумаба или без него. Помимо этого, в исследовании была выполнена сравнительная оценка режима AC с последующим переходом на доцетаксел и комбинации доцетаксела, карбоплатина и трастузумаба. Оказалось, что добавление трастузумаба как в антрациклинсодержащий, так и в антрациклиннесодержащий режимы приводит к увеличению безрецидивной выживаемости на 33–39%.

Однако подобное улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости, как правило, не наблюдается при последовательном назначении цитостатиков и трастузумаба. Иллюстрацией может являться рандомизированное исследование PACS04, начатое в 2001 г. Больные ранним HER-2-позитивным РМЖ (N+) после завершения адьювантной химиотерапии с включением антрациклиновых антибиотиков и доцетаксела были рандомизированы на проведение терапии трастузумабом в течение 12 месяцев или наблюдение. При оценке результатов не было обнаружено статистически значимого снижения риска рецидива при применении трастузумаба в последовательном режиме [31].

Обобщенные данные большинства рандомизированных исследований позволяют сделать заключение о преимуществе именно сочетанного, а не последовательного применения трастузумаба с адьювантной таксансодержащей химиотерапией.

Остается открытым вопрос об оптимальной длительности назначения трастузумаба с адьювантной целью. В клиническом исследовании HERA (HERceptin Adjuvant) больные ранними стадиями HER-2-позитивного РМЖ, получившие неoadьювантную химиотерапию, были рандомизированы на группы с последующим применением трастузумаба в течение 12 или 24 месяцев и группу наблюдения. При проведении промежуточного анализа через 3 года у больных, получавших трастузумаб в течение одного года, было зарегистрировано увеличение безрецидивной и общей выживаемости больных на 36% и 34% соответственно по сравнению с контрольной группой. Отдаленные результаты адьювантного применения трастузумаба в течение двух лет еще не получены [30].

В контексте определения оптимальных сроков назначения трастузумаба представляют интерес опубликованные в 2009 г. результаты финского исследования FinHer, в котором была оценена эффективность еженедельного

применения трастузумаба в комбинации с доцетакселом или винорельбином в течение 9 недель с последующим переходом на режим FEC. Медиана наблюдения составила 62 месяца. У больных, получавших трастузумаб всего лишь в течение 9 недель, было отмечено уменьшение риска возникновения отдаленных метастазов и смерти [18]. В настоящее время этот режим проходит дополнительное изучение в рандомизированном исследовании SOLD, в котором больным ранним РМЖ проводится адьювантная терапия комбинацией доцетаксела и трастузумаба с последующим режимом FEC в течение 9 недель, 6 и 12 месяцев.

3. НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ТРАСТУЗУМАБОМ

Практическое значение эффективной неoadьювантной терапии заключается в уменьшении размеров первичной опухоли молочной железы, позволяющем осуществить органосохраняющую операцию. Помимо этого, она позволяет *in vivo* оценить патологический ответ опухоли на проводимую терапию и оптимизировать лечение в целом. Достижение полного патологического регресса является основным суррогатным маркером длительного безрецидивного периода.

В рандомизированном исследовании Buzdar A.U. et al. (2005) больным ранним HER-2-позитивным РМЖ проводилась антрациклин- и таксансодержащая неoadьювантная химиотерапия с добавлением трастузумаба или без него. Исследование было приостановлено досрочно после завершения лечения всего 34 больных из-за выявления неоспоримого преимущества комбинации химиотерапии и трастузумаба в достижении полных патологических регрессов (66,7% против 25%). После дополнительного набора больных и подведения результатов 3-летнего наблюдения было подтверждено значение трастузумаба не только в обеспечении большей эффективности, но и в увеличении общей и безрецидивной выживаемости (87% против 79% и 71% против 56% соответственно) [7].

С целью предупреждения кардиотоксичности рядом авторов изучалась эффективность комбинации трастузумаба с таксанами и винкаалкалоидами в неoadьювантном режиме. В исследовании II фазы, проведенном Limentani S.A. et al., частота полных патологических регрессов составила 39% [21].

ЛАПАТИНИБ

Как уже упоминалось ранее, применение трастузумаба у больных HER-2-позитивным РМЖ может сопровождаться развитием первичной или вторичной резистентности. Терапевтические возможности в отношении этой группы пациенток значительно расширились после создания **лапатиниба**.

Препарат представляет собой низкомолекулярный селективный обратимый ингибитор тирозинкиназы двух рецепторов EGF (EGFR и HER-2), предназначенный для перорального приема. Лапатиниб, блокируя внутрикле-

точный домен обоих рецепторов, подавляет aberrантные сигнальные каскады PI3K и MAPK. Активность тирозинкиназного ингибитора реализуется и в отношении рецепторов HER-2, имеющих поврежденные экстрацеллюлярные домены (p95HER2), вне зависимости от функционального статуса PTEN. Предклинические исследования показали отсутствие перекрестной резистентности и наличие синергизма между трастузумабом и лапатинибом. Определены предиктивные маркеры эффективности терапии лапатинибом: уменьшение экспрессии p53, фосфорилирование HER3 (pHER3), коэкспрессия pHER2 и pHER3. Это объясняется наибольшим значением именно гетеродимеров HER2/HER3 в активации сигнальных каскадов, приводящих к неконтролируемой опухолевой пролиферации [19].

Эффективность монотерапии лапатинибом в качестве первой линии у больных HER2-позитивным РМЖ сопоставима с таковой для трастузумаба (частота объективных эффектов 24%, клинический эффект – 31%). К типичным осложнениям относятся дерматологическая и гастроинтестинальная токсичность, как правило, удовлетворительно переносимая больными [12].

В международном рандомизированном исследовании III фазы EGF104900 проводилась сравнительная оценка эффективности и токсичности лапатиниба и его комбинации с трастузумабом у больных HER-2-позитивным РМЖ, получивших несколько предшествующих линий химиотерапии, в том числе – с добавлением трастузумаба. Несмотря на сопоставимую частоту объективных ответов (10,3% против 6,9%), было отмечено значительное увеличение общей выживаемости больных, получавших комбинацию лапатиниба и трастузумаба, по сравнению с монотерапией лапатинибом (14 месяцев против 9,5 месяцев) [4].

В рандомизированном исследовании EGF100151 была убедительно продемонстрирована возможность повышения эффективности капецитабина при назначении его в комбинации с лапатинибом у больных HER-2-позитивным РМЖ, прогрессирующим после или во время антрациклин-, таксан- и трастузумабсодержащей терапии. Применение комбинации препаратов обеспечило увеличение медианы времени до прогрессирования (8,4 месяцев против 4,4 месяцев) в сочетании с увеличением частоты объективных ответов (22% против 14%). Кроме того, результаты исследования позволяют предположить, что применение лапатиниба снижает риск развития метастазов в головном мозгу. Лишь у 2% больных РМЖ, получавших комбинацию лапатиниба и капецитабина, в дальнейшем было обнаружено метастатическое поражение головного мозга по сравнению с 6% больных контрольной группы [11].

Высокая эффективность лапатиниба в отношении распространенного РМЖ является основанием для изучения его возможностей в неoadъювантном и адъювантном режимах. Так, в исследовании II фазы частота полных патологических регрессов при назначении лапатиниба и паклитаксела составила 18,2%, а общий клинический эффект – 78,6% [5].

В настоящее время проводятся два рандомизированных исследования (ALTTO и Neo-ALTTO), в которых изучается сравнительная эффективность и безопасность лапатиниба и трастузумаба в комбинации с паклитакселем в адъювантном и неoadъювантном режиме.

ПЕРТУЗУМАБ

Пертузумаб, рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, обладает способностью связывать димеризующий домен HER-2, предотвращая образование гомо- и гетеродимеров HER-2 с другими рецепторами этого семейства (HER-1, HER-3 и HER-4). Таким образом, препарат ингибирует сигнальные каскады HER-2 посредством реализации отличного от трастузумаба механизма действия. В предклинических исследованиях было показано наличие синергизма двух препаратов, а также способность пертузумаба подавлять опухолевый рост в отсутствие гиперэкспрессии HER-2. Эти данные позволили предположить, что применение комбинации двух моноклональных антител может преодолеть резистентность к трастузумабу у больных HER-2-позитивным РМЖ. Предпосылки были подтверждены в клиническом исследовании II фазы, проведенном Baselga J. et al. в отношении 66 больных РМЖ, прогрессирующих во время терапии трастузумабом. У 24,2% больных были зарегистрированы объективные эффекты (в т.ч. у 7,6% – полные регрессы), у 50% достигнут контроль над заболеванием более 6 месяцев. Медиана времени до прогрессирования составила 5,5 мес. [3].

Подобные многообещающие результаты явились основанием для проведения рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы по изучению комбинации трастузумаба, доцетаксела и пертузумаба в качестве первой линии у больных HER-2-позитивным РМЖ (CLEOPATRA), а также исследование II фазы по применению трастузумаба и пертузумаба в неoadъювантном режиме (NEOSPHERE).

НЕРАТИНИБ

Нератиниб представляет собой необратимый мультитаргетный пан-ErbB-тирозинкиназный ингибитор второго поколения. В клиническом исследовании II фазы монотерапия нератинибом у больных HER-2-позитивным РМЖ, прогрессирующим после применения трастузумаба, обеспечила достижение объективных эффектов в 26% случаев с медианой времени до прогрессирования, равной 23 неделям. Принципиально важным результатом исследования явилось значительное увеличение частоты объективных ответов (до 56%) и медианы времени до прогрессирования (до 40 недель) у больных, ранее не получавших трастузумаб [6]. Следует отметить преимущество нератиниба по сравнению с лапатинибом, чья эффективность у больных РМЖ, резистентным к трастузумабу, не превышает 10%.

При использовании комбинации нератиниба и трастузумаба в лечении HER-2-позитивного РМЖ, резистент-

тного к трастузумабу, частота объективных ответов составила 27% [32].

Продолжаются клинические исследования по изучению оптимальных комбинаций нератиниба с различными цитостатиками и таргетными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последнего десятилетия мы стали свидетелями значительного прогресса в лечении больных HER-2-позитивным РМЖ. Лекарственный арсенал пополнился новыми высокоэффективными таргетными препаратами, которые позволяют успешно осуществлять длитель-

ный контроль над заболеванием, обеспечивать удовлетворительное качество жизни и увеличение ее продолжительности. Представляется очевидной большая эффективность комбинаций анти-HER-2-направленных агентов по сравнению с монотерапией, поскольку это позволяет одновременно воздействовать на множество сигнальных каскадов, предупреждая, таким образом, развитие резистентности. Высокий терапевтический потенциал таргетных препаратов в отношении метастатического HER-2-позитивного РМЖ является бесспорным основанием для их активного изучения на этапах адьювантного и неoadьювантного лечения больных.

Список литературы

1. Arnould L., Gelly M., Penault-Liorca F. et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer // Brit. J. Cancer – 2006. – Vol.94. – P.259-267.
2. Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G. et al. Capecitabine in heavily pretreated metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.3853-3858.
3. Baselga J., Gelmon KA., Verma S. et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28. – P.1138-1144.
4. Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M. et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28. – P.1124-1130.
5. Boussen H., Cristofanilli M., Zaks T. et al. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28. – P.3248-3255.
6. Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB-positive breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P.1301-1307.
7. Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. et al. Significantly higher pathological complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.3676-3685.
8. Chia S., Clemons M., Martin L.A. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24. – P.2773-2778.
9. Cobleigh MA., Vogel C.L., Tripathy D. et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.17. – P. 2639-2648.
10. Dowsett M., Procter M. et al. Disease-Free Survival According to Degree of HER2 Amplification for Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy With or Without 1 Year of Trastuzumab: The HERA Trial // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.2962-2969.
11. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.355. – P. 2733-2743.
12. Gomez H.L., Doval D.C., Chavez M.A. et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced of metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.2999-3005.
13. Harris L.N., You F., Schnitt S.L. et al. Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer // Clin. Cancer Res. – 2007. – Vol.13. – P.1198-1207.
14. Hurtitz S., O'regan R., Campone M. et al. Everolimus (RAD001) in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with prior resistance to trastuzumab: a multicenter phase I clinical trial // Europ. J. Cancer. – 2009. – Vol.7. – P.267.
15. Hynes N.E., Lane H.A. ErbB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors // Nat. Rev. Cancer. – 2005. – Vol.5. – P.341.
16. Izumi Y., Xu L., di Tomaso. et al. Tumor biology: Herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail // Nature. – 2002. – Vol.416. – P.279-280.
17. Jackisch C. HER-2-positive metastatic breast cancer: optimizing trastuzumab-based therapy // Oncologist. – 2006. – Vol.11. – P.34-41.
18. Joensuu H., Bono P., Kataja V. et al. Update of the FINHER trial based on 5 years of follow-up // Breast. – 2009. – Vol.18. – Suppl.1. – abstr.S24.
19. Johnston S., Trudeau M., Kaufman B. et al. Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in advanced inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.1066-1072.

20. *Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub J.P. et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P. 3965-3971.
21. *Limentani S.A., Brufsky A.M., Erban J.K. et al.* Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.1232-1238.
22. *Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P. 4265-4274.
23. *Minckwitz G. et al.* Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast croup 26/breast international group 03-05 study // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.1999-2006.
24. *Modi S., Stopeck A.T., Gordon M.S. et al.* Combination of trastuzumab and tanespimycin (17-AAG, KOS-953) is safe and active in trastuzumab-refractory HER-2 overexpressing breast cancer: a phase I dose-escalation study // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P. 5410-5417.
25. *Nabta R., Esteva F.J.* HER2 therapy: Molecular mechanisms of trastuzumab resistance // *Breast. Cancer. Res.* – 2006. – Vol.8. – P.215.
26. *Pegram M., Chan D., Dichmann R.A. et al.* Phase II combined biological therapy targeting the HER2 proto-oncogene and the vascular endothelial growth factor using trastuzumab (T) and bevacizumab (B) as first line treatment of HER2-amplified breast cancer // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2006. – Vol.100. – abstr.301.
27. *Pegram M.D., Konecny G.E., O'Callaghan C. et al.* Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – Vol.96. – P.739-749.
28. *Perez E.A., Reinholz M.M., Dueck A.C. et al.* C-Myc amplification and correlation with patient outcome in early stage HER2+ breast cancer from the NCCTG adjuvant Intergroup trial N9831 // *Cancer. Res.* – 2009. – Vol.69. – abstr.56.
29. *Perez E.A., Romond E.H., 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. – Vol.25. – suppl.18. – abstr.512.
30. *Smith I., Proter M., Gelber R.D. et al.* 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: A randomized controlled trial // *Lancet.* – 2007. – Vol.369. – P.29-36.
31. *Spielmann M., Roche H., Delozier T. et al.* Trastuzumab for Patients With Axillary-Node-Positive Breast Cancer: Results of the FNCLCC-PACS 04 Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.6129-6134.
32. *Swaby R., Blackwell K.L., Jiang Z. et al.* Neratinib in combination with trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer: A phase I/II study // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – Suppl; Abstr. 1004.
33. *Untch M., Muscholl M., Tjulandin S. et al.* First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P. 1473-1480.
34. *Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 719-726.
35. *Vukelja S., Rugo H., Vogel C. et al.* A phase II study of trastuzumab-DM1, a first-class HER2 antibody-drug conjugate, in patients with HER2+ metastatic breast cancer // *Cancer Res.* – 2009. – Vol.69. – 71s.
36. *Wardley A.M., Pivot X., Morales-Vasquez F. et al.* Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.28. – P.976-983.