

Областной клинический
онкологический
диспансер,
Ульяновский
государственный
университет, Ульяновск

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. НОВЫЕ МИШЕНИ, ИННОВАЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, НЕСТАНДАРТНЫЕ ПОДХОДЫ

В.В. Родионов

*Поэтому клиницисты
крайне нуждаются
в маркерах как
эффективности, так и
резистентности терапии
РМЖ.*

Персонафицированная терапия злокачественных новообразований (ЗНО) подразумевает назначение пациентам оптимального лечения согласно их индивидуальным особенностям (включая генетический профиль) и молекулярных характеристик конкретных опухолей. Персонафицированная медицина в онкологии особенно важна. Ни в какой другой специальности коридор между эффективностью и токсичностью лечения не является столь узким, а различия между пациентами столь существенными. Мы имеем дело со значительными различиями не только между ЗНО различных органов, но и с выраженной гетерогенностью опухолей одного типа.

Рак молочной железы (РМЖ) является основной причиной смерти среди женского населения в большинстве стран мира. В последние 20 лет намечилось некоторое улучшение выживаемости этих пациенток. Тем не менее, часть больных РМЖ не отвечает на стандартную терапию из-за механизмов первичной и приобретенной резистентности. Поэтому клиницисты крайне нуждаются в маркерах как эффективности, так и резистентности терапии РМЖ.

Индивидуализация анти-HER2 терапии рака молочной железы

В 2013 г. исполнилось ровно 30 лет, когда был идентифицирован онкоген HER2 (ERBB2/NEU) как гомолог рецептора эпидермального фактора роста (Human Epidermal growth factor Receptor 2 – HER2). Данный ген кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая отличается исключительно сильной активностью и способностью образовывать гетеродимеры с другими белками семейства HER (EGFR/HER1, HER2, HER4). В 1987 г. Dennis Slamon и соавт. продемонстрировали высокую частоту активации гена HER2 в опухолях молочной железы и причастность этого явления к агрессивному течению заболевания [1]. На основании убедительных лабораторных данных рецептор HER2 был признан перспективной мишенью для противоопухолевой терапии. Первым препаратом, созданным для подавления функции HER2, стало гуманизированное антитело – трастузумаб. Начиная с 1998 г., трастузумаб успешно вошел в клиническую практику сначала для лечения HER2-позитивного метастатического рака молочной железы (мРМЖ), а впоследствии в качестве средства адъювантной и неoadъювантной терапии HER2-ассоциированных карцином молочной железы.

Вот несколько примеров успешного использования трастузумаба в клинической практике. При ранних стадиях РМЖ добавление трастузумаба к неoadъювантной химиотерапии увеличило общую выживаемость и снизило риск рецидива заболевания на 33% [2]. Назначение трастузумаба совместно с цитостатиками в адъювантных целях, по данным крупных международных исследований NSABP B-31, HERA, BCIRG 006, улучшило выживаемость без прогрессирования на 33%-52%, а общую выживаемость на 34%-51% [3,4]. Трастузумаб позволил добиться значительного эффекта и в лечении мРМЖ. В комбинации с паклитакселом, в качестве первой линии терапии, трастузумаб улучшил величину объективного ответа с 32% до 50%, время до прогрессирования с 4,6 мес. до 7,4 мес., а общую выживаемость с 20,3 мес. до 25,1 мес. в сравнении только с монокимиотерапией [5].

Вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи, мы вынуждены констатировать, что около половины HER2-позитивных опухолей не отвечают на анти-HER2

терапию (первичная резистентность) [5, 6], и большинство пациентов мРМЖ прогрессирует в течение года от начала лечения (приобретенная резистентность) [7]. Известно несколько механизмов резистентности к трастузумабу: активация сигнальных каскадов, регулируемых другими рецепторами семейства EGFR (HER1, HER3, HER4) и рецепторами инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR); гиперэкспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF); нарушение связывания антитела с экстрацеллюлярным доменом в присутствии гликопротеина MUC4; активация каскада PI3K/Akt/mTOR за счет мутаций гена PI3CA и снижения функции белка PTEN; увеличение экспрессии HER2 за счет гиперэкспрессии белка теплового шока HSP90, который является шпероном для HER2; гиперэкспрессия p95HER2 и др. [8]. Понимание того, что HER2 остается мишенью для терапевтических воздействий, даже при отсутствии эффекта или после прогрессирования больных РМЖ на трастузумабе, привело к тому, что на протяжении последних 2-3 лет ведется активный поиск, с одной стороны, новых биомаркеров эффективности и резистентности анти-HER2 терапии, а с другой – новых подходов к лечению HER2-позитивных опухолей молочной железы. На сегодняшний день основными методами преодоления резистентности трастузумаба являются:

1. Смена цитостатика

В данном случае предполагается продолжение терапии трастузумабом, но в сочетании со второй или третьей линиями лечебной химиотерапии. В одном небольшом ретроспективном исследовании было показано, что у некоторых пациенток достигается положительный эффект даже при использовании более четырех трастузумаб-содержащих режимов [9]. В другое исследование было включено 156 больных РМЖ, 78 из которых после рандомизации была назначена терапия кселодой в стандартном режиме, а второй половине – кселода на фоне продолжения введения трастузумаба [10]. Комбинация кселоды с трастузумабом по сравнению с монотерапией кселодой привела к увеличению медианы времени до прогрессирования с 5,6 мес. до 8,2 мес. ($p=0,0338$), повышению частоты объективного эффекта с 27,0% до 48,1% ($p=0,0115$). Медиана общей выживаемости пациенток на фоне лечения капецитабином и герцептином составила 25,5 мес., на фоне капецитабина в монорежиме – 20,4 мес. ($p=0,257$).

Безусловно, правомочность данного подхода по преодолению резистентности трастузумаба потребует дополнительных проспективных рандомизированных исследований.

2. Смена HER2-таргетной терапии

Наиболее перспективными в данном случае препаратами являются лапатиниб и T-DM1.

Лапатиниб представляет собой низкомолекулярный селективный обратимый ингибитор тирозинкиназы двух рецепторов EGF (EGFR и HER2). В рандомизированном исследовании III фазы была продемонстрирована возможность повышения эффективности капецитабина при

назначении его в комбинации с лапатинибом у больных HER2-позитивным РМЖ, с прогрессией на трастузумабе. Применение комбинации препаратов обеспечивало увеличение медианы времени до прогрессирования на 4 мес. (8,4 мес. против 4,4 мес.; $p<0,001$) с увеличением частоты объективных ответов на 8% (22% против 14%) [11]. Необходимо особо отметить, что предиктором эффективности лапатиниба может служить гиперэкспрессия p95HER2. Отщепление экстрацеллюлярного домена HER2 является результатом активности ферментов металлопротеиназ. Образующийся при этом фрагмент p95 представляет собой поврежденную, но активную форму HER2, обладающую повышенной способностью к димеризации как полноценных рецепторов EGF, так и других фрагментов p95, что приводит к индуцированию сигнальных каскадов. p95HER2 вариант экспрессируется примерно в 9% случаев опухолей молочной железы и примерно в 30% случаев HER2-позитивного РМЖ [12]. Опухли с экспрессией p95HER2 характеризуются первичной резистентностью к трастузумабу, весьма агрессивны и ассоциированы со значительно худшим прогнозом [13]. Это происходит вследствие того, что отсутствует экстрацеллюлярный домен, необходимый для связывания с трастузумабом. Связывание лапатиниба с интрацеллюлярным доменом HER2 позволяет одновременно блокировать как полноценные рецепторы эпидермального фактора роста 2 типа, так и отщепленные фрагменты p95HER2, не имеющие внеклеточного домена [14]. В настоящее время инициировано исследование II фазы, в котором сравнивается эффективность комбинации лапатиниб + химиотерапия с комбинацией трастузумаб + химиотерапия в качестве первой линии терапии пациенток p95HER2-позитивным мРМЖ (NCT01137994).

Появление T-DM1 – это еще один шаг к индивидуализации таргетной терапии, к реализации давней мечты о «волшебной пуле», когда некий агент поражает исключительно опухолевые клетки, максимально щадя при этом здоровые ткани. T-DM1 представляет собой конъюгат трастузумаба с цитостатиком – производным мейтензина. DM1 связывается с тубулином и ингибирует микротрубочки во много раз эффективнее, чем винкристин и винбластин. Из-за высокой токсичности мейтензин не смог найти применение в клинической практике. Трастузумаб, с одной стороны, обеспечивает адресную доставку токсина (DM1) внутрь опухолевых клеток, экспрессирующих HER2, что в итоге позволяет существенно снизить дозу препарата и соответственно свести к минимуму токсичность. С другой стороны, трастузумаб блокирует HER2 сигнальный путь, оказывая тем самым цитотоксический эффект. В отличие от трастузумаба T-DM1 можно использовать в монотерапии, что позволяет избежать серьезных системных побочных эффектов цитостатиков.

Фаза I клинических испытаний T-DM1 у HER2-позитивных больных мРМЖ с прогрессированием на трастузумабе показала, что максимально-переносимая доза препарата составляет 3,6 мг/кг при режиме введения каждые

3 нед. Тромбоцитопения 4 ст. была обозначена как дозопонижающая токсичность [15]. Фармакокинетика T-DM1 характеризовалась относительно медленным выведением из организма, а период полураспада составил приблизительно 4 дня. Медиана до прогрессирования достигала 10,4 мес., а объективный ответ был зарегистрирован у 4 (44%) из 9 пациенток с измеряемыми очагами. На основании полученных данных были инициированы исследования II фазы.

В 2010 г. были опубликованы результаты лечения 112 HER2-позитивных больных мРМЖ с использованием хотя бы одной дозы T-DM1 [16]. Все пациентки предварительно получили в среднем 8 различных цитостатиков, включающих таксаны (84%), антрациклины (71%), капецитабин (66%), карбоплатин (42%). Всем больным предварительно назначался трастузумаб (в среднем 17,6 мес.), а 67 (60%) – дополнительно получили лапатиниб. При сроках наблюдения более 12 мес. объективный ответ по оценке независимых экспертов составил 25,9% (95% ДИ, 18,4-34,4%), а медиана выживаемости без прогрессирования – 4,6 мес. (95% ДИ, 3,9 мес.-8,6 мес.). Обращает на себя внимание тот факт, что пациентки с наиболее высокой экспрессией HER2, определяемой методом ПЦР, показали наилучшие показатели выживаемости без прогрессирования, в сравнениями с теми, у кого экспрессия была менее выраженной. Безусловно, эта находка требует дальнейших проспективных исследований, прежде всего, для определения предикторов эффективности T-DM1-терапии. Препарат переносился хорошо. Не было зарегистрировано ни одного случая кардиотоксичности. Наиболее частыми побочными эффектами 3 ст. были гипокалиемия (8,9%), тромбоцитопения (8,0%) и слабость (4,5%).

Результаты еще одного исследования II фазы были опубликованы в 2013 г. [17]. Речь идет о многоцентровом рандомизированном исследовании, включающем в себя 137 HER2-позитивных больных мРМЖ. Все больные получали первую линию лечебной химиотерапии и, согласно дизайна исследования, были разделены на группу пациенток, получающих трастузумаб + доцетаксел (НТ; n=70), и группу пациенток, получающих T-DM1 (n=67). Обе группы были достаточно хорошо сбалансированы по таким критериям, как предыдущая терапия антрациклинами (48,6% и 44,8%, соответственно), таксанами (40,0% и 32,8%) и трастузумабом в неoadъювантном или адъювантном режимах (27,1% и 17,9%, соответственно). Средний срок наблюдения для оценки эффективности лечения составил 14 мес., а для оценки безопасности – 23 мес., соответственно. Как показали результаты исследования, T-DM1 продемонстрировал явное преимущество перед НТ по таким показателям, как достижение объективного ответа (64,2% против 58,0%, соответственно) и выживаемость без прогрессирования (14,2 мес. против 9,2 мес., соответственно). Вместе с тем, T-DM1 имел гораздо лучший профиль переносимости с редкими побочными эффектами ≥ 3 ст. (46,4% против 90,9%, соответственно). Серьезные нежелательные явления (25,8% против 20,3%, соответственно) и побочные эффекты, при-

ведшие к прекращению лечения (40,9% против 7,2%, соответственно), также наиболее часто регистрировались в группе НТ. Не было отмечено серьезных нарушений сердечной деятельности. Наиболее часто в группе T-DM1 регистрировались такие осложнения, как слабость (49,3%), тошнота (49,3%), повышение уровня АСТ (43,5%), пирогенная реакция (40,6%) и головная боль (40,6%).

В ноябре 2012 г. в *The New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования под красивым названием EMILIA [18]. Это исследование представляет собой III фазу клинических испытаний эффективности и безопасности T-DM1. В исследование была включена 991 HER2-позитивная пациентка с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которые предварительно получали лечение трастузумабом и таксанами. Всего в исследование было включено 213 центров из 26 стран. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу T-DM1 (n=495) и в группу лапатиниб + капецитабин (n=496). Проводилась стратификация групп по региону проживания (США, Западная Европа и др.), числу предшествующих режимов химиотерапии (0-1 против >1) и распространенности метастатического процесса (висцеральные и невисцеральные). Первичной целью исследования были выбраны выживаемость без прогрессирования по оценке независимых экспертов, общая выживаемость и переносимость лечения. Показатель «выживаемость без прогрессирования» был определен как временной интервал от момента рандомизации до момента прогрессирования или смерти, вызванной любой причиной. Соответственно, «общая выживаемость» расценивалась как временной интервал от момента рандомизации до момента смерти, вызванной любой причиной. Вторичные цели исследования были обозначены как выживаемость без прогрессирования по оценке исследователей, величина объективного ответа и время до прогрессирования. В контрольной группе пациенты получали лапатиниб в дозе 1250 мг ежедневно и капецитабин в дозе 1000 мг/м² x 2 раза в день с 1 по 14 дн. каждого 21-дневного цикла. В исследуемой группе назначался T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг внутривенно каждый 21 день. Первый запланированный анализ был проведен в январе 2012 г. (средний срок наблюдения составил примерно 13 мес.), второй – в июле 2012 г. (средний срок наблюдения составил примерно 19 мес.). В итоге, в группе T-DM1 отмечалось существенное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (9,6 мес. против 6,4 мес.) в сравнении с контрольной группой (p<0,001). Данная положительная тенденция наблюдалась и в подгрупповом анализе, но с меньшим успехом, среди возрастных пациенток (старше 75 лет) и больных с невисцеральными и неизмеряемыми очагами. Второй запланированный анализ показал, кроме того, увеличение и общей выживаемости: 30,9 мес. в группе T-DM1 против 25,1 мес. в группе лапатиниб+капецитабин (p<0,001). Анализ вторичных целей также выявил преимущество T-DM1 перед контрольной группой (лапатиниб+кселода) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели объективного ответа в исследовании EMILIA

Показатель	Лапатиниб+кселода (n=389)	T-DM1 (n=397)	p
Полный или частичный ответ			
Количество пациентов	120	173	
Процент (95%ДИ)	30,8 (26,3-35,7)	43,6 (38,6-48,6)	<0,001
Полный ответ – по (%)	2 (0,5)	4 (1,0)	
Частичный ответ – по (%)	118 (30,3)	169 (42,6)	
Продолжительность ответа – мес.			
В среднем	6,5	12,6	
95%ДИ	5,5-7,2	8,4-20,8	

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 88 пациенток (18,0%) из группы лапатиниб+капецитабин и у 76 пациенток (15,5%) из группы T-DM1. Частота побочных эффектов ≥ 3 ст. была также выше в группе сравнения: 57,0% против 40,8%, соответственно. В группе лапатиниб-кселода побочные эффекты 3 и 4 ст. наиболее часто были представлены диареей (20,7%) и ладонно-подошвенным синдромом (16,4%), а в группе T-DM1 – соответственно тромбоцитопенией (12,9%), а также повышением уровня АСТ (4,3%) и АЛТ (2,9%). Что касается кардиологической токсичности, только у 1 пациентки из группы T-DM1 зарегистрировано снижение функции выброса левого желудочка 1 ст.

На основании результатов исследования EMILIA в 2013 г. FDA зарегистрировал T-DM1 в качестве первой линии терапии HER2-позитивного мРМЖ после прогрессирования на трастузумабе. Кроме того, в настоящее время проводится III фаза рандомизированного исследования MARIANE, целью которого является изучение эффективности и переносимости в первой линии терапии HER2-позитивного мРМЖ комбинации T-DM1 + пертузумаб/плацебо и стандартного варианта терапии – трастузумаб + таксаны. Если результаты исследования окажутся положительными, можно будет рекомендовать T-DM1 в дальнейшем в неoadъювантном и адъювантном режимах.

3. Политаргетная терапия

Результаты последних исследований подтвердили, что двойная блокада HER2 обеспечивает положительный эффект в случаях резистентности к трастузумабу. Рандомизированное исследование III фазы, в которое было включено 296 пациенток HER2-позитивным РМЖ, резистентных к трастузумабу, было посвящено изучению эффективности «максимальной» блокады HER2 рецептора, а именно, его экстрацеллюлярного и тирозинкиназного доменов [19]. Выбор лечения осуществлялся путем рандомизации, после которой больные получали либо тирозинкиназный ингибитор HER1 и HER2 рецепторов лапатиниб, либо лапатиниб на фоне продолжения лечения трастузумабом. Главной целью исследования было сравнение выживаемости больных без прогрессирования. Согласно результатам исследования, комбинация двух таргетных препаратов является достоверно более эффективной, чем монотерапия лапатинибом. Медиана выживаемости пациенток без прогрессирования болезни, получавших лапатиниб на фоне продолжения введения тра-

стузумаба, составила 12,0 нед., у больных на монотерапии лапатинибом – 8,1 нед. ($p=0,008$). Медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии составила 14 мес. по сравнению с 9,5 мес. у больных, получавших монотерапию лапатинибом ($p=0,026$). Комбинация лапатиниба с трастузумабом позволила добиться контроля над болезнью (полный и частичный ответ + стабилизация сроком более 6 мес.) у 24,7% больных, по сравнению с 12,4% в группе монотерапии лапатинибом ($p=0,01$). Также было отмечено, что использование комбинации двух таргетных препаратов не сопровождалось усилением кардиотоксичности.

Еще одним из перспективных направлений анти-HER терапии является применение пертузумаба – моноклонального антитела, препятствующего димеризации HER рецепторов. Рецептор HER2 является преимущественным партнером для димеризации трех других рецепторов человеческого эпидермального фактора роста, поскольку не имеет лигандов и постоянно готов к взаимодействию с ними [20]. Предполагается, что димеризация рецепторов HER2 и HER3 является одной из ведущих причин развития лекарственной резистентности, так как ведет к повышению активности сигнальных путей PI3K и MAPK, ответственных за рост, пролиферацию опухолевых клеток и предотвращение их апоптоза [21]. Нарушая образование HER2-содержащих димеров, пертузумаб угнетает многочисленные пути передачи сигнала, опосредованные HER-рецепторами. Пертузумаб и трастузумаб связываются с различными эпитопами HER2 рецептора, обладая комплементарным механизмом действия. Их совместное использование позволяет добиться большей блокады рецептора и, как следствие этого, большей противоопухолевой активности [22].

После нескольких успешных исследований II фазы было инициировано международное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы CLEOPATRA, основной целью которого явилось изучение эффективности и переносимости комбинации пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел в качестве первой линии терапии метастатического HER2-позитивного РМЖ в сравнении со стандартной терапией первой линии – трастузумаб + доцетаксел [23, 24]. Всего в исследовании участвовало 204 центра из 25 стран. Пациентки HER2-позитивным мРМЖ, не получавшие ранее противоопухолевой терапии по поводу метаста-

тической болезни, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел (n=402) и в группу сравнения, где из режима лечения был исключен пертузумаб (n=406). Группы были стратифицированы по месту проживания и предшествующему лечению. Первичной целью исследования явилась выживаемость без прогрессирования по оценке независимых экспертов, вторичными целями – выживаемость без прогрессирования по оценке исследователей, общая выживаемость, объективный ответ и переносимость лечения. Средний срок наблюдения составил 30,1 мес. в группе плацебо и 29,7 мес. в группе пертузумаба. Показатели общей выживаемости оказались существенно лучше в группе пертузумаба. Если в группе плацебо медиана общей выживаемости составляла 37,6 мес. (95%ДИ, 34,3 мес. – не достигнута), то в группе пертузумаба она не была достигнута (95%, 42,4 мес. – не достигнута). Метод Каплана-Майера показал уже ранние различия между кривыми общей выживаемости, причем эти различия сохранялись во времени (рис. 1). Подгрупповой анализ показал отсутствие

различий в общей выживаемости только по такому показателю, как невисцеральные метастазы.

На момент проведения анализа у 296 (73%) из 406 пациенток группы плацебо и 257 (64%) из 402 пациенток группы пертузумаба были зарегистрированы нежелательные события – прогрессирование заболевания, либо смерть по любой причине. При этом медиана выживаемости без прогрессирования составила 12,4 мес. (95% ДИ, 10,4 мес. – 13,5 мес.) в группе плацебо и 18,7 мес. (95%ДИ, 16,6-21,6 мес.) в группе пертузумаба (рис. 2).

Побочные эффекты на момент остановки исследования и последующего года наблюдения не различались между группами по частоте, выраженности и специфичности. У пациенток из группы пертузумаба чаще, чем в группе плацебо, регистрировались такие нежелательные явления, как диарея, сыпь и зуд. Кроме того, комбинированная таргетная терапия не приводила к увеличению кардиотоксичности. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 115 (29%) из 396 пациенток, получающих плацебо, и у 148 (36%) из 408 пациенток, получающих пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел, и

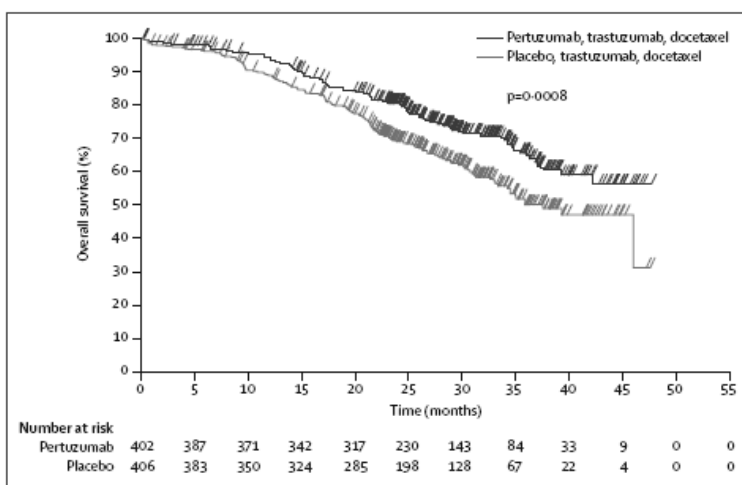


Рис. 1. Кривые общей выживаемости (CLEOPATRA)

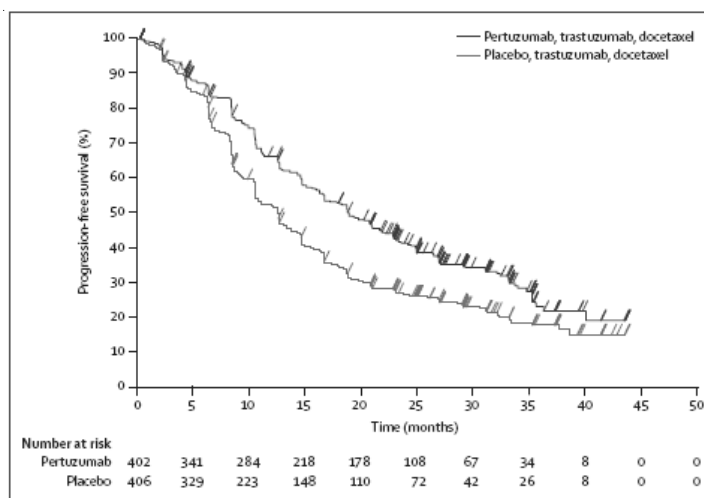


Рис. 2. Кривые безрецидивной выживаемости (CLEOPATRA)

были представлены фебрильной нейтропенией, нейтропенией, диареей, пневмонией и целлюлитом.

Результаты исследования CLEOPATRA оказались настолько успешными, что, с одной стороны, комбинация пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела уже получила одобрение FDA в качестве первой линии лечения метастатического HER2-позитивного РМЖ. С другой стороны, это дало толчок новым исследованиям. В недавно инициированном исследовании APHINITY оценивается эффективность и безопасность комбинаций, содержащих пертузумаб, трастузумаб и различные варианты цитостатиков в лечении раннего HER2-позитивного РМЖ [25].

Практически во всех исследованиях, посвященных неоадьювантной терапии, было показано, что достижение полного патоморфологического ответа (pCR) свидетельствует не только о хорошем непосредственном эффекте лечения, но и об улучшении его отдаленных результатов. Таким образом, pCR можно считать, с одной стороны, суррогатным маркером хорошего прогноза исхода заболевания. С другой стороны, можно попытаться выявить биомаркеры, сопутствующие pCR, и, в свою очередь, спрогнозировать эффект неоадьювантной терапии. Уже в первых работах по использованию трастузумаба в неоадьювантном режиме был продемонстрирован высокий процент pCR (17-73%) [26, 27, 28, 29]. Недостатком этих исследований было то, что большинство из них были нерандомизированными. В 2013 г. на ASCO были опубликованы результаты наблюдения в исследовании NOAH. Это исследование III фазы, в котором пациенты с местно-распространенным HER2-позитивным РМЖ были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу химиотерапии в комбинации с герцептином с последующим адьювантным назначением герцептина (n=117) и в группу только химиотерапии (n=118). Одновременно была сформирована группа пациенток с HER2-негативным РМЖ (n=99), которым проводилась химиотерапия в тех же режимах [30]. Как видно из таблицы 2, в группе трастузумаба безсобытийная выживаемость была выше, чем в группе пациенток, которым проводилась только химиотерапия у больных HER2-позитивным РМЖ. Различия оказались еще более значимы при достижении pCR.

Использование двух анти-HER препаратов (лапатиниб и трастузумаб или трастузумаб и пертузумаб) в комбинации с таксанами в неоадьювантном режиме при местно-распространенном HER2-позитивном РМЖ позволяет достичь статистически достоверно большую, по сравнению с использованием одного из таргетных препаратов,

частоту pCR. Так, в исследовании NeoALTO при использовании комбинации лапатиниб + трастузумаб + паклитаксел pCR удалось достичь у 51,3% больных, по сравнению с 29,5% в группе трастузумаб + паклитаксел и 24,7% в группе лапатиниб + паклитаксел [31]. В другом рандомизированном исследовании II фазы (NeoSphere) сравнивались сразу 4 группы пациенток, которые получили 4 курса неоадьювантной терапии в режимах: трастузумаб + доцетаксел (n=107), доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб (n=107), трастузумаб + пертузумаб (n=107) и доцетаксел + пертузумаб (n=96) [32]. От общего числа пациенток (n=417) 392 больным была выполнена радикальная операция. Величина pCR между группами распределилась следующим образом: 29% против 45,8% против 16,8% против 24%. Таким образом, наиболее часто pCR диагностировался в группе комбинации химиотерапии и политаргетной терапии (p=0,0141). Серьезные побочные эффекты наиболее часто регистрировались в первой, второй и четвертой группах (у 10-17% пациенток), а наиболее редко – в третьей группе (у 4% пациенток).

Но вернемся к предикторам эффективности неоадьювантной терапии HER2-позитивного РМЖ. В ряде исследований было показано, что существуют несколько биомаркеров pCR, наиболее изученными среди которых являются рецепторы гормонов (HR), активация PI3K сигнального пути, экспрессия p95HER2. В ретроспективном исследовании Guarneri и соавт. (2006) pCR был зарегистрирован у 15% HR+/HER2+ пациенток после проведения антрациклин-таксан-содержащих схем без трастузумаба. В то время как в группе HR-/HER2+ больных этот показатель был практически в 2 раза выше и достигал 29% (p<0,001) [33]. Эта же тенденция сохранялась и при назначении трастузумаба (табл. 3).

По всей вероятности, перекрестное взаимодействие между сигнальными каскадами HR/HER2 может быть причиной неэффективности анти-HER2 терапии. Гиперэкспрессия HER2 ведет к активации сразу нескольких сигнальных путей, включая PI3K/Akt, который принимает участие в росте, дифференцировке и выживаемости клеток. Этот каскад находится под контролем белка PTEN (фосфатазный и тензиновый гомолог), который кодируется одноименным геном. PTEN является опухолевым супрессором, который останавливает клеточное деление и индуцирует апоптоз. Это предотвращает бесконтрольный рост клеток и развитие опухолевого процесса. По данным Jennen J.D. и соавт. (2012) из 109 пациенток с высоким уровнем PI3K-активности у 44% больных был выявлен только дефицит PTEN, у 48% – только мутация

Таблица 2
Показатели безсобытийной выживаемости (NOAH)

Выживаемость	HER2+			HER2- (n=99)
	ХТ+Т (n=117)	ХТ (n=118)	ОР; p	
5-летняя безсобытийная (%)	57,5	43,3	0,64; 0,016	60,5
5-летняя безсобытийная при pCR (%)	86,5	54,8	0,29; 0,008	85,9
5-летняя общая (%)	73,5	62,9	0,66; 0,055	76,4

Примечания: ХТ – химиотерапия, Т – трастузумаб, ОР – относительный риск.

гена PI3CA, и только у 8% пациенток имелись оба нарушения [36]. Потеря функции PTEN и мутации гена PI3CA встречаются у 20-40% больных РМЖ и ассоциируются с агрессивным течением заболевания и плохим клиническим ответом на терапию трастузумабом [37, 38, 39, 40]. В недавней работе Dave и соавт. (2011) было продемонстрировано, что после неoadъювантной терапии трастузумабом pCR регистрируется у 18% пациенток (4/22) с низкой экспрессией PTEN или мутацией гена PI3CA, в то вре-

мя как этот показатель у больных без соответствующих нарушений был выявлен в 66,7% (6/9) случаев [40]. Вместе с тем, в этой же работе было показано, что при назначении лапатиниба в неoadъювантном режиме наблюдается противоположный эффект: pCR регистрировался у 92,3% (12/13) пациенток с дефицитом PTEN против 41,2% у пациенток с нормальным уровнем сигнального белка. Наличие мутаций гена PI3CA не влияло на вероятность ответа на лапатиниб по данным этого исследования. Та-

Таблица 3
Показатели pCR в зависимости от гормонального статуса

Исследование	Неoadъювантный режим	pCR (%)	
		HR+	HR-
NeoSphere [32]	Доцетаксел + трастузумаб	20	36,8
	Доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб	26	63,2
	Трастузумаб + пертузумаб	5,9	27,3
	Доцетаксел + пертузумаб	17,4	30
Neo-ALTO [31]	Еженедельный паклитаксел + трастузумаб	22,7	36,5
	Еженедельный паклитаксел + лапатиниб	16,1	33,7
	Еженедельный паклитаксел + трастузумаб + лапатиниб	41,6	61,3
NSABP B-41 [34]	Химиотерапия + трастузумаб	46,7	65,5
	Химиотерапия + лапатиниб	48	60,6
	Химиотерапия + трастузумаб + лапатиниб	55,6	73
NOAH [35]	Химиотерапия + трастузумаб	18	48
	Химиотерапия	17	22

Примечание: pCR – полный патоморфологический ответ, HR – гормональные рецепторы.

Таблица 4
Клинические данные эффективности эверолимуса у пациенток с трастузумаб-рефрактерным, HER2-позитивным РМЖ

Автор/фаза	Характеристика пациентов (n)	Лечение	Эффективность	Наиболее частые побочные эффекты
Andre/фаза I [42]	TRAS-рефрактерный мРМЖ (33)	EVE+PAC+TRAS	ORR: 44%; CRR:74% mPFS: 34 нед.	Любой степени: нейтропения (64%) и стоматит (82%) Степень 3/4: нейтропения (52%)
Dalenc/ фаза II [43]	TRAS- и таксан-рефрактерный мРМЖ (55)	EVE+PAC+TRAS	ORR: 19%; CRR:40% mPFS: 26 нед.	Степень 3/4: нейтропения (27%)
Jerusalem/ фаза I и II [44]	TRAS-рефрактерный мРМЖ (31)	EVE+TRAS	ORR: 15%; CRR:34% mPFS: 41 нед.	Степень 3/4: нейтропения, лейкопения и лимфопения (по 2 случая каждого) и стоматит (n=1)
Morrow/ фаза I и II [45]	TRAS-рефрактерный мРМЖ (47)	EVE+TRAS	ORR: 15%; CRR:34% mPFS: 4,1 мес.	Степень ≥2: мукозиты (34%), слабость (32%) и лимфопения (26%) Степень 3/4: лимфопения (13%) и гипергликемия (11%)
Camprone/фаза I и II [46]	TRAS-рефрактерный мРМЖ с предварительным приемом лапатиниба (57) без приема лапатиниба (77)	EVE+TRAS+ PAC: n=84; EVE+TRAS+ VIN: n=50	ORR, LAP+: 21%; LAP-: 29% mPFS, LAP+:29 нед. LAP-: 36,1 нед.	Степень 3/4: одинакова в группах с и без лапатиниба

Примечания: CBR – частота клинического эффекта (полный ответ + частичный ответ + стабилизация), ORR – частота объективного ответа (полный ответ + частичный ответ), mPFS – медиана выживаемости без прогрессирования, EVE – эверолимус, LAP – лапатиниб, TRAS – трастузумаб, VIN – винорельбин.

ким образом, можно предположить, что низкая экспрессия PTEN может служить биомаркером резистентности к трастузумабу и, наоборот, чувствительности к лапатинибу. Но для того, чтобы быть точно уверенным в этом, потребуется проведение нескольких больших исследований III фазы.

В отношении роли p95HER2, как клинического предиктора резистентности к HER2 терапии, уже говорилось в этом обзоре. Что касается этого биомаркера, как предиктора pCR, все не так ясно. В частности, в одной из работ, представленной на ASCO в 2011 г., было показано, что pCR в группе p95-положительных опухолей регистрировался в 58,2% случаев против 32,6% – в группе p95-отрицательных опухолей [41]. И в данном случае для того, чтобы прояснить ситуацию, потребуется проведение серьезных клинических исследований.

Таким образом, наиболее перспективным направлением в преодолении резистентности к трастузумабу является именно использование ингибиторов PI3K/Akt/mTOR сигнального пути. Из числа активно исследуемых препаратов, прежде всего, хотелось бы выделить эверолимус – ингибитор mTOR. Результаты по его использованию в комбинации с трастузумабом у больных мРМЖ, которые прогрессировали и на химиотерапию, и на таргетную терапию, изложены в табл.4.

Кроме того, предпринимаются попытки прогнозирования pCR при проведении неoadъювантной терапии с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В упомянутом исследовании Neo-ALTO, 18-FDG ПЭТ/КТ была выполнена 86 пациенткам до начала лечения, а затем в течение 2 и 6 нед. в процессе антиHER2-терапии. В результате метаболический ответ регистрировался уже через 2 нед. от начала терапии и был еще более очевиден через 6 нед. Частота pCR ассоциировалась с более выраженным снижением стандартизированного уровня захвата (SUV) радионуклида. В среднем снижение SUV в группе pCR в сравнении с группой пациенток, у которых полный патоморфологический ответ зарегистрирован не был, было выявлено у 54,3% против 32,8% больных через 2 нед. ($p=0,02$) и у 71,6% против 60% – через 6 нед. ($p=0,02$).

Индивидуализация эндокринной терапии рака молочной железы

Приблизительно 3/4 всех инвазивных опухолей молочной железы являются эстроген-рецептор (ЭР)- и/или прогестерон-рецептор (ПР)-положительными, включая как минимум половину всех случаев рака у женщин в пременопаузе. Эндокринная терапия представляет собой основной вид лечения гормонозависимого РМЖ. Естественная история HR-положительного РМЖ отличается от таковой HR-негативного рака по времени до прогрессирования, локализации метастазов и, в целом, по агрессивности заболевания. В отличие от пациенток с ЭР-негативными опухолями у больных с ЭР-положительными сохраняется постоянный риск рецидива заболевания с течением времени. У пациенток, которые получали в адъ-

ювантном режиме тамоксифен в течение 5 лет, более чем половина всех рецидивов случается через 6-15 лет после постановки диагноза [47]. Несмотря на то, что тамоксифен и ингибиторы ароматазы (ИА) снижают риск прогрессирования заболевания в течение нескольких лет после того, как был прекращен их прием, поздние рецидивы и летальные исходы остаются главной клинической проблемой в группе HR-положительных больных. В случае мРМЖ, есть группа пациенток с HR-положительными опухолями, у которых наблюдается длительный клинический эффект на антиэстрогеновую терапию, хотя большинство больных погибает в течение первых трех лет. Несомненно, последовательное использование нескольких линий эндокринотерапии РМЖ, включая антиэстрогены (тамоксифен и фулвестрант), ингибиторы ароматазы (стероидные и нестероидные) и, реже, прогестины и андрогены, позволяет зачастую достаточно длительное время контролировать болезнь при минимуме побочных явлений, не переходя к более токсичной химиотерапии [22]. Таким образом, мы можем говорить о первичной и приобретенной резистентности к антиэстрогенной терапии. Существуют различные механизмы, которые включаются в случае блока ЭР-сигнального пути, позволяя тем самым опухолевым клеткам приспособиться и выжить. Среди них активация рецепторов эпидермального (EGFR/HER2) и инсулиноподобного (IGF-IR) факторов роста, митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), экстрацеллюлярной сигнал-регулирующей киназы (ERK) [48]. Но основным механизмом резистентности к эндокринной терапии на данный момент считается активация фосфатидилинозитол-3-киназы – мишень рапамицина млекопитающих (PI3K/Akt/mTOR) сигнального пути. mTOR – белок, который интегрирует различные сигнальные пути, в том числе пути эстрогенов, инсулина, факторов роста, функционирует, как сенсор уровня питательных веществ и энергии в клетке. А PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь является одним из основных в регуляции клеточного роста и пролиферации, контролируя эти процессы на промежуточном уровне между клеточной оболочкой и ядром. Один из субстратов комплекса mTOR (mTORC1) может активизировать киназу S6, которая фосфорилирует и активирует один из внутриклеточных доменов ЭР, отвечающий за независимую от лиганда активацию рецептора [49]. Таким образом, блокада mTOR пути является новым и перспективным методом лечения РМЖ.

Первым препаратом, который был использован в качестве ингибитора mTOR, явился эверолимус. Этот препарат оказался эффективным как в неoadъювантных режимах, так и в лечении распространенного РМЖ.

Baselga и соавт. провели рандомизированное исследование II фазы, в которое было включено 270 пациенток в постменопаузе с операбельным РМЖ [50]. Больные были рандомизированы в группу летрозол + эверолимус и в группу летрозол + плацебо. Лечение проводилось в неoadъювантном режиме в течение 4 мес. Биопсии выполнялись до начала и через 2 недели после окончания лечения. В итоге величина клинического эффекта оказа-

лась выше в группе эверолимуса: 68% против 59% ($p=0,062$). Антипролиферативная активность лечения оценивалась по динамике Ki67. В результате уровень этого биомаркера снизился в исследуемой группе на 57%, в то время как в группе плацебо только на 30%.

В 2010 г. были опубликованы результаты исследования II фазы (TAMRAD), в которое было включено 111 пациенток с HR-положительным, HER2-негативным мРМЖ, которым в качестве адъювантной терапии назначались ИА [51]. Пациентки были рандомизированы в группу только тамоксифена и в группу комбинации тамоксифена и эверолимуса. В результате частота клинического эффекта в группе тамоксифена составила 42%, а в группе комбинированной терапии – 61% ($p=0,045$). Клинический эффект был особенно выражен у пациенток со вторичной гормоно-резистентностью (44% в группе тамоксифена против 74% в группе тамоксифен/эверолимус). Интересно, что время до прогрессирования в случае первичной резистентности в группе тамоксифена составило 5,5 мес. и мало чем отличалось от времени в группе комбинированной терапии – 5,4 мес. Но у пациенток со вторичной резистентностью различия во времени до прогрессирования были разительные – 5,5 мес. против 14,8 мес. ($p=0,0087$). Таким образом, можно сделать вывод, что добавление ингибитора mTOR к эндокринотерапии РМЖ позволяет преодолеть приобретенную, а не первичную гормоно-резистентность.

Результаты этих исследований послужили основой для проведения рандомизированного, двойного слепого исследования III фазы (BOLERO-2) [52]. В данное исследование было включено 724 больных в постменопаузе, страдающих РЭ-положительным, HER2-негативным мРМЖ. Обязательным критерием включения была рефрактерность к ранее проведенному лечению летрозолом или анастрозолом, т.е. рецидив заболевания на фоне продолжающейся адъювантной терапии или в течение 12 мес. после ее окончания, либо прогрессирование на фоне продолжающейся адъювантной терапии по поводу мРМЖ или в течение 1 мес. после ее окончания. В ходе данного исследования пациентки были рандомизированы на две группы, в одной из которых был назначен экземестан + эверолимус ($n=485$), а в другой – экземестан + плацебо ($n=239$). Данное исследование достигло своей основной цели: медиана выживаемости без прогрессирования (по оценке независимых экспертов) в группе комбинированной терапии составила 6,9 мес. против 2,8 мес. в группе монотерапии экземестаном ($p<0,001$), а медиана выживаемости без прогрессирования – 10,6 мес. против 4,1 мес., соответственно ($p<0,001$). Еще более разительные отличия касались частоты объективного ответа – 9,5% и 0,4% в группах комбинированного лечения и монотерапии, соответственно ($p<0,001$). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 23% пациенток, получающих комбинированную терапию, и у 12%, получающих монотерапию экземестаном. Наиболее частыми нежелательными явлениями III-IV ст. в группе эверолимуса были стоматит (8%), анемия (6%), одышка (4%),

гипергликемия (4%), слабость (4%) и пневмонит (3%). В заключение авторы делают вывод, что добавление эверолимуса к эндокринной терапии приводит к улучшению клинических результатов, но эту пользу следует соотносить с побочными эффектами эверолимуса.

В 2013 г. были опубликованы результаты другого рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования (HORIZON) по использованию еще одного ингибитора mTOR – темсиролимуса совместно с летрозолом в качестве первой линии эндокринной терапии постменопаузальных пациенток с местно-распространенным или метастатическим РМЖ. В исследование было включено 1112 пациенток, которые ранее не получали ИА [53]. На основе представленных данных не было получено достоверных различий между группами по такому показателю, как медиана выживаемости без прогрессирования, за исключением пациенток ≤ 65 лет: 9,0 против 5,6 мес. в пользу комбинированной терапии ($p=0,009$).

Таким образом, можно еще раз констатировать, что из всех ингибиторов mTOR в лечении мРМЖ сегодня можно использовать только эверолимус и только у пациенток, которые спрессиоровали на ИА.

Индивидуализация химиотерапии рака молочной железы

Из всех методов лекарственной терапии РМЖ, наверное, наибольшие трудности индивидуализации следует отнести к химиотерапии. В настоящее время известно несколько маркеров чувствительности или резистентности к тем или иным цитостатикам. Например, гиперэкспрессия топоизомеразы IIb коррелирует с повышенной чувствительностью к антрациклиновым антибиотикам, а гиперэкспрессия vIII-тубулина ассоциируется с резистентностью к паклитакселу. Но сегодня хотелось бы обсудить нечто иное, а именно влияние на выбор схемы химиотерапии особенностей не злокачественной опухоли, а самой пациентки. Речь пойдет о BRCA1-ассоциированном РМЖ, который составляет только 5% всех случаев этой злокачественной опухоли. Характерные особенности BRCA1-ассоциированного РМЖ включают отсутствие HR, HER2, высокую злокачественность. Восемьдесят процентов случаев BRCA1-ассоциированного РМЖ относятся к базальноподобному подтипу, который встречается в большинстве случаев РМЖ с тройным негативным фенотипом. В результате научных исследований было обнаружено, что ген BRCA1 играет ключевую роль в репарации межцепочечных поперечных сшивок нитей ДНК [54]. При наличии у женщины одной наследственной мутации BRCA1 функция данного гена сохраняется за счет второго аллеля. Однако при РМЖ (помимо врожденной мутации) в опухолевой клетке происходит инактивация второго, функционально активного аллеля, что приводит к полному прекращению функционирования BRCA1 и повышению чувствительности клетки к повреждениям ДНК. Что из этого следует с точки зрения терапии?

С одной стороны, клетки с несостоятельным механизмом репарации двуниевых разрывов ДНК должны ста-

новиться особенно чувствительными к препаратам, вызывающим такие разрывы в молекуле ДНК, например, соединениям платины. В 2010 г. были опубликованы результаты проспективного исследования, в котором изучалась эффективность различных схем неoadъювантной терапии у 102 больных РМЖ с мутацией гена BRCA1 [55]. В результате средняя частота pCR составила 24% при использовании всех схем химиотерапии. Тем не менее, самая высокая частота pCR (83%) была зарегистрирована в группе пациенток, получающих в схеме химиотерапии цисплатин, в то время как при использовании других цитостатиков это показатель не превышал 9%-25%.

С другой стороны, в условиях дефицита BRCA1 большее значение могут приобрести другие механизмы репарации ДНК. Некоторые из них частично зависят от функции фермента поли(АДФ-рибоза)полимеразы типа I (PARP-I). Tutt и соавт. (2010) представили результаты многоцентрового исследования II фазы, в котором 54 пациентки мРМЖ с мутациями BRCA1 или BRCA2 в качестве монотерапии получали ингибитор PARP олапариб в дозах 400 мг или 100 мг дважды в день. Все пациентки были интенсивно предлечены и получили предварительно в среднем 3 различных режима химиотерапии. Частота общего ответа составила 41% и 22% при режимах 400 мг и 100 мг, соответственно. Препарат хорошо переносился, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, слабость и анемия [56].

Наличие взаимосвязи между геном BRCA1 и базальноподобным подтипом РМЖ вызвало у многих ученых предположение о том, что при спорадическом РМЖ нарушение функции гена BRCA1 может происходить не путем мутаций, а за счет иных механизмов. BRCA1 участвует в репарации повреждений ДНК в составе мультипротеинового комплекса, поэтому повреждение других белков, вовлеченных в этот механизм, возможно, может привести к нарушению ответа на повреждение ДНК. Таким образом, можно предположить, что для лечения спорадического трижды негативного РМЖ (тнРМЖ) могут быть эффективны методики, направленные на ген BRCA1. Клинические подтверждения данной гипотезе получены в рандомизированном исследовании

II фазы по применению химиотерапии, включающей гемцитабин и карбоплатин с ингибитором PARP или без него [57]. По результатам исследования, в группе пациенток тнРМЖ, получавшей ингибитор PARP, выживаемость без прогрессирования оказалась более чем вдвое выше. Если полученные результаты подтвердятся в исследовании III фазы, это позволит предположить, что воздействие непосредственно на репарацию ДНК будет эффективным методом лечения как BRCA1-ассоциированного, так и спорадического BRCA-подобного тнРМЖ. Но пока не подтвердилось предположение о высокой чувствительности тнРМЖ к препаратам платины. Garber и соавт. (2006) получили данные, опровергающие предположение о повышенной чувствительности спорадического базальноподобного РМЖ к препаратам платины: у 28 больных с тнРМЖ частота pCR в ответ на неoadъювантную химиотерапию цисплатином составила 21% (у 2 пациенток был BRCA1-ассоциированный рак, и у обеих зарегистрирован pCR) [58]. В настоящее время идет несколько проспективных исследований, в которых будет уточнена эффективность препаратов платины в лечении BRCA-подобного тнРМЖ. Кроме того, в рамках этих исследований большое внимание уделяется определению биомаркеров для прогнозирования чувствительности этого подтипа рака к препаратам платины.

Заканчивая обзор, в голову приходят два изречения.

Первое принадлежит древнегреческому философу: «Я знаю, что ничего не знаю». Чем больше мы погружаемся в молекулярно-генетические глубины, тем очевиднее мы понимаем, насколько совершенна и неуязвима опухолевая клетка, которая, несмотря на наши «героические усилия», успешно выполняет основные свои задачи – выжить и размножиться. Иногда создается впечатление, что злокачественная опухоль сродни механизму апоптоза для человека, но только не на клеточном уровне, а на видовом.

Второе изречение принадлежит русскому мыслителю: «Что делать?». Что делать для того, чтобы уже сегодня инновационные, а значит и дорогие препараты могли дойти до наших пациентов?

Литература

1. Slamon DJ, Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene // Science. – 1987. – Vol. 235. – P. 177-182.
2. Petrelli F., Borgonovo K., Cabbidu M. et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials // Anticancer Drugs. – 2010. – Vol.22. – P. 128-135.
3. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 1673-1684.
4. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 1659-1672.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 783-792.
6. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol 20. - № 3. – P. 719-726.
7. Montemurro F., Donadio M., Clavarezza M. et al. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy // Oncologist. – 2006. – Vol. 11. - №3. – P. 719-726.

8. *Mobd Sbarial MSN, Crown J, Hennessy B.T.* Overcoming resistance and restoring sensitivity to HER2-targeted therapies in breast cancer // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23. – P. 3007-3016.
9. *Garcia-Saenz JA, Martin P, Puente J. et al.* Trastuzumab associated with successive cytotoxic therapies beyond disease progression in metastatic breast cancer // *Clin. Breast Cancer*. – 2005. – Vol. 6. – P. 325-329.
10. *von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M. et al.* Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 199-206.
11. *Geyer C.E., Forster J, Lindquist D. et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer // *Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2733-2743.
12. *Saez R, Molina M.A., Rojo F. et al.* P95HER-2 predicts worse outcome in patients with HER-2-positive breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 1. – P. 424-431.
13. *Sperinde J., Jin X, Banerjee J. et al.* Quantitation of p95HER2 in paraffin sections by using a p95-specific antibody and correlation with outcome in a cohort of trastuzumab-treated breast cancer patients // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16. – P. 4226-4235.
14. *Wood E.R., Truesdale A.T., McDonald O.B. et al.* A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 6652-6659.
15. *Krop I, Beerman M, Modi S. et al.* A phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER-positive metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2698-2704.
16. *Burris HA, Rugo H.S., Vukelja S.J. et al.* Phase II study of antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) – positive breast cancer after prior HER2-directed therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – № 4. – P. 398-405.
17. *Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J. et al.* Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – № 9. – P. 1157-1163.
18. *Verna S, Miles D, Gianni L. et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – № 19. – P. 1783-1791.
19. *Blackwell K.L., Burstein H.J., Stornilo 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. – № 7. – P. 1124-1130.
20. *Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F. et al.* Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex // *Cancer Cell*. – 2004. – Vol. 5. – № 4. – P. 317-328.
21. *Hsieh A.C., Moasser M.M. et al.* Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3 // *Br. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 97. – № 97. – P. 453-457.
22. *Жукова Л.Г.* Наиболее значимые успехи в лечении рака молочной железы за 2011 год // *Практическая онкология*. – 2012. – Т. 13. – № 1. – С. 22-31
23. *Baselga J., Cortes J., Kim S-B. et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – № 2. – P. 109-119.
24. *Swain SM, Kim S-B, Cortes J. et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 461-471.
25. *von Minckwitz G, Baselga J, Bradbury I. et al.* Adjuvant pertuzumab and Herceptin in initial therapy of breast cancer: APHINITY (BIG 4-11/BO2516) // *San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec. 6-10, 2011 (abstr).*
26. *Hurley J, Dolini P, Reis I. et al.* Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1831-1838.
27. *Coudert B.P., Largillier R., Amould L. et al.* Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2678-26884.
28. *Burstein H.J., Harris L.N., German R. et al.* Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: pilot study // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 46-53.
29. *Peintinger F, Buzdar A.U., Kuerer H.M. et al.* // Hormone receptor status and pathological response of HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – № 12. – P. 2020-2025.
30. *Gianni L, Eimann W, Semiglazov V. et al.* // Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER-negative cohort // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 377-284.

31. *Baselga J, Bradbury I, Eidtman H. et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): a randomized, open-label, multicenter, phase 3 trial // *The Lancet Oncology*. – 2012 – Vol. 379. – P. 633-640.
32. *Gianni L, Pienkowski YH, Im YH. et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicenter, open-label, phase 2 trial // *The Lancet Oncology*. – 2012 – Vol. 13. – P. 25-32.
33. *Guarneri V, Frassoldali A, Bottini A. et al.* Final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab, or both in HER2-positive breast cancer (CHER-LOB trial) // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 460-469.
34. *Robidoux A, Tang G, Rastogi P. et al.* Evaluation of lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer: NSABP protocol B-41 // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.30 (Suppl.). – abstr. LBA506.
35. *Eiermann W, Baselga J, Semiglazov V. et al.* Hormone-receptor status and likelihood of predicting pathological complete response (pCR) in the NOAH trial of neoadjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2-positive locally advanced breast cancer (LABC) // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.6. – № 7. – P. 115.
36. *Jensen J.D., Knoop A, Laendkholm V. et al.* PI3CA mutations, PTEN, and pHER expression and impact on outcome in HER2-positive early-stage breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy and trastuzumab // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23. – P. 2034-2042.
37. *Berns K, Horlings H.M., Hennessy B.T. et al.* A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer // *Cancer Cell*. – 2007/ – Vol. 12. – №4. – P. 395-402.
38. *Razis E, Bobos M, Kotoula V. et al.* Evaluation of the association of PI3CA mutations and PTEN loss with efficacy of trastuzumab therapy in metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 128. – №2. – P. 447-456.
39. *Faratian D, Goltsov A, Lebedeva G. et al.* Systems biology reveals new strategies for personalizing cancer medicine and confirms the role of PTEN in resistance to trastuzumab // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – №16. – P. 6713-6720.
40. *Dave B, Migliaccio I, Gutierrez M.C. et al.* Loss of phosphatase and tensin homolog or phosphoinositol-3 kinase activation and response to trastuzumab or lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancers // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – №2. – P. 166-173.
41. *Loibl S, Bruer G, von Minckwitz et al.* Validation of p95 as a predictive marker for trastuzumab-based therapy in primary HER2-positive breast cancer: a translational investigation from the neoadjuvant GeparQuattro study, in ASCO Annual Meeting, 2011.
42. *Andre F, Campone M, O'Regan R. et al.* Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P. 5110-5115.
43. *Jerusalem G, Fasolo A, Massacesi C. et al.* Maintenance with everolimus (RAD001) and trastuzumab (T) after discontinuation of chemotherapy in heavily pre-treated HER-2+ metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): pooled data of extension cohorts of phase Ib/II studies // Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, June 4-8, 2010.
44. *Dalenc F, Campone M, Hupperets P. et al.* Everolimus in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients (pts) with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with prior resistance to trastuzumab and taxanes: a multicenter phase II clinical trial // Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, June 4-8, 2010.
45. *Campone M, Gianni L, Massacesi C. et al.* Trastuzumab (H) and everolimus (RAD001) containing regimens are safe and active when reintroduced in patients (pts) with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) pre-treated with lapatinib // *Eur. J. Cancer*. – 2010. – Vol. 8(3). – P. 186 (abstr.).
46. *Morrow P.K., Wulf G.M., Ensor J. et al.* Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progression trastuzumab-based therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – P. 3126-3132.
47. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).* Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 1687-1717.
48. *Arpino G, Weichmann L, Osborne C.K., Schiff R.* Crosstalk between the estrogen receptor and HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance // *Endocr. Rev.* – 2008. – Vol. 29. – P. 217-233.
49. *Yamnik R.L., Digilova A, Davids D.C. et al.* S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 6361-6369.
50. *Baselga J, Semiglazov V, van Dam P. et al.* Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2630-2637.
51. *Bachelot T, Bourgier C, Cropet C. et al.* TAMRAD: a GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone receptor-positive, HER2 negative metastatic breast cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI) // *Cancer Res.* – 2011. – Vol. 70. – S1-S6 (abstr.).

52. *Baselga J., Campone M., Piccart M. et al.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – №6. – P.520-529.
53. *Wolff A.C., Lazar A.A., Bondarenko I. et al.* Randomized Phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol.31. – P. 195-202.
54. *Asbworth A.* A synthetic lethal therapeutic approach Poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3785-3790.
55. *Byrski T., Gronwald J., Huzariki T. et al.* Pathological complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 375-379.
56. *Tutt A., Robson M., Garber J.E. et al.* Oral poly(ADP-Ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer. A proof-of-concept trial // *Lancet* – 2010. – Vol. 376. – P. 235-244.
57. *Osbaughnessy J.O., Osborne C., Pippin J. et al.* Efficacy of BSI-201, a PARP inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin in triple negative metastatic breast cancer: Results of a phase II study. Presented at the 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, May 31-June 2, 2009.
58. *Garber J., Richardson A., Harris L. et al.* Neoadjuvant cisplatin (CDD) in triple-negative breast cancer (BC). San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, December 14-17, 2006 (abstr. 3074).