

О.В. Пономарева

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: рак молочной железы, целенаправленная терапия молекулярного действия, адъювантная терапия, неоадъювантная терапия, МкАТ, трастузумаб (Герцептин), бевацизумаб (Авастин), пертузумаб, ингибиторы тирозинкиназы, лапатиниб, канертиниб.

ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Представлены исторические аспекты эволюции целенаправленной терапии молекулярного действия больных раком молочной железы (РМЖ), современные ее достижения и проблемы, перспективные направления развития, в частности, при раннем РМЖ.

Трансляционная медицина является новой областью знаний, интегрирующей элементы патофизиологии и разработку новых терапевтических и диагностических средств с целью выбора лучших режимов лечения для конкретных пациентов на основе специфических биомаркеров. Биомаркер — измеримая биологическая переменная, которая характеризует клетку, орган, физиологическое, патологическое или клиническое состояние. Например, роль биомаркера может выполнять: анатомический или физиологический параметр, экспрессия гена, белковый или биохимический профиль; измеримое изображение (данные компьютерной, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной томографии, оптической флуоресценции и другие).

В онкологической практике применение трансляционных исследований наиболее демонстративно проявило себя в создании нового подхода к лечению пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗН) — целенаправленной терапии молекулярного действия. Использование таргетных препаратов, мишенями которых являются молекулы, значимые для биологических свойств и степени злокачественности опухолевой клетки (ОК), позволило надеяться на изменение к лучшему прогноза для больных с некоторыми локализациями, клеточными формами и подгруппами ЗН, до недавнего времени считавшимися резистентными к консервативным противоопухолевым методам лечения. На основании дополнительных характеристик ОК, выявляемых с помощью современных высокотехнологичных молекулярно-биологических методов исследования, выделяют группы ЗН, требующих высокоспецифичного лечения. Развитие этого направления позволяет надеяться на подлинную индивидуализацию противоопухолевой терапии и, как следствие, на улучшение результатов лечения больных ЗН.

Внедрение в клиническую практику нового противоопухолевого препарата происходит поэтапно.

Помимо обычного для практики клинических исследований фазового подхода, как правило, первым этапом является внедрение препарата в программы паллиативного лечения метастазирующих форм ЗН. И лишь затем, при условии успешного использования с оптимальным соотношением риск-польза, рассматривается вопрос о возможности и целесообразности применения лекарственного средства в лечении ранних форм опухоли. В настоящее время уже можно проиллюстрировать сказанное на примере использования таргетных препаратов в лечении пациенток с раком молочной железы (РМЖ), а также проанализировать роль трансляционных исследований в эволюции подходов к лечению при этом заболевании.

Наиболее известным среди таргетных препаратов, используемых в лечении РМЖ, стал препарат *трастузумаб (Герцептин)* — МкАТ, действие которого направлено против продукта *HER2*-онкогена, экспрессированного у 20–30% женщин с прогрессирующим РМЖ. Учитывая значимость амплификации онкогена *HER2 (ERBB2/NEU)* для прогноза РМЖ и актуальность проведенных исследований, препарат был утвержден в рекордные сроки: менее чем за 5 мес после представления заявки [1]. Неслучайный характер амплификации данного гена был впервые продемонстрирован в 1987 г.: при анализе 189 образцов опухолей больных РМЖ его экстракопии выявили в 30% образцов [2]. В этой же статье были представлены данные об ассоциации между амплификацией *HER2* и неблагоприятным прогнозом заболевания, подтвержденные в дальнейшем во многих исследованиях [3].

Трастузумаб — это рекомбинантные ДНК-производные гуманизированные МкАТ, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа (*HER2*); представляют собой IgG 1, включающие последовательности Ig человека

(константные участки тяжелых цепей) и определяющие комплементарность участков мышинового антитела к p185 HER2. p185 — трансмембранный рецепторный белок с тирозинкиназной активностью, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального фактора роста. Амплификация гена *HER2* приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что в свою очередь вызывает постоянную активацию рецептора. В ткани первичного РМЖ гиперэкспрессия HER2 отмечается в 25–30% случаев. Механизм действия Герцептина, несмотря на длительную историю его изучения и клинического применения, не считается достаточно исследованным [4]. Многочисленные данные, полученные на клеточных линиях, свидетельствуют о подавлении HER2-зависимого сигнального каскада после связывания рецептора с Трастузумабом. До сих пор остается неясным, насколько этот компонент действия Герцептина является существенным для терапевтического эффекта [5]. Помимо прямого антагонизма с киназной функцией HER2, Герцептин уменьшает представленность рецептора на клеточной мембране; этот эффект достигается за счет стимуляции эндоцитозопосредованной деградации HER2-тирозинкиназы. Третий компонент действия Герцептина — предотвращение гидролиза рецептора-мишени и образование гиперактивного фрагмента HER2, получившего название p95HER2. И наконец, самый интересный и неожиданный аспект терапевтического эффекта Герцептина — стимуляция антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). АЗКЦ — разновидность иммунного ответа, при котором NK-лимфоциты распознают клетки, с которыми связаны антитела, и уничтожают их посредством локального выделения цитотоксических цитокинов [4].

Клинические исследования Герцептина проводятся с начала 90-х годов XX в. Вначале в исследованиях I фазы (H0407g, H0452g, H0453g) была изучена фармакокинетика различных доз (10–500 мг) в режиме монотерапии и в сочетании с цисплатином. Результаты этих исследований показали, что введение препарата в фиксированной дозе 100 мг 1 раз в нед позволяет поддерживать в сыворотке крови его минимальные концентрации, которые обеспечивают антипролиферативную активность *in vitro* [6]. В исследованиях II фазы изучали применение Герцептина в режиме монотерапии и в комбинации с цисплатином [7] у пациенток с HER2(2+) или (3+). Базовое исследование II фазы — многоцентровое открытое исследование с одной группой (H0649g), в котором Герцептин назначали в виде монотерапии 2-й или 3-й линии 222 женщинам с HER2-положительным метастазирующим РМЖ [8]. У больных, положительно отреагировавших на терапию Герцептином, медиана времени до развития резистентности составила 11,0 мес, в то время как на предшествующих схемах химиотерапии (ХТ)

у этих же пациенток она равнялась 5,4 мес, что позволило сделать вывод об увеличении сроков выживаемости больных этой группы при лечении Герцептином [9]. Во всех клинических исследованиях I и II фазы Герцептин переносился хорошо. Все нежелательные явления на фоне лечения обычно были выражены слабо или умеренно, имели преходящий характер и легко купировались [7, 10]. Случаев токсичности IV степени, обусловленной Герцептином, отмечено не было, а явления токсичности III степени (возможно, связанные с применением цисплатина или с основным заболеванием) были зафиксированы у 15% пациенток [7]. Ни в одном исследовании не отмечено ни кумуляции Герцептина, ни образования нейтрализующих антител к нему.

Базовое рандомизированное, многоцентровое исследование III фазы проводили для сравнения комбинированной ХТ с включением Герцептина и только ХТ в качестве 1-й линии лечения пациенток с HER2-положительным метастазирующим РМЖ [11, 12]. 469 пациенток, ранее не получавших паллиативную ХТ, были рандомизированы в группы на применение либо только ХТ, либо ХТ в комбинации с Герцептином. Больным, ранее не получавшим антрациклины, назначали либо только антрациклины и циклофосфамид (схема АС), либо АС в комбинации с Герцептином. Пациенткам, которые ранее получали адъювантную терапию антрациклинами, назначали либо только паклитаксел, либо паклитаксел в комбинации с Герцептином. Пациентки в подгруппах АС и паклитаксела представляли 2 различные категории: у больных в подгруппах паклитаксела прогноз был менее удовлетворительным, они получали более массивную предшествующую терапию и имели более короткий безрецидивный период. Медиана продолжительности исследования составила 43 нед у пациенток, получавших Герцептин и ХТ; у получавших только ХТ — 30 нед; это отразило увеличение времени до прогрессирования заболевания (ВПЗ) при комбинированной терапии. После 14 мес наблюдения оказалось, что сочетание Герцептина и ХТ увеличивало медиану ВПЗ на 61% — с 4,6 до 7,6 мес. Удлинение ВПЗ было более выраженным в подгруппе Герцептин + паклитаксел, чем в подгруппе Герцептин + АС. Подключение Герцептина к паклитакселу резко повышало частоту ремиссии (с 16 до 42%, на 141%) и медиану продолжительности ремиссии (с 4,4 до 11,0 мес, на 133%) по сравнению с монотерапией паклитакселем. Добавление Герцептина к терапии АС увеличивало названные показатели, соответственно, с 43 до 52% и с 6,5 до 9,1 мес по сравнению с АС. Последующее наблюдение свыше 35 мес показало, что Герцептин в комбинации с ХТ достоверно увеличивал общую продолжительность выживаемости — с 20 до 25 мес ($p < 0,05$) [13].

После получения весьма обнадеживающих результатов паллиативного лечения пациенток с HER2-положительным метастазирующим РМЖ был

начат ряд исследований, посвященных лечению раннего РМЖ в адьювантном и неадьювантном режимах. Очень интересные результаты продемонстрированы в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании III фазы NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) с участием 228 пациенток, которым был установлен диагноз местно-распространенного HER2(3+) РМЖ — наиболее агрессивной формы заболевания [14, 15]. Перед проведением хирургического лечения 115 пациенток получали комбинацию стандартной ХТ и Герцептина (в течение года), а 113 больных — только ХТ. Главным критерием эффективности была бессобытийная выживаемость (БСВ), дополнительными целями исследования были оценка полной частоты морфологической ремиссии, общей частоты ответа, общей выживаемости и безопасности. Окончательные результаты исследования NOAH показали, что на 3-м году наблюдения в группе пациенток, получавших Герцептин и ХТ, БСВ составила 70%, а в группе пациенток, получавших только ХТ — 53%; благодаря добавлению Герцептина к ХТ относительный риск (ОР) рецидива снизился в 2 раза (ОР 0,56, $p = 0,006$). Кроме того, при использовании комбинированного лечения полная морфологическая ремиссия была выявлена в 2 раза чаще, чем при применении только ХТ (39 против 20%, $p = 0,002$). Общая частота ответа была также существенно выше (89 против 77%; $p = 0,02$) [14, 15].

Герцептин стал первым молекулярно-направленным препаратом, доказавшим свою эффективность в адьювантном режиме. В основу регистрации легли результаты исследования HERA и комбинированного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831.

HERA — это крупное международное исследование с участием 5081 пациентки III фазы. Целью исследования была оценка преимуществ использования Герцептина в качестве адьювантной терапии больных с ранними стадиями РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Первичным критерием эффективности терапии стала выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ), вторичным — общая выживаемость (ОВ) и кардиологическая безопасность. Результаты, полученные через 2 года наблюдений, показали, что по сравнению с контрольной группой (без применения Герцептина) у пациенток, которым по завершении адьювантной ХТ и/или лучевой терапии в лечение был добавлен Герцептин (1 раз в 3 нед в течение 1 года), отмечается существенное улучшение показателя ВБПЗ. Риск рецидива снижен на 36% (ОР = 0,64; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,76; $p = 0,0001$); риск смерти снизился на 34% (ОР = 0,66; 95% ДИ 0,47–0,91; $p = 0,0115$). Во внимание принимали также возможность самостоятельного перехода пациентов из контрольной группы в основную: после опубликования этих беспрецедентных результатов в 2005 г. более 50% пациенток из контрольной группы сделали свой выбор в пользу Герцептина и перешли в группу получающих этот препарат [16]. Основной задачей HERA была оценка

эффективности и безопасности годичной терапии Герцептином спустя четыре года (анализ всех включенных в исследование пациенток, принявших хотя бы одну дозу того или иного препарата). Среди пациенток, получавших Герцептин, риск рецидивирования РМЖ был на 25% ниже, чем в контрольной группе (ОР = 0,76; $p = 0,0001$). Частота клинически значимых нарушений функции сердца, связанных с адьювантной терапией Герцептином, составила всего 0,8%. Эти результаты подтвердили преимущества и безопасность годичной терапии Герцептином больных на ранних стадиях РМЖ с гиперэкспрессией HER2.

Предварительные результаты исследований NCCTG N9831 и NSABP B-31 были представлены на Международном конгрессе ASCO в 2005 г. [17]. В комбинированный анализ были включены больные из группы высокого риска с HER2-положительным РМЖ с вовлечением лимфатических узлов (ЛУ) либо без поражения ЛУ (3,5 тыс. прооперированных пациенток). Дизайн исследований был сходным и предполагал проведение 4 курсов ХТ по схеме AC, после которых проводили 4 курса монотерапии паклитакселом. В основной группе одновременно с терапией паклитакселом или после окончания ХТ начинали лечение Герцептином, продолжительность которого составляла 1 год. 3-летнее наблюдение за пациентками продемонстрировало достоверное снижение (ОР = 0,48) в основной группе числа «событий» (рецидив РМЖ, контралатеральный рак или смерть до рецидива). Абсолютное преимущество в течение 3 и 4 лет составило, соответственно, для БСВ 12 и 18%, для отдаленного метастазирования — 9 и 16%, для ОВ — 2,5 и 4,8%. Следует отметить, что 19% больных прекратили лечение трастузумабом в связи с кардиотоксичностью [17]. Кроме того, протоколом исследования NSABP B-31 было предусмотрено сравнение одновременного и последовательного назначения паклитаксела и трастузумаба, поскольку больные были рандомизированы на 3 группы: группа 1: AC → паклитаксел; группа 2: AC → паклитаксел → трастузумаб; группа 3: AC → паклитаксел + трастузумаб → трастузумаб. Оказалось, что одновременное с паклитакселом назначение трастузумаба (группа 3) улучшило БСВ на 36% ($p = 0,014$) по сравнению с последовательным (группа 2) [17]. Сходные результаты были продемонстрированы в других адьювантных испытаниях Герцептина [18].

В исследовании BCIRG 006 пациенток рандомизировали в контрольную группу AC-T (4 цикла доксорубицина (A) и циклофосфамида (C), затем 4 цикла Таксотера (T)) и 2 основные группы, которые получали терапию на основе Герцептина (H) и Таксотера (T): AC-TH (к режиму AC-T добавляется терапия Герцептином в течение 1 года, причем лечение последним начинали одновременно с Таксотером) или TC*H (6 циклов Таксотера и карбоплатина (C*), плюс Герцептин в течение 1 года, начиная

с 1-го цикла). Пациентов проспективно стратифицировали в зависимости от поражения ЛУ и рецепторного статуса. Главным критерием эффективности была ВБПЗ; вторичные параметры включали ОВ, безопасность (в том числе кардиотоксичность) и динамику гистологических и молекулярных маркеров. Анализ безопасности проводился Независимым комитетом по мониторингу данных. Относительное снижение риска смерти в группах АС-ТН и ТС*Н составило, соответственно, 41% ($p < 0,0041$) и 34% ($p < 0,017$), относительное снижение риска рецидива — 39% ($p < 0,001$) и 33% ($p = 0,0003$) в сравнении с контрольной группой [19]. Эти цифры благоприятно отличаются от 33% снижения относительного риска смерти в Американском объединенном анализе исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 (ASCO 2005), на основании которого была зарегистрирована комбинация Герцептина с паклитакселом [20, 21]. Через 4 года в группах, получавших Герцептин (АС-ТН и ТС*Н), ОВ составила, соответственно, 92 и 91% в сравнении с 86% в группе АС-Т. Следует отметить, что режим ТС*Н, не содержащий антрациклина, продемонстрировал сходное с режимом АС-ТН достоверное улучшение ВБПЗ и ОВ. Однако в группе ТС*Н отмечено 5-кратное снижение частоты значимых кардиотоксических явлений по сравнению с группой, получавшей антрациклин/Герцептин.

На сегодняшний день результаты всех 4 крупных исследований (HERA, NSABP B-31, NCCTG N9831 и BCIRG 006) подтверждают, что Герцептин увеличивает продолжительность жизни больных РМЖ на ранних стадиях с гиперэкспрессией HER2. В целом, признано клинически равноценным в адьювантном режиме как последовательное использование ХТ и герцептина, так и их сочетанное применение (в том числе как в безантрациклиновых, так и антрациклинсодержащих режимах). Выбор сочетания препаратов и последовательности их применения должны базироваться на информации о характеристиках опухоли и особенностях организма больного, исходя из сочетания риск-польза и предпочтений пациентки.

Исходя из фармакоэкономических параметров, уточняется оптимальная продолжительность использования трастузумаба в адьювантном режиме; производится сравнение отдаленных результатов лечения при использовании препарата в течение 1 года и 2 лет (исследование HERA), 1 и 0,5 года (исследования PHARE и Persephone), 1 года и 9 нед (исследования SHORT-HER и SOLD). Результаты всех исследований ожидаются на протяжении 2011 г.

В настоящее время проводятся многоцентровые клинические исследования трастузумаба с целью уточнения и расширения показаний к его использованию. Так, изучаются различные сочетания Герцептина с цитостатиками и последовательность их применения в неоадьювантном режиме; возможность безопасного использования Герцептина у пожилых женщин; особенности применения в адьювантном режиме в сочетании с паклитакселом у пациенток с локальными, без поражения ЛУ, формами РМЖ.

В процессе исследования — потенциальная эффективность трастузумаба у больных Her2-положительным РМЖ с отсутствием либо низкой экспрессией рецепторов эстрогенов с целью повышения уровня последних. Изучается также возможность использования трастузумаба в неоадьювантном режиме в сочетании со стандартной ХТ у больных с низким уровнем экспрессии Her2 [22].

Помимо Герцептина, в клиническую практику лечения больных РМЖ внедрены либо изучаются другие МкАТ и ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) (так называемые малые молекулы) [9, 23].

В настоящее время проводится анализ результатов клинических исследований III фазы по изучению эффективности комбинации *бевацизумаба (Авастина)* с доцетакселом (AVADO), а также с другими широко используемыми препаратами, включая Кселоду (RIBBON-1), паклитаксел и режим АС (RIBBON-2), в качестве терапии 2-й линии у пациенток с метастатическим РМЖ. Завершается исследование III фазы (AVEREL) по изучению применения комбинации Авастина, Герцептина и доцетаксела в терапии 1-й линии у пациенток с HER2-положительным РМЖ. В мае 2010 г. началось международное исследование III фазы ВЕТН по изучению Авастина в комбинации с Герцептином при лечении больных с HER2-положительным РМЖ в адьювантном режиме; набор больных продолжается.

Активны в настоящее время несколько менее масштабных исследований бевацизумаба в лечении при раннем РМЖ, в том числе: исследование 6 различных неоадьювантных ХТ-режимов с/без неоадьювантным и адьювантным бевацизумабом; исследование эффективности адьювантной ХТ доксорубицином, циклофосфамидом и паклитакселом с/без бевацизумаба у больных с поражением ЛУ или группы высокого риска без поражения ЛУ; исследование ТС + бевацизумаб versus ТС/ТАС у больных HER2-отрицательным РМЖ с поражением ЛУ или группы высокого риска без поражения ЛУ; изучается неоадьювантное использование высокодозового доксорубицина и циклофосфамида с последующим применением паклитаксела и бевацизумаба в сочетании с бевацизумабом у больных операбельным РМЖ [22].

В настоящее время ведется изучение *пертузумаба (R1273)* в комбинации с Герцептином и стандартной ХТ при лечении больных HER2-положительным РМЖ. Пертузумаб ингибирует «образование пары» белка HER2 с другими представителями рецепторов суперсемейства эпидермального фактора роста (HER1, HER2, HER3 и HER4). В 2008 г. началось исследование III фазы CLEOPATRA, которое оценивает эффективность добавления пертузумаба к Герцептину и ХТ в 1-й линии лечения пациенток с распространенным РМЖ. Кроме того, предполагается активация исследования II фазы NEOSPHERE, изучающего неоадьювантное лечение пертузумабом. Результаты исследования II фазы (BO 17929), представленные на конференции ASCO в 2008 г.,

показали, что у половины пациенток с распространенным HER2-положительным РМЖ, болезнь которых прогрессировала во время предыдущего лечения Герцептином, отмечался положительный эффект при лечении комбинацией Герцептина и пертузумаба [9].

Наиболее изученным среди «малых молекул» для лечения больных РМЖ является *лапатиниб* — новый двойной ИТК, действующий на молекулы EGFR (HER1) и ErbB2 (HER2), на Akt, а также инактивирующий MAPK (Mitogen-activated protein kinases). Препараты клинические исследования продемонстрировали подавление роста и индукцию апоптоза в клеточных линиях РМЖ [24, 25]. Результаты исследований I—II фазы позволили предположить, что данное вещество обладает активностью в отношении ряда опухолей, особенно РМЖ [26, 27]. Во II фазу клинических исследований были включены 45 HER2-положительных больных метастатическим РМЖ, которые получали ранее терапию, содержащую антрациклины, таксаны и трастузумаб; общая частота ответов на применение лапатиниба составила 24%, клинического эффекта — 36% [28]. В дальнейшем при расширении II фазы исследований применения лапатиниба в качестве монотерапии 1-й линии у 138 HER2-положительных больных метастатическим РМЖ общая частота ответов составила 24% [29]. Особого внимания заслуживают результаты II фазы исследований с 30 HER2-положительными больными отечно-инфильтративной формой РМЖ, устойчивой к антрациклинам, продемонстрировавшие общую частоту ответов при монотерапии лапатинибом, равную 50% [30]. В противоположность изложенному во II фазе исследований у 140 пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ, которые на предшествующем этапе получили 4 и более цикла ХТ (включая трастузумаб), выявили очень скромную клиническую активность лапатиниба в режиме монотерапии с частотой ответов менее 2% и стабилизацией заболевания в 11% [31]. В рандомизированном исследовании III фазы пациенткам с распространенным HER2-положительным РМЖ с прогрессированием заболевания после ХТ, включавшей трастузумаб, назначали капецитабин (201 пациентка) или капецитабин в комбинации с лапатинибом (198 пациенток). В группе, получающих комбинацию препаратов, медиана ВПЗ составила 6 мес против 4 мес — в группе, получающих капецитабин в режиме монотерапии ($p < 0,001$) [32]. В другом исследовании сравнивали паклитаксел и паклитаксел в сочетании с лапатинибом у 580 пациенток с инкурабельным РМЖ III и IV стадии. Авторы не установили значительного различия в зависимости от схемы лечения в медиане ВПЗ среди HER2-негативных пациенток; тогда как у HER2-положительных пациенток при применении комбинации препаратов ВПЗ было значительно выше, что еще раз подчеркивает необходимость определения HER2 при РМЖ [33, 34].

Основываясь на имеющихся данных, можно выделить свойства лапатиниба, позволяющие планировать его применение в адъювантном и неоадъювантном режимах: доказанная активность при

лечении метастазов; низкий кардиотоксический потенциал; теоретическая эффективность для предупреждения развития метастазов в головном мозге; удобство перорального применения. В настоящее время проводится ряд исследований эффективности различных режимов применения этого препарата. Включение его в III фазу рандомизированного двойного слепого исследования TEACH (Tykerb Evaluation After Chemotherapy), в котором больные HER2-положительным РМЖ, не получавшие в адъювантном режиме трастузумаб, были рандомизированы на группы лапатиниба или плацебо, приостановлено [35, 36] в связи с безусловным преимуществом терапии лапатинибом в сравнении с плацебо. После получения такого предварительного результата все пациентки из группы контроля были переведены в группу получающих лапатиниб. В глобальном исследовании ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization) сравнивают 4 режима: трастузумаб в течение 1 года; лапатиниб в течение 1 года; комбинация двух препаратов в течение года; 3 мес трастузумаб, 6-недельный перерыв, 7,5 мес лапатиниб [37]. Продолжается исследование IIb фазы лапатиниба в неоадъювантном режиме CHERLOB (Preoperative Chemotherapy plus Lapatinib or Trastuzumab or Both in HER2-positive Operable Breast Cancer), в котором пациентки с HER2-положительным первичным РМЖ (стадии II—IIIА) рандомизированы в группы, получающие ХТ и трастузумаб, лапатиниб или оба таргетных препарата. Цель исследования — достижение полной ремиссии; для определения ингибирования путей передачи сигнала от рецепторов семейства HER оценивают разные биомаркеры; дополнительно выполняли биопсию опухоли для изучения генетического профиля [38]. Данные промежуточного анализа свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности лапатиниба в сочетании с антрациклин-содержащей противоопухолевой ХТ. Рандомизирована II фаза исследования LETLOB, оценивающего эффективность летрозолола или летрозолола и лапатиниба у пациенток в постменопаузе с гормонально-чувствительным HER2-негативным операбельным РМЖ [39]. Предварительные результаты подтверждают данные предыдущих исследований безопасности лапатиниба.

Изучение лапатиниба при раннем РМЖ продолжается. В частности, интенсивно изучается активность доцетаксела, карбоплатина, трастузумаба и/или лапатиниба у операбельных больных РМЖ; ожидают улучшения результатов лечения вследствие сочетанного использования препаратов с различными механизмами действия.

Канертиниб (*Канертиниб CI-1033*) — необратимый пан-ингибитор рецепторов семейства HER, который вызывает пролонгированное блокирование HER-сигнальных путей передачи митогенного стимула [40]. Препарат изучен в I фазе клинических исследований [41] в качестве монотерапии и в

комбинации с доцетакселом [42]; определены фармакокинетические параметры и профиль безопасности. Сообщается о высоком риске развития фебрильной нейтропении при сочетанном использовании канертиноба и доцетаксела. Результаты II фазы клинических исследований при метастатическом РМЖ еще не известны. *HKI-272 (нератиниб)* — необратимый пан-ингибитор тирозинкиназ HER-рецепторов. На ряде доклинических моделей изучена биологическая активность данного препарата. Он блокирует рост ОК в клеточных и ксенографтных линиях, которые экспрессируют HER1 и HER2 [43]. I фаза изучения препарата показала, что *HKI-272* хорошо переносится и эффективен у пациентов с солидными опухолями, включая больных с HER2-позитивным распространенным РМЖ: из 25 больных у 8 (32%) была отмечена частичная регрессия опухоли [44, 45]. Запланировано исследование II фазы монотерапии нератинибом у больных, ранее получавших и не получавших Герцептин. Активировано в июле 2010 г. исследование II фазы нератиниба в сочетании с Герцептином. Набор пациентов в оба исследования к настоящему времени не начат. *JNJ-28871063* — пан-ингибитор киназ HER-рецепторов из нового структурного класса, направленный в отношении киназ 3 HER-рецепторов с активным каталитическим доменом (HER1, HER2 и HER4). Исследование распределения в тканях показало, что препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и в опухоль. Таким образом, он накапливается в высоких концентрациях и затем выводится в плазму. Пока клинические результаты не сообщены [46]. В перспективе возможно исследование этих препаратов для лечения пациенток с ранним РМЖ в случаях резистентности к Герцептину.

Из других таргетных препаратов — ИТК — в III фазе исследования представлены в программах лечения больных операбельным (ранним) РМЖ *сунитиниб* — как компонент неoadъювантного лечения; *ZD6474* (двойной ингибитор EGFR и VEGFR-2) в сочетании с анастрозолом в неoadъювантном лечении [22].

Интересным направлением в развитии молекулярно-направленной терапии при раннем РМЖ является изучение активности ингибиторов PARP (поли-ADP-рибоза-полимеразы). Препараты этой группы используют в лечении различных заболеваний, однако наиболее обнадеживающие результаты получены в процессе изучения возможности воздействия препаратов — ингибиторов PARP на течение опухолевых заболеваний. BRCA и PARP — протеины, участвующие в репарации поврежденной ДНК. BRCA восстанавливает двунитевые разрывы ДНК, PARP — однонитевые. В тех случаях, когда BRCA не принимает участия в восстановлении ДНК, эту функцию принимает на себя PARP. В ОК с мутацией генов *BRCA1* и *BRCA2* BRCA-зависимый механизм репарации ДНК не работает. Если и PARP-восстановление предотвращено

препаратами-ингибиторами, ОК лишается восстановительного потенциала. При этом нормальные клетки, сохраняющие BRCA-зависимый путь репарации, могут восстанавливаться и «переживают» период PARP-ингибирования. Сегодня происходит активное исследование II фазы стандартной ХТ в сочетании с *BSI-201 (PARP-ингибитор)* в неoadъювантном лечении при трижды негативном (ER—PR—Her2—) РМЖ. Следует подчеркнуть, что такой подтип РМЖ в настоящее время считается не только одним из наиболее агрессивных, но и наименее «управляемых» современными средствами лекарственного воздействия на опухоль.

Активно исследуется синтетическая малая молекула *MK-0752* — ингибитор сигнального каскада Notch, результатом воздействия которой является индукция апоптоза и ингибирование роста тех ОК, в которых гиперактивирован этот сигнальный каскад. Notch-сигнальный путь играет значительную роль в процессах клеточной дифференцировки, жизнеспособности и пролиферации. В одном из активных исследований изучается сочетанное действие *MK-0752* и тамоксифена или летрозолола [22].

Свойства молекулярно-направленных противоопухолевых препаратов проявляют в ряде случаев лекарственные средства, которые на протяжении многих лет использовали в лечении других нозологий. Так, антидиабетический препарат метформина гидрохлорид способен оказывать влияние на пролиферативную активность (мишень Ki67) и апоптоз (мишень каспаза 3) ОК, что изучается в пилотном исследовании и исследовании I фазы в группе больных операбельным РМЖ (I—II стадия) [22].

Резюмируя изложенное, следует подчеркнуть, что, исходя из результатов трансляционных исследований, наиболее значимыми при РМЖ молекулярно-биологическими параметрами ОК нужно считать: рецепторные структуры, отвечающие за чувствительность к эндокринным воздействиям (рецепторы к эстрогенам (ER) и прогестерону (PR)), рецепторы к эпидермальному фактору роста человека (семейство HER) и рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов человека (VEGFR). Разрабатываются и тестируются агенты направленного типа действия (препараты таргетной терапии), репрессирующие патологические каскады сигнальной трансдукции, инициальной точкой которых являются перечисленные рецепторные структуры, либо активирующие нормальные биохимические процессы в ОК. Большой интерес вызывают и другие молекулярные мишени (мутированные гены *BRCA1* и *BRCA2*, фермент поли-ADP-рибоза-полимеразы; сигнальный каскад Notch; mTOR-киназы и многие другие), воздействие на которые представляется весьма перспективным при лечении больных РМЖ. Первые активные по отношению к ним лекарственные агенты уже разработаны и исследуются в доклинических и клинических испытаниях. Ведется поиск новых точек приложения для потенциального цитостатического воздействия

и разработка новых молекулярных конструкций, активных по отношению к ним.

Таким образом, значительное количество исследований, проводимых в настоящее время мировым онкологическим сообществом в области целенаправленной терапии молекулярного действия при раннем РМЖ, направлено на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения данной категории больных при условии сохранения качества жизни во время и после лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чубенко АВ, Нижерадзе ТИ. Исследование тенденций развития фармацевтического рынка за рубежом за 1994, 1995 и 1996 г. *Провизор* 1997; (24): 12–5.

2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; **235** (4785): 177–82.

3. Sauter G, Lee J, Bartlett JM, *et al.* Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol* 2009; **27** (8): 1323–33.

4. Имянитов ЕН. Герцептин: механизм действия. *Совр онкол* 2009; **3** (11): 9–14.

5. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007; **18** (6): 977–84.

6. Carter P, Presta L, Gorman CM, *et al.* Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1992; **89**: 4285–9.

7. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, *et al.* Phase II study of receptor enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185 HER-2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2659–71.

8. Cobleigh MA, Vogel CL, 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; **17**: 2639–48.

9. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer. *Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors*. *Cancer Treat Rev* 2009; **35** (2): 121–36.

10. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, *et al.* Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 737–44.

11. Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, *et al.* Overall survival (OS) advantage to simultaneous chemotherapy (CRx) plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin (H) in HER2-overexpressing (HER2+) metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**: 127a (Abstr 483)

12. 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; **344**: 783–92.

13. Mass RD, Sander C, Charlene K, *et al.* The concordance between the Clinical Trials Assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization (FISH) in the herceptin pivotal trials. *Progr Abstr Am Soc Clin Oncol*. 36th Ann Meet 2000. New Orleans, Louisiana, 2000: Abstr 291.

14. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, *et al.* Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. *J Clin Oncol*. ASCO Ann Meet Proc (Post-Meet Edit) 2007; **25** (18 (Suppl)): 532.

15. Gianni L, Eiermann W, Puszta L, *et al.* Biomarkers as potential predictors of pathologic complete response (pCR) in

the NOAH trial of neoadjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2-positive locally advanced breast cancer (LABC) *J Clin Oncol*. ASCO Ann Meet Proc (Post-Meet Edit) 2008; **26** (15 (Suppl)): 504.

16. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, *et al.* Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008; **19** (6): 1090–6.

17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; **353** (16): 1673–84.

18. Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; **357** (1): 39–51.

19. Slamon D, Eiermann W, Robert N, *et al.* BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. *Proc 29th Ann San Antonio Breast Cancer Symp*. San Antonio, TX, 2006. Abstr 52.

20. Perez EA, Suman VJ, Davidson N, *et al.* NCCTG N9831, May 2005 update. *Am Soc Clin Oncol Ann Meet Proc*. Orlando, FL, 2005.

21. Hudis CA. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2007; **357**: 39–51.

22. <http://www.cancer.gov/search/ResultsClinicalTrials> (сайт National Cancer Institute)

23. Огнекурова ИИ. HER-2-таргетная терапия рака молочной железы: моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназы. *Совр онкол* 2009; **2** (11): 9–14.

24. Konecny GE, Pergram MD, Venkatesan N, *et al.* Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab treated breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; **66** (3): 1630–9.

25. Xia W, Mullin RJ, Keith BR, *et al.* Antitumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erb2 and downstream Erk1/2 and EKT pathway. *Oncogene* 2002; **21** (41): 6255–63.

26. Nelson MH, Dolder DR. Lapatinib: a novel dual tyrosine kinase inhibitor with activity in solid tumors. *Ann Pharmacother* 2006; **40** (2): 261–9.

27. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, *et al.* The effect of the novel, reversible epidermal growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001; **1** (2): 85–94.

28. Iwata H, Toi M, Fujiwara Y, *et al.* Phase II clinical study of lapatinib (GW572016) in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **100** (Suppl 1): Abstr 1091.

29. Gomez HL, Chavez MA, Doval DC, *et al.* Results from a phase II randomized study of lapatinib as first-line treatment for patient with HER-2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **100** (Suppl 1): Abstr 1090.

30. Johnston SRD, Trudeau M, Kaufman B, *et al.* Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008; **26** (7): 1066–72.

31. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, *et al.* A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER-2-positive and HER-2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008; **19** (6): 1068–74.

32. 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 analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2008; **112** (3): 533–43.

33. Di Leo A, Gomez H, Aziz Z, *et al.* Lapatinib (L) with paclitaxel compared to paclitaxel as first-line treatment for patients

with metastatic breast cancer: a phase III randomized, double-blind study of 580 patients. *J Clin Oncol* 2007; **25** (18S): Abstr 1011.

34. **Cameron DA, Stein S.** Drug insight: intracellular inhibitors of HER-2-clinical development of lapatinib in breast cancer. *Nat Clin Prac Oncol* 2008; **5** (9): 512–9.

35. **Moy B, Goss PE.** TEACH: Tykerb evaluation after chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2007; **7** (6): 489–92.

36. **Rabiya S.** Tuma Lapatinib Moves Forward in Inflammatory and Early HER2-Positive Breast Cancer Trials JNCI. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99** (5): 348–9.

37. Clinical trial: ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study. Available at <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/digestpage/ALTTO> Accessed April 11, 2010.

38. **Guarneri V, Frassoldati A, Piacentini F, et al.** Preoperative chemotherapy plus lapatinib or trastuzumab or both in HER-2-positive operable breast cancer (CHERLOB trial). *Clin Breast Cancer* 2008; **8** (2): 192–4.

39. **Frassoldati A, Guarneri V, Piacentini F, et al.** Letrozole versus letrozole plus lapatinib (GW572016) in hormone-sensitive, HER-2-negative operable breast cancer; a double-blind, randomized, phase II study with biomarker evaluation (EGF109077-LAP107692/LETLOB). *Clin Breast Cancer* 2008; **8** (1): 97–100.

40. **Allen LF, Eiseman IA, Fry DW, et al.** CI-1033, an irreversible pan-erbB receptor inhibitor and its potential application for the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2003; **30** (5, Suppl 16): 65–78.

41. **Nemunaitis J, Eiseman IA, Cunningham C, et al.** Phase I clinical and pharmacokinetics evaluation of oral CI-1033 in patients with refractory cancer. *Clin Cancer Res* 2005; **11** (10): 3846–53.

42. **Garland LL, Hidalgo M, Mendelson D, et al.** A phase I clinical and pharmacokinetic study of oral CI-1033 in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2006; **12** (14, Pt 1): 4274–82.

43. **Rabindran SK, Disfani CM, Rosfjord EC, et al.** Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res* 2004; **64** (11): 3958–65.

44. **Wohg KK, Fracasso PM, Bukowski RM, et al.** HKI-272, an irreversible pan-erbB receptor tyrosine kinase inhibitor; preliminary phase 1 results in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2006; **24** (S 18): Abstr 3018.

45. **Burstein HJ, Awada A, Badwe R, et al.** HKI-272, an irreversible pan-erbB receptor tyrosine kinase inhibitor; preliminary phase 2 results in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; **106** (Suppl 1): Abstr 6061.

46. **Emanuel SL, Hughes TV, Adams M, et al.** Cellular and in vivo activity of JNJ-28871063, a nonquinazoline pan-ErbB kinase inhibitor that crosses the blood-brain barrier and displays efficacy against intracranial tumors. *Mol Pharmacol* 2008; **73** (2): 338–48.

TRANSLATION DEVELOPMENT AND EVOLUTION OF METHODS OF APPROACHING TO BREAST CANCER TREATMENT

O.V. Ponomarova

Summary. *The publication presented the historical aspects of breast cancer targeted therapy evolution, successes and problems, and its perspective development trends in early breast cancer.*

Key Words: breast cancer, targeted therapy, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, MAb, trastuzumab (Herceptin), bevacizumab (Avastin), pertuzumab, tyrosine kinase inhibitors, lapatinib, canertinib.

Адрес для переписки:

Пономарева О.В.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии,

онкологии и радиобиологии

им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины