

Российский  
Онкологический  
Научный Центр  
им. Н.Н. Блохина РАН

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Г. Жукова

*Для ряда злокачественных опухолей создание препаратов, направленно блокирующих выделенную ключевую мишень, позволило добиться кардинального увеличения выживаемости больных. К сожалению, следует признать, что для рака молочной железы (весьма гетерогенного по своему строению и молекулярно-генетическим характеристикам заболевания) успехи таргетной терапии оказались не столь значительными.*

## Введение

На сегодняшний день для лечения рака молочной железы (РМЖ) зарегистрировано и применяется более двух десятков «классических» цитостатиков. К сожалению, добиться значимого увеличения доли излеченных больных с ранними стадиями или увеличения выживаемости больных с распространенным процессом не удалось даже при попытках многократного увеличения дозы химиопрепаратов, использования ингибиторов известных механизмов резистентности к цитостатикам, или, наоборот, «протекторов» нормальных тканей. Абсолютная прибавка в выживаемости больных с диссеминированным РМЖ со времен внедрения в клиническую практику Тамоксифена и режима CMF (Циклофосфан, Метотрексат, 5-фторурацил) к концу XX века составляла не многим более 7 месяцев.

Основными проблемами химиотерапии являются ее направленность на повреждение генома и/или аппарата деления опухолевых клеток и эмпирический подбор препаратов. Опухолевые клетки, как известно, характеризуются нестабильностью генома, вследствие чего достаточно быстро приобретают резистентность к противоопухолевым препаратам, и применение «новых» цитостатиков со старым механизмом действия редко приводит к значительным успехам. Наличие же токсичности, за счет воздействия на общие с опухолью мишени в организме больного (клетки костного мозга, слизистые и т.д.) ограничивает использование многих цитостатиков в адекватных дозах, что ускоряет развитие резистентности.

При опухолях, имеющих порог резистентности, ниже, чем нормальные органы и ткани, удалось добиться значимых успехов (герминогенные опухоли, лимфома Ходжкина, острый лимфобластный лейкоз). Однако при РМЖ никакие попытки модификации «классической» химиотерапии не позволили добиться значимого увеличения терапевтического индекса, т.е. летального повреждения опухолевых клеток без развития смертельной токсичности для организма в целом.

Успехи в понимании ряда ключевых механизмов, регулирующих пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток, достигнутые к 90-м годам XX века, положили начало развитию принципиально нового направления в терапии злокачественных опухолей, получившего название таргетной терапии (от англ. target - цель, мишень). Несмотря на то, что до сих пор нет точных критериев «таргетности» препарата, подразумевается, что основным отличием от «классической» химиотерапии является воздействие на «мишени» в опухолевых клетках, которые отсутствуют или имеют малое значение для нормальных клеток организма. Потенциально, использование таргетных препаратов (в монотерапии либо в комбинации с «классической» химиотерапией) позволяет надеяться на значимые успехи в области лекарственного лечения РМЖ, т.к. данный подход кардинально отличается от принципов ранее применявшейся химиотерапии.

Большинство таргетных препаратов не обладает способностью убивать или выраженно повреждать опухолевые клетки (цитотоксическое воздействие), а лишь оказывают ингибирующее влияние на пролиферацию и/или стимулируют дифференцировку опухолевых клеток, за счет выключения механизмов, отвечающих за формирование злокачественного фенотипа (цитостатическое воздействие). В связи с этим, основным эффектом при их использовании является не излечение, а длительное сдерживание опухолевого роста или, в лучшем случае, уменьшение опухолевой массы. Это никоим образом не умаляет их потенциальной значимости, т.к. перевод злокачественной опухоли в состояние хронического заболева-

ния, текущего годами, является не менее привлекательной целью, чем достижение полного излечения. При таком действии, разумеется, крайне желательной является возможность длительного использования препаратов (отсутствие кумулятивной токсичности) и медленное формирование резистентности к ним (отсутствие альтернативных заблокированному путей стимуляции опухолевого роста, механизмов ускорения инактивации или элиминации препарата).

### Мишени для таргетной терапии рака молочной железы

РМЖ является гетерогенным заболеванием. В зависимости от профиля генной экспрессии выделяют несколько его молекулярных подтипов: люминальные типы А, В и С, подтип с гиперэкспрессией HER-2 и базалоидный [1]. Установлено, что рост и выживаемость опухолевых клеток РМЖ поддерживается за счет воздействия различных ростовых факторов, активирующих рецептор-опосредованные сигнальные пути (рис. 1). Учитывая, что в зависимости от молекулярного подтипа ключевые механизмы активации, пролиферации и выживаемости опухолевой клетки могут различаться, отличаются и подходы к использованию тех или иных таргетных препаратов.

Таргетные препараты, уже одобренные для терапии РМЖ или изучаемые в клинических исследованиях, можно разделить на три большие группы:

1. Препараты, направленные на конкретные мишени, характерные для определенного подтипа РМЖ; напри-

мер, антиэстрогены и анти-HER-2 препараты (как уже зарегистрированные, так и исследующиеся).

2. Препараты, отвечающие за подавление микроокружения опухоли, обеспечивающего ее жизнедеятельность; например, антиангиогенные.

3. Ингибиторы сигнальных путей потенциально активные вне зависимости от молекулярного подтипа РМЖ; большинство из них находятся в стадии клинических исследований.

### Антиэстрогены

Эндокринотерапия РМЖ (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы и т.д.) начала с успехом использоваться в клинической практике задолго до появления самого понятия таргетной терапии. Однако по принципам назначения и эффективности она является гораздо более «таргетной», чем многие современные препараты. В связи с относительно небольшой стоимостью, малой токсичностью и высокой эффективностью показания к ее применению в последнее время даже несколько расширились. Так, например, согласно последним рекомендациям ASCO и ESMO, эндокринотерапия должна использоваться у всех больных, опухоли которых имеют практически любую определяемую (т.е. >1% клеток) экспрессию РЭ.

Также необходимо отметить, что согласно рекомендациям NCCN, эндокринотерапия является универсальной первой линией лечения распространенного РМЖ (без признаков висцерального криза) вне зависимости от экспрессии HER-2. Это значимо отличается от принятой в России практики - начало химиотерапии в комби-

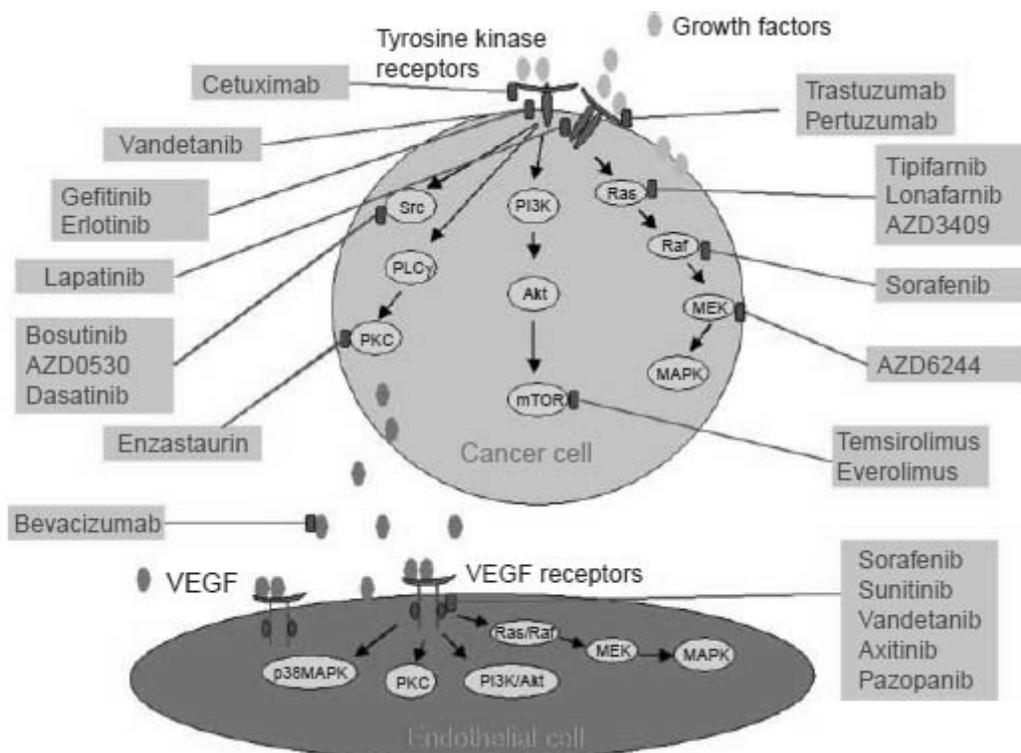


Рис.1. Рецептор-опосредованная активация сигнальных путей и возможности их блокады таргетными препаратами, зарегистрированными и/или изучаемыми при РМЖ.

нации с Герцептином всем больным с РЭ+/HER-2+ опухолями. Несмотря на то, что при РЭ+/HER-2+ опухолях ответ на эндокринотерапию наблюдается реже, частота объективного ответа достигает 7-15%, а контроля над болезнью удается достигнуть у 27-29% [2, 3]. Использование в качестве первой линии лечения эндокринотерапии позволяет больным, ответившим на лечение, значительно отсрочить назначение более токсичной химиотерапии и сохраняет им качество жизни без уменьшения ее продолжительности. Учитывая, что шанс фульминантного развития болезни при отсутствии ответа на эндокринотерапию крайне невелик, и подавляющее большинство таких больных в дальнейшем могут с успехом получать лечение химиотерапией с Трастузумабом, эти пациенты также не проигрывают от применения подобной тактики.

На основании результатов двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований TAnDEM и EGF30008 в настоящее время для пациентов с HER-2+/РЭ+ опухолями появилась новая лечебная опция, предусматривающая комбинацию двух таргетных подходов: эндокринотерапия + анти-HER-2 терапия. Результаты исследований представлены в таблицах 1 и 2.

Опубликованные недавно результаты ретроспективного анализа применения комбинации Фульвестрант + Трастузумаб у 102 больных РЭ+/HER-2+ РМЖ, позволяют использовать данную комбинацию не только в качестве первой линии, но и у сильно предпоченных больных [1]. Так, по данным этого анализа, применение Фульвестранта в дозе 250 мг в/м каждые 4 недели + Трастузумаб в/в каждые 3 недели позволяет добиться контроля над болезнью в 1-12 линиях лечения в 25-50% случаев.

## Анти-HER-2 препараты

Качественные (мутации) или количественные (гиперэкспрессия, амплификация) изменения рецепторов семейства рецепторов эпидермального фактора роста

(EGF) и/или кодирующих их генов, играют ключевую роль в прогрессии ряда злокачественных опухолей эпителиальной природы. По результатам проведенных доклинических исследований, было показано, что прогрессия РМЖ также является зависимой от данного пути стимуляции опухолевого роста.

На сегодняшний день выделено 4 типа представителей семейства рецепторов EGF: EGFR, HER-2 (erbB2), erbB3 и erbB4, экспрессирующихся на подавляющем большинстве нормальных и опухолевых эпителиальных клеток. Все рецепторы семейства EGF имеют общую структурную организацию: внеклеточный (экстрацеллюлярный) домен, отвечающий за связь с лигандом и взаимодействие с другими рецепторами данного семейства; трансмембранный домен, отвечающий за промежуточную передачу сигнала; внутриклеточный тирозинкиназный домен, запускающий каскад реакций, необходимый для конечной реализации действия рецептора. EGFR, ErbB3 и ErbB4 имеют установленные лиганды, воздействие которых приводит к димеризации рецепторов, необходимой для «запуска» тирозин-киназной эффекторной части. HER-2 собственного лиганда не имеет и его функцией является «партнерство» при гетеродимеризации с другими рецепторами семейства. Димеризация рецепторов приводит к фосфорилированию внутриклеточной тирозин-киназной части, которая, в свою очередь, активирует сигнальные пути, приводящие к важным для опухолевой прогрессии событиям: стимуляции клеточного роста, пролиферации, миграции и торможению апоптоза.

Гиперэкспрессия и/или амплификация HER-2 является одной из наиболее неблагоприятных молекулярно-биологических характеристик РМЖ. Наблюдаясь в 20-30% случаев инвазивного РМЖ, она определяет значительное ухудшение безрецидивной и общей выживаемости больных, а также худшую эффективность стандартных методов терапии.

Таблица 1.  
Результаты исследования TAnDEM

Показатель	Анастрозол + плацебо n=104	Анастрозол + Трастузумаб n=103
Общий эффект (ПР + ЧР), %	6,8	20,3
Контроль над болезнью (ПР + ЧР + СТ <sub>≥</sub> 6мес), %	27,9	42,7
Медиана времени до прогрессирования, мес	2,4	4,8
Медиана общей выживаемости, мес	23,9	28,5

Таблица 2.  
Результаты исследования EGF30008

Показатель	Летрозол + плацебо n=108	Летрозол + Лапатиниб n=111
Общий эффект (ПР + ЧР), %	15	28
Контроль над болезнью (ПР + ЧР + СТ <sub>≥</sub> 6мес), %	29	48
Медиана времени до прогрессирования, мес	3	8,2
Медиана общей выживаемости, мес	32,3	33,3

Как ни странно, именно воздействие на экстрацеллюлярный домен HER-2, не имеющий активатора-лиганда, оказалось наиболее успешным видом таргетной терапии при РМЖ. Использование трастузумаба (моноклональных антител к экстрацеллюлярному домену HER-2) позволило впервые за последние 30-40 лет существенно увеличить общую выживаемость больных метастатическим РМЖ. При использовании в адьювантном режиме у больных ранними формами HER-2-позитивного РМЖ трастузумаб позволил практически вдвое снизить относительный риск развития рецидива болезни. С появлением Трастузумаба впервые в онкологической практике удалось изменить вектор прогностической значимости опухолевого маркера – больные с HER-2-позитивными опухолями, ранее считавшимися наиболее неблагоприятными, в настоящее время имеют наилучший прогноз [2-5].

Предклинические исследования показали, что трастузумаб обладает в большей степени цитостатическим, чем цитотоксическим действием. Его отмена приводит к возобновлению опухолевого роста [6]. Механизм противоопухолевого воздействия трастузумаба до настоящего времени ясен не до конца, а, точнее, практически не ясен. Попытки объяснить эффект трастузумаба усилением интернализации и деградации HER-2 не нашли подтверждения во многих исследованиях, показавших, что уровень рецепторов остается неизменным на фоне терапии трастузумабом (в т.ч. и успешной) [7, 8]. Данные предклинических исследований *in vivo* позволяют предположить, что трастузумаб может индуцировать гибель опухолевых клеток за счет стимуляции антитело-зависимой клеточной цитотоксичности [9], однако в таком случае непонятно, почему универсальный иммунный механизм не позволяет реализоваться противоопухолевому потенциалу трастузумаба при других опухолях, гиперэкспрессирующих HER-2. Не было показано и способности трастузумаба препятствовать участию HER-2 в образовании функционально активных гетеродимеров. Более или менее доказанным является

лишь то, что реализация воздействия трастузумаба происходит все же через экстрацеллюлярный домен HER-2. Было показано, что ErbB-2, расположенный на опухолевых клетках, может иметь расщепленную форму, лишённую внеклеточного домена (p95ErbB2), что обуславливает резистентность к трастузумабу как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. В то же время, данная форма рецептора обладает функционально активной тирозин-киназой [10].

Первоначально трастузумаб был использован для лечения больных метастатическим РМЖ. У больных с гиперэкспрессией HER-2, ранее получавших химиотерапию, эффективность трастузумаба в монотерапии составила 15%, у ранее нелеченных больных - 35% [5]. Добавление трастузумаба к цитотоксической химиотерапии привело к улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов (см. табл.3) [11, 12].

Впечатляющие результаты этих исследований позволили уже в 1998 г. в США, а в 2000 г. и в Европе зарегистрировать комбинацию трастузумаба с паклитакселом или доцетакселом в качестве стандарта первой линии терапии больных распространенным HER-2+ РМЖ.

Одновременно было показано, что комбинации трастузумаба с антрациклинами (в особенности с доксорубицином), несмотря на высокую эффективность, могут приводить к серьезным кардиальным осложнениям: частота развития сердечной недостаточности 3-4 степени по NYHA составляет около 20%. В связи с этим не рекомендуется совместное применение трастузумаба и доксорубицина. Тем не менее, принимая во внимание высокую эффективность комбинации трастузумаба и антрациклинов, ведутся исследования по созданию режимов с введением в комбинацию рациональных доз эпирубицина и липосомальных форм доксорубицина.

Высокая эффективность комбинации трастузумаба с другими цитостатиками была продемонстрирована во многих нерандомизированных исследованиях (см. табл. 4).

Таблица 3  
Эффективность трастузумаба в качестве первой линии терапии у больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER-2

Вид терапии	Число больных	Частота объективных эффектов	Медиана времени до прогрессирования	Медиана общей продолжительности жизни
Трастузумаб	111	35%	3,8 мес.	24,4 мес.
Паклитаксел	68	17%	3,0 мес.	17,9 мес.
Паклитаксел + трастузумаб	77	49%	7,1 мес.	24,9 мес.
Доцетаксел	94	34%	5,7 мес.	22,7 мес.
Доцетаксел + трастузумаб	92	61%	11,7 мес.	31,2 мес.

Таблица 4.  
Эффективность комбинации трастузумаба с различными цитостатиками

Вид и линия лечения	Число больных	Частота объективных ответов, %	Медиана времени до прогрессирования, мес
Винорельбин, I	54	68	5,6
Винорельбин, I	69	63	9,9
Винорельбин, I	40	78	18
Капецитабин, I	43	63	не достигнута
Гемцитабин, III	64	38	5,8

Несмотря на колоссальный опыт, накопленный за годы применения трастузумаба, по-прежнему остаются нерешенные вопросы. В частности, это вопрос о преимуществах использования в комбинации с трастузумабом 2-х цитостатиков. Результаты проведенных исследований в данной области весьма противоречивы. В связи с этим в настоящее время оптимальный режим комбинации трастузумаба с цитостатиками чаще подбирается индивидуально для каждого конкретного больного с учетом имеющихся сопутствующих заболеваний, необходимости быстрого достижения противоопухолевого эффекта, удобства применения того или иного цитостатика, возможностей клиники и предпочтений пациента.

Одними из самых проблематичных, на наш взгляд, являются вопросы о длительности применения трастузумаба после достижения объективного ответа и продолжении его использования в случае прогрессирования болезни.

Большинство исследователей склоняются к мнению, что при условии адекватного кардиологического мониторинга пациентам, у которых на фоне цитостатического лечения в комбинации с трастузумабом удалось достичь адекватного контроля над болезнью, следует продолжать терапию трастузумабом в монорежиме. Собственные наблюдения свидетельствуют о возможности сохранения достигнутого контроля над болезнью в течение нескольких лет. Однако следует признать, что однозначных доказательств преимущества такого подхода (по сравнению с прекращением лечения трастузумабом после достижения ремиссии) в настоящее время не существует.

Если вопрос о длительности применения трастузумаба в основном является техническим (возможности обеспечения больных препаратом на столь длительные сроки), то вопрос о тактике лечения при прогрессировании болезни на фоне терапии трастузумабом в настоящее время находится в фазе активных клинических исследований. В 2006 г. Jackisch с соавторами опубликовал результаты метаанализа, включившего 85 сообщений о продолжении или прекращении терапии трастузумабом в случае прогрессирования болезни на фоне его применения. В этой работе был наглядно продемонстрирован выигрыш в общей выживаемости у больных, которым

терапия трастузумабом была продолжена: 13,4 мес при прекращении использования трастузумаба против 20,1 мес при его продолжении [13].

Аналогичные результаты были продемонстрированы и в рандомизированном исследовании GBG-26: при медиане наблюдения 15,6 месяцев медиана времени до прогрессирования у больных, которым терапия трастузумабом была прекращена (они получали монотерапию капецитабином), составила 5,6 месяцев против 8,2 месяцев у больных, получающих трастузумаб + капецитабин [14]. Значимые различия наметились и в отношении общей выживаемости, однако в связи с регистрацией для лечения подобных больных комбинации лапатиниб + капецитабин, данное исследование было закрыто.

В собственной клинической практике мы пока чаще используем продолженное применение трастузумаба со сменой режима химиотерапии, т.к. пока не будет проведено прямого сравнения двух выше изложенных вариантов ведения данной группы больных, этот вопрос остается не решенным.

### Адьювантное применение трастузумаба

Наибольший выигрыш от назначения трастузумаба был получен при добавлении его к адьювантной химиотерапии при ранних стадиях РМЖ с гиперэкспрессией HER-2. Уже при первом промежуточном анализе результатов проводимых рандомизированных исследований, включивших около 13000 пациенток, стало очевидным, что добавление трастузумаба к адьювантной терапии позволяет значимо увеличить безрецидивную и общую выживаемость. В 2006 году трастузумаб был одобрен FDA к применению в адьювантном режиме, а продолжающиеся по настоящее время исследования должны помочь нам ответить на такие вопросы, как оптимальный режим, длительность и безопасность адьювантного применения трастузумаба.

После получения данных о 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов, включенных в первые адьювантные исследования, стало очевидным, что наилучшие результаты достигаются при совместном (конкурентном) назначении трастузумаба с адьювантной таксан-содержащей химиотерапией (см. табл.5).

Таблица 5.

Исследования BCIRG 006 и N9831, 5-летняя безрецидивная выживаемость

Режимы	5-летняя выживаемость без прогрессирования, %	Статистическая достоверность, p
BCIRG 006		
AC -> TH	84	<0,001 (AC -> TH vs. AC -> T) 0,0002 (AC -> T vs. TCH)
AC -> T	75	
TCH	80	
N9831		
AC -> T	72	0,0005 (AC->T vs. AC->T->H) 0,019 (AC->T->H vs. AC->TH->H)
AC -> T -> H	80	
AC -> TH -> H	84	

Примечание: А – доксорубин С – циклофосфамид Т – паклитаксел Н - трастузумаб  
TCH – доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб

Таблица 6.

Исследование NOAH. Результаты 3-летнего наблюдения

Результаты	Химиотерапия + трастузумаб	Химиотерапия
Общий эффект (ПР + ЧР), %	89	77
Полная морфологическая ремиссия, %	43	23
3-летняя бессобытийная выживаемость, %	71	56
3-летняя общая выживаемость, %	87	79

Таким образом, использование трастузумаба одновременно с адьювантной таксан-содержащей химиотерапией позволяет снизить относительный риск прогрессирования на 25% по сравнению с последовательным назначением, правда за счет некоторого увеличения кардинальной токсичности.

При определении объема адьювантной терапии у больных ранними стадиями HER-2+ РМЖ очень важно помнить, что адьювантная терапия трастузумабом значительно увеличивает шансы этих больных на выздоровление.

В настоящее время ведутся исследования по определению оптимального срока адьювантного использования трастузумаба: 9 недель (как в исследовании FINHER) против 6 месяцев и против 1 года.

### Неoadьювантное применение трастузумаба

Известно, что достижение полной морфологической ремиссии в результате неoadьювантной химиотерапии является сурrogатным маркером выживаемости. Уже давно в неoadьювантной терапии стали использоваться наиболее эффективные режимы, тем не менее, частота достижения полной морфологической ремиссии не превышала 23-34%. Частота достижения полной морфологической ремиссии у больных с HER-2+ РМЖ составляла 10-15%. Введение в неoadьювантные режимы анти-HER препаратов позволило кардинально изменить эту ситуацию и добиться увеличения частоты достижения полного лечебного патоморфоза до 43%-54% [15, 16]. К настоящему моменту мы располагаем результатами только одного завершившегося рандомизированного исследования III фазы в данной области, однако оно наглядно демонстрирует значимость добавления трастузумаба в неoadьювантный режим не только в отношении частоты достижения полного лечебного патоморфоза, но и увеличения выживаемости больных с HER-2+ местно-распространенным РМЖ [17] (см. табл. 6).

### Лапатиниб

К сожалению, у ряда пациентов, получающих трастузумаб, отмечается первичная или приобретенная резистентность опухоли к проводимой анти-HER-терапии. Под первичной резистентностью принято понимать изначальное отсутствие эффекта, а приобретенная резистентность развивается уже либо в процессе терапии, либо после ее завершения. Считается, что основными механизмами развития резистентности к трастузумабу являются: 1) включение альтернативных путей передачи сигнала либо 2) изначальное или произошедшее уже в про-

цессе лечения структурное изменение внеклеточного домена рецептора HER-2 (например, p95ErbB2, внеклеточный домен которого оказался «невидимым» для терапевтических моноклональных антител, но при этом остается функционально активным рецептором) [18-20].

Создание лапатиниба – малой молекулы, ингибирующей тирозин-киназы сразу двух видов рецепторов EGF (EGFR и HER-2) было определено следующими теоретическими предпосылками: по вполне понятным причинам (блокада нескольких альтернативных путей стимуляции опухолевой клетки), использование препаратов, направленных сразу на несколько мишеней, предпочтительней, т.к. потенциально позволяет избежать или отсрочить появление резистентности; в то же время, для реализации блокирующего эффекта малых молекул (воздействие на внутриклеточную часть рецептора) является неприципиальной полная структурная сохранность внеклеточного домена рецептора, что может определять возможность преодоления резистентности к трастузумабу.

В доклинических исследованиях противоопухолевая эффективность лапатиниба была продемонстрирована как на трастузумаб-чувствительных, так и трастузумаб-резистентных клеточных линиях.

В XII.2006 г. Ch. E. Geyer с соавторами представил результаты первого промежуточного анализа исследования EGF100151 (n=324) по сравнению эффективности комбинации лапатиниба с капецитабином против монотерапии капецитабином у больных с HER-2+ РМЖ, имеющих прогрессирование во время или после трастузумаб-содержащей терапии [21].

Полученные при первом промежуточном анализе различия в отношении времени до прогрессирования (8,4 мес против 4,4 мес соответственно,  $p < 0,0001$ ) послужили основанием для регистрации комбинации лапатиниба и капецитабина FDA, а все больные, рандомизированные в группу монотерапии капецитабином и не имевшие прогрессирования на этот момент, были переведены на комбинированную терапию.

При последующем анализе результатов терапии уже 399 пациенток (дополнительно в анализ были включены результаты лечения еще 75 пациенток) [22] различия между группами сохранили свою статистическую достоверность: 6,2 мес против 4,3 мес, соответственно; HR – 0,57 ( $p < 0,001$ ), см. таблицу 7.

Как уже говорилось выше, с 2010 г в России зарегистрирована еще одна комбинация лапатиниба – с летрозолом для лечения больных с HER-2+/PЭ+ РМЖ. Обладая хорошей переносимостью и возможностью приема обоих препаратов внутрь, данная комбинация позволяет проводить лечение амбулаторно без нарушения качества

Таблица 7.

Результаты лечения (эффективность и выживаемость) у всех, включенных в исследование больных (анализ 399 больных)

Цели исследования	Группа терапии		p
	Лапатиниб + капецитабин (n=198)	Капецитабин монотерапия (n=201)	
Медиана времени до прогрессирования, мес	6,2	4,3	<0,001
Медиана общей выживаемости, мес	15,6	15,3	0,177
Объективный эффект, %	23,7%	13,9%	0,017
Адекватный контроль над болезнью, %	29,3%	17,4%	0,008
Медиана продолжительности ремиссии, мес	7,4	7,0	

жизни больных. Являясь по своей сути комбинацией двух таргетных препаратов, эта схема может рассматриваться как вариант оптимального лечения для четко выделенной популяции больных.

В настоящее время продолжают два рандомизированных исследования по изучению значимости лапатиниба и в неоадьювантном режиме – NeoALTTO и SHERLOB.

### Новые анти-HER препараты

Стратегия блокады HER-2 оказалась настолько успешна, что в настоящее время именно это направление является наиболее активно исследуемым при РМЖ.

Идея двойной блокады HER-2 рецептора (экстрацеллюлярного домена и тирозин-киназного домена) нашла свое отражение в весьма впечатляющих результатах комбинации трастузумаба и лапатиниба. В декабре 2009 г. на конференции в Сан Антонио Dr. Kimberly Blackwell доложил первые результаты исследования III фазы EGF104900 по сравнению эффективности комбинации трастузумаб + лапатиниб с монотерапией лапатинибом у сильно предлеченных больных HER-2+ РМЖ. Следует отметить, что до включения в исследование более трети больных получили по 6 линий химиотерапии, и в среднем 3 из них содержали трастузумаб. Тем более впечатляющими оказались результаты анализа общей выживаемости этих больных. Так, было отмечено увеличение 1-летней общей выживаемости с 41% в группе монотерапии лапатинибом до 56% у больных, получивших комбинацию трастузумаба и лапатиниба. Медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии составила 14 мес по сравнению с 9,5 мес у больных, получивших монотерапию лапатинибом. Также следует отметить, что использование комбинации двух анти-HER препаратов не привело к увеличению частоты развития серьезной кардиальной токсичности.

Другим перспективным направлением анти-HER терапии является применение пертузумаба – моноклонального антитела, нарушающего димеризацию HER-рецепторов. Препятствуя образованию HER-2 содержащих димеров, пертузумаб угнетает многочисленные пути передачи сигнала, опосредованные HER рецепторами (особенно HER2/HER3).

В ряде пилотных исследований II фазы было показано, что пертузумаб может быть эффективен после неудачи терапии трастузумабом [23], однако наилучшие результаты были получены при комбинации этих двух моно-

клональных антител [24]. Из 66 включенных в исследование больных контроля над болезнью (ПР + ЧР + СТ  $\geq$  6 мес) удалось добиться в 50% случаев, причем длительной стабилизации – у 17 больных. Медиана времени до прогрессирования составила 5,5 месяцев. Комбинация хорошо переносилась, не было отмечено случаев прекращения лечения из-за развития кардиальной токсичности. Полученные результаты послужили основой для иницирования рандомизированного исследования III фазы по изучению эффективности комбинации пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела в I линии лечения диссеминированного HER-2+ РМЖ (исследование CLEOPATRA, набор больных завершен в мае 2010 года).

Очень многообещающим является и появление препарата T-DM1, представляющего собой конъюгат трастузумаба с производным мейтензина, обладающим способностью стабилизировать микротрубочки (DM1). Совмещая противоопухолевый эффект анти-HER-2 воздействия и адресную доставку токсина (DM1) к опухолевой клетке (в отличие от трастузумаба), T-DM1 может быть использован в монотерапии, что позволяет избежать системных побочных эффектов цитостатиков. В исследовании Dr. Krop применение T-DM1 у 110 больных с HER-2+ РМЖ, получивших всевозможные варианты терапии, включающей несколько линий трастузумаб-содержащих режимов и лапатиниб, позволило добиться объективного ответа в 33% случаев, а контроля над болезнью – в 45%. Самым примечательным оказалось достижение медианы времени до прогрессирования в 7,3 месяца [25]. В настоящее время ведется исследование III фазы по сравнению эффективности T-DM1 и комбинации лапатиниб + капецитабин у больных, прогрессирующих на фоне трастузумаб-содержащей терапии (исследование EMILIA), а также исследование II фазы по изучению эффективности и переносимости комбинации T-DM1 с пертузумабом. Планируется изучение T-DM1 в неоадьювантном и адьювантном режимах терапии HER-2+ РМЖ.

Принимая во внимание, что в механизмы опухолевой прогрессии РМЖ вовлечены и другие (кроме HER-2) рецепторы семейства EGF, в настоящее время ведется изучение эффективности необратимого пан-HER тирозинкиназного ингибитора – нератиниба. В отличие от ряда других мультитаргетных тирозин-киназных ингибиторов нератиниб продемонстрировал свою эффективность в монотерапии как у больных, ранее не получивших трастузумаб, так и при прогрессировании на фоне терапии трастузумабом [26] (см. табл. 8).

Таблица 8.

## Эффективность нератиниба в двух исследуемых подгруппах

Результаты лечения	После терапии трастузумабом n=63	Трастузумаб ранее не использовался n=64
Общий эффект (ПР + ЧР), %	24	56
Контроль над болезнью (ПР + ЧР + СТ $\geq$ 6 мес), %	33	69
16-недельная выживаемость без прогрессирования, %	59	78
Среднее время до прогрессирования, нед	22,3	39,6
Среднее время длительности эффекта, нед	39,3	59,4

Единственным видом токсичности, потребовавшим редукции дозы препарата у 29% больных, оказалась диарея. Других значимых нежелательных явлений, в т.ч. и кардиальной токсичности, отмечено не было. Препарат продолжает изучаться в ряде других исследований, целью которых является определить место нератиниба в терапии HER-2+ РМЖ, оптимальные режимы применения – в комбинации с другими анти-HER препаратами и различными цитостатиками.

Продолжаются исследования по изучению эффективности при HER-2+ РМЖ m-TOR ингибиторов (темсиролимуса и эверолимуса).

### Антиангиогенная терапия рака молочной железы

Один из подходов в лечении РМЖ предусматривает воздействие не на опухолевые клетки, а на процесс новообразования сосудов в опухоли - ангиогенез. До настоящего времени для лечения РМЖ зарегистрирован лишь один препарат с подобным механизмом действия – бевацизумаб. Бевацизумаб является рекомбинантным моноклональным антителом, прямым ингибитором активности VEGF (сосудистого эндотелиального ростового фактора), препятствующим связыванию VEGF с рецепторами VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (Flk-1/KDR).

В регистрационном исследовании E2100 были получены весьма обнадеживающие результаты, показавшие способность бевацизумаба в комбинации с паклитаксолом значимо (с 5,8 мес до 11,4 месяцев) увеличивать выживаемость без прогрессирования больных, получающих первую линию лечения распространенного РМЖ. Однако ни в этом исследовании, ни в двух последующих (AVADO и RIBBON-1) не было показано влияния препарата на общую выживаемость. В связи с этим, несмотря на подтвержденный противоопухолевый эффект бевацизумаба при РМЖ, все более остро встает вопрос о поиске маркеров, способных выявить целевую популяцию для применения препарата, в которой его эффект может быть реализован более значимо.

Ведутся исследования по изучению места препарата в лечении HER-2+ РМЖ (исследования AVEREL, HAX) в комбинации с трастузумабом. В пилотном исследовании Forero-Torres с соавторами комбинация бевацизумаба с летрозолом позволила достичь непосредственного эффекта у 74% больных с операбельным РЭ+ РМЖ [27].

Среди исследуемых мультикиназных ингибиторов, обладающих антиангиогенной активностью, только сорафениб продемонстрировал эффективность при РМЖ.

Применение сорафениба в монотерапии для лечения метастатического РМЖ оказалось неудачным [28], однако в комбинации с капецитабином удалось добиться весьма приемлемых результатов: медиана времени до прогрессирования у 115 больных, получавших комбинацию сорафениба с капецитабином, составила 6,4 месяца по сравнению с 4,1 месяца у 114 больных группы монотерапии капецитабином. В связи с малым сроком наблюдения судить о влиянии комбинации на общую выживаемость в настоящее время не представляется возможным.

Большие надежды, особенно для больных с тройным негативным фенотипом, возлагались на другой мультикиназный ингибитор – сунитиниб. К сожалению, ни в монотерапии, ни в комбинации с капецитабином или доцетаксолом не было показано преимуществ сунитиниба по сравнению с контрольной группой.

В фазе клинических исследований находится еще ряд препаратов из группы мультикиназных ингибиторов: вандетаниб, пазопаниб и акситиниб.

### Препараты различных групп, исследуемые вне зависимости от молекулярного подтипа опухоли

Если для HER+ и РЭ+ подтипов РМЖ использование таргетных препаратов позволило существенно улучшить результаты лечения, то при базалоидном раке пока не удается выделить мишени, блокада которых приведет к подобным результатам.

Особенно удручающе выглядит ситуация при т.н. РМЖ с тройным негативным фенотипом. До настоящего времени не удалось выделить какие-либо мишени, характерные для этого молекулярного подтипа РМЖ, блокада которых позволила бы улучшить результаты лечения.

Так, несмотря на высокую частоту экспрессии EGFR на клетках РМЖ с тройным негативным фенотипом, ни один из имеющихся в арсенале антиEGFR препаратов (цетуксимаб, эрлотиниб, gefитиниб), не показал своей эффективности ни в монотерапии, ни в комбинации с другими препаратами. Надежды в отношении улучшения результатов лечения этой подгруппы больных возлагают на ингибиторы mTOR (темсиролимус и эверолимус), ингибиторы HS P90 (танеспимицин) и мультитаргетные ингибиторы тирозин-киназ Src и Abl-протеинов (дасатиниб).

Одной из причин, обуславливающих резистентность опухолевых клеток к химиотерапии, является их способность восстанавливать (репарировать) вызванные химиопрепаратами повреждения ДНК. На подавлении способ-

ности к репарации повреждений основан механизм нового класса противоопухолевых препаратов – PARP-ингибиторов. Тормозя активность PARP (фермента, отвечающего за репарацию одноцепочечных разрывов ДНК), в доклинических исследованиях они значимо усиливали цитотоксичность химиопрепаратов. В настоящий момент проходят испытания 9 препаратов из этой группы, а при РМЖ пока только два из них – олапариб и BSI-201. Интересно, что наиболее многообещающие результаты были получены у больных с мутацией или слабым функционированием гена BRCA, отвечающего за синтез ферментов, репарирующих двухцепочечные разрывы ДНК. Возможно, именно эта группа больных окажется таргетной

для PARP-ингибиторов, а функциональная активность BRCA будет использована для отбора пациентов.

## Заключение

Таким образом, многие таргетные препараты уже вошли в клиническую практику и успешно применяются при лечении РМЖ (трастузумаб, лапатиниб, бевацизумаб, препараты для эндокринотерапии). Однако мы находимся лишь в начале пути и для достижения более значимых клинических результатов необходимо как создание (внедрение) новых препаратов из этой группы, так и оптимизация использования препаратов уже зарегистрированных.

## Список литературы

1. Sorlie T, Peroua Ch, Tibshiranie R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // PNAS. – 2001. – Vol.98. – №19. – P.10869–10874.
2. Kaufman B, Mackey J.R., Clemens M.R. et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM Study // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.5529-5537.
3. Johnston S, Phippen J. Jr., Pivot X. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.5538-5546.
4. Robertson J, Stege G.G., Neven P. et al. Activity of fulvestrant in HER2-overexpressing advanced breast cancer // Annals of Oncology. – 2010. – Vol.21. – P.1246-1253.
5. 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.
6. Vogel C.L., Cobleigh MA, 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.
7. 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 // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.344. – P.783-792.
8. 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.
9. Pietras R.J., Pegram M.D., Finn R.S. et al. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs // Oncogene. – 1998. – Vol.17. – P.2235-2249.
10. Sliwkowski M.X., Lofgren J.A., Lewis G.D. et al. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin) // Semin Oncol. – 1999. – Vol.26. – P.60-70.
11. Arnould L., Gelly M., Penault-Llorca F. et al. (2006) Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? // Brit. J. Cancer. – 2006. – Vol.94. – P.259-267.
12. Cooley S., Burns L.J., Repka T., and JS Miller. Natural killer cell cytotoxicity of breast cancer targets is enhanced by two distinct mechanisms of antibody-dependent cellular cytotoxicity against LFA-3 and HER2/neu // Exp. Hematol. – 1999. – Vol.27. – P.1533-1541.
13. Sáez R., Molina MA, Ramsey E.E., Rojo F. et al. p95HER-2 predicts worse outcome in patients with HER-2-positive breast cancer // Clin. Cancer. Res. – 2006. – Vol.12. – P.424-431.
14. 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 // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.344. – P.783-792.
15. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.4265-4274.
16. Jackisch C. HER-2-positive metastatic breast cancer: optimizing trastuzumab-based therapy // Oncologist. – 2006. – Vol.11 – P.34-41.
17. Minckwitz G. et al. (2001) 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.
18. Buzdar A, Valero V, Ibrahim N.K. et al. (2007) Neoadjuvant Therapy with Paclitaxel followed by 5-Fluorouracil, Epirubicin,

and Cyclophosphamide Chemotherapy and Concurrent Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: An Update of the Initial Randomized Study Population and Data of Additional Patients Treated with the Same Regimen // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol.13(1). – P.228-233.

19. *Coudert B.P., Largillier R., Arnould 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.2678-2684.

20. *Gianni L., Semiglazov V., Manikbas G.M. et al. (2007)* Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.532.

21. *Segatto O., King C.R., Pierce J.H. et al.* Different structural alterations upregulate in vitro tyrosine kinase activity and transforming potency of the erbB-2 gene // *Mol. Cell. Biol.* – 1988. – Vol.8. – P.5570-5574.

22. *Di Fiore P.P., Pierce J.H., Kraus M.H. et al.* erbB-2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells // *Science.* – 1987. – Vol.237. – P.178-182.

23. *Hayes D.F., Yamauchi H., Broadwater G. et al for the Cancer and Leukemia Group B (2001)* Circulating HER-2/erbB-2/c-neu (HER-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 8662 // *Clin. Cancer Res.* – Vol.7. – P.2703-2711.

24. *Geyer C., M.D., John Forster, M.Sc., Deborah Lindquist, M.D. et al.* Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced // *Breast Cancer. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.355(26). – P.2733-2743.

25. *Cameron D., Casey M., Press M. et al.* A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. // *Breast Cancer Res Treat.*

26. *Cortés J. et al.* Pertuzumab monotherapy following trastuzumab-based treatment: Activity and tolerability in patients with advanced HER2- positive breast cancer // *ASCO.* – 2009. – P.1022.

27. *Baselga J. et al. (2010)* Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy // *Journal of Clinical Oncology.* – 2010. – Vol.28. – №7(March 1). – P.1138-1144.

28. *Krop I.E., Mita M., Burris H.A., et al.* A phase I study of weekly dosing of trastuzumab- DM1 (T-DM1) in patients with advanced HER2+ breast cancer. Presented at: 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, TX. Abstract 3136.

29. *Burstein H.J., Yan Sun, Dirix L.Y. et al. (2010)* Neratinib, an Irreversible ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced ErbB2-Positive Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – Vol.28. – P.1301-1307.

30. *Forero-Torres A., Galleshaw J., Jones C. et al. (2008)* A pilot open-label trial of preoperative (neoadjuvant) letrozole in combination with bevacizumab in postmenopausal women with newly diagnosed operable breast cancer // *Journal of Clinical Oncology.* – Vol.26. – P.625.

31. *Moreno-Aspitia A. et al. (2006)* BAY43-9006 as single oral agent in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracycline and/or taxane // *Journal of Clinical Oncology.* – Vol.24 (Suppl.18S). – P.577.