

В.Ф. Семиглазов, член-корреспондент РАМН, профессор, Г.А. Дашян, к.м.н., Р.М. Палтуев, к.м.н., П.В. Криворотко, к.м.н., Р.В. Донских, к.м.н., Т.Ю. Семиглазова, А.А. Бессонов, А.М. Ермаченкова, Д.Е. Щедрин, И.А. Гречухина, В.В. Коларькова, ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития России, г. Санкт-Петербург; В.В. Семиглазов, д.м.н., профессор, Т.Т. Табагуа, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; А.Г. Манихас, к.м.н., ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

Таргетная терапия рака молочной железы: новые направления

Растущее понимание молекулярных явлений, наблюдающихся при раке, привело к выявлению большого количества новых мишеней и одновременно к развитию множества новых методов противораковой терапии. Таргетная терапия сфокусирована на специфических молекулах в злокачественной клетке, включая ключевые молекулы, вовлеченные в процессы клеточной инвазии, метастазирования, апоптоза, контроля клеточного цикла и опухолевого ангиогенеза.

Несмотря на существование множества препаратов для системной терапии метастатического рака молочной железы (РМЖ), большинство опухолей остаются нечувствительными к такому лечению. В последние годы в арсенале онкологов появилось несколько средств таргетной терапии, которые улучшают исходы у пациентов с солидными опухолями. Одним из них является трастузумаб — моноклональное антитело, направленное против рецептора человеческого эпидермального фактора роста (HER2), продемонстрировавшее свою эффективность при лечении женщин с HER2-положительным РМЖ. Другой таргетный препарат — лапатиниб — селективный обратимый двойной ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR — epidermal growth factor receptor: HER1 и HER2).

Следующее моноклональное антитело — бевацизумаб, — направленное против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF — vascular endothelial growth factor), недавно утверждено FDA (Food and Drug Administration) для лечения больных РМЖ. Однако большинство таргетных средств, зарекомендовавших себя перспективными в лечении РМЖ, все еще находятся на стадии доклинических или ранних клинических испытаний. В данной статье представлен обзор имеющейся информации относительно средств таргетной терапии для лечения РМЖ. Трастузумаб исключен из этого обзора, поскольку его роль в лечении РМЖ четко установлена.

Семейство рецепторов эпидермального фактора роста

EGFR — это трансмембранный тирозинкиназный рецептор фактора роста, часто экспрессирующийся в эпителиальных опухолях. При РМЖ этот рецептор играет важную роль в клеточной пролиферации и злокачественном росте.

Семейство EGFR состоит из четырех гомологичных рецепторов: ERBB-1 (EGFR/HER1), ERBB-2 (HER2-neu), ERBB-3 (HER3) и ERBB-4 (HER4). Три рецептора участвуют в развитии рака, роль ERBB-4 остается менее ясной. Шесть лигандов, известных как EGF-подобные лиганды, связываются с EGFR. После этого рецептор EGFR активируется путем димеризации между двумя идентичными рецепторами (гомодимеризация) или между различными рецепторами одного семейства (гетеродимеризация). Димеризация приводит к фосфорилированию нескольких внутриклеточных каталитических субстратов, включая компоненты Ras/Raf/митогенактивированного протеинкиназного (МАП) пути, фосфатидилинозитол-3-киназное PI3K/Akt/PTEEN семейство и другие важные сигнальные пути, которые регулируют апоптоз, синтез белка, клеточную пролиферацию. Морфология внеклеточного пространства четвертого EGFR

практически идентична, но отличается в функциональном смысле. Например, ERBB-3 снижает активность киназы, но может гетеродимеризоваться с другими ERBB-рецепторами. ERBB-2/ERBB-3-димер, который считается самым активным ERBB-сигнальным димером, является фундаментальным для ERBB-2-переходного сигнала в опухоли с ERBB-2-амплификацией.

EGFR и HER2 часто гиперэкспрессированы при РМЖ, что связано с агрессивным клиническим течением и неблагоприятным исходом. Кроме того, гиперэкспрессия EGFR была обнаружена в половине случаев трижды негативных опухолей молочной железы.

Прямые EGFR-ингибиторы: гефитиниб и эрлотиниб

Гефитиниб — это небольшая молекула, которая обратимо ингибирует аутофосфорилирование тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR и нисходящие сигналы. При изучении эскалации дозы (I фаза) у 88 больных с множественными солидными опухолями максимально переносимая доза составила 1000 мг/сут, при этом наблюдалось появление диареи III ст. и сонливости III ст. Наиболее частыми побочными эффектами были акнеподобная сыпь и диарея.

В многоцентровых исследованиях II фазы сравнивали монотерапию гефитинибом и комбинацию гефитиниба с химио- или гормонотерапией при РМЖ. Результаты свидетельствовали о недостаточной эффективности монотерапии. Так, гефитиниб не увеличивал эффективность терапии и время до прогрессирования, однако исследования комбинации лечебных средств не были рандомизированными.

Опубликован последний анализ двух рандомизированных исследований II фазы, в которых сравнивали терапию анастрозолом или тамоксифеном в комбинации с гефитинибом и лечение анастрозолом или тамоксифеном в комбинации с плацебо. В обоих исследованиях у больных с гормоночувствительной опухолью отмечалась более длительная безрецидивная выживаемость при гормонотерапии в комбинации с гефитинибом.

Эрлотиниб — это небольшая молекула, которая обратимо ингибирует тирозинкиназу рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR и препятствует рецепторному аутофосфорилированию. Доклинические исследования показали, что как эрлотиниб, так и гефитиниб ингибируют *in vitro* пролиферацию РМЖ, а наибольший эффект проявляется в популяции HER2-положительных клеток.

В клиническом исследовании монотерапии эрлотинибом больных метастатическим РМЖ основными побочными эффектами были акнеподобная сыпь, диарея и астения. У 1 из 69 пациенток

наблюдался частичный ответ. В исследовании эскалации дозы эрлотиниба с капецитабином и доцетакселом у больных метастатическим РМЖ общий ответ на терапию составил 67%; у 2 пациенток отмечался полный ответ, у 12 — частичный. Лечение в целом хорошо переносилось. Наиболее частыми побочными эффектами были подающиеся симптоматической терапии кожные проявления и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. В перспективе планируется проведение исследования по сравнению комбинации эрлотиниба с доцетакселом с комбинацией винорельбин + капецитабин с бевацизумабом.

С учетом данных, полученных на доклинических моделях мышей-ксенографтов, пациентки с инвазивным РМЖ I-IIIa стадий получали терапию эрлотинибом в дозе 150 мг/сут перорально от 6 до 14 дней. Наблюдалось снижение экспрессии Ki67 при гормоночувствительных опухолях, но не в опухолях, гиперэкспрессирующих HER2 или трижды негативных.

Трастузумаб-DM1

Трастузумаб-DM1 (T-DM1) является первым антителокомъюгатом на основе трастузумаба; состоит из трастузумаба, связанного с антимицротубулиновым препаратом майтанзином (также известным как DM1). T-DM1 проявляет активность в моделях-ксенографтах HER2-положительных трастузумабрезистентных опухолей. Исследование I фазы T-DM1 у ранее леченных пациенток с HER2-гиперэкспрессированным метастатическим РМЖ показало клиническую активность в дозе 4,8 мг/кг каждые 3 нед. Рекомендованная доза для II фазы исследования составляла 3,6 мг/кг каждые 3 нед. В последних отчетах исследования T-DM1 II фазы у 112 больных HER2-положительным метастатическим РМЖ, лечившихся трастузумабом, лапатинибом или их комбинацией, зарегистрированы обнадеживающие результаты. Независимая группа подтвердила 25% общий ответ (28 больных) и 34% клиническую эффективность (38 женщин).

В настоящее время продолжаются два исследования T-DM1 III фазы. В одном из них изучают эффективность T-DM1 по сравнению со стандартным лечением лапатинибом и капецитабином в качестве терапии второй линии для пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ. В другом исследовании сравнивают терапию доцетакселом в комбинации с трастузумабом и монотерапию T-DM1 в качестве терапии первой линии у больных HER2-положительным метастатическим РМЖ.

EGFR-ингибиторы в комбинации с препаратами, влияющими на другие пути

Подавление EGFR/HER1-фосфорилирования анти-EGFR-препаратами не всегда коррелирует с противоопухолевыми эффектами. Это говорит о том, что опухолевая пролиферация может контролироваться альтернативными факторами роста при наличии EGFR-ингибиторов и что противоопухолевая активность анти-EGFR-препаратов может быть улучшена путем их комбинации с веществами, влияющими на другие сигнальные пути.

К сожалению, несколько исследований с участием больных РМЖ, в которых изучалось применение таких препаратов в качестве монотерапии, показали неудовлетворительные результаты.

Двойные EGFR- и HER2-ингибиторы

Интерес к роли EGFR в HER2-амплифицированных опухолях возрос с возникновением двойных тирозинкиназных ингибиторов, которые взаимодействуют с несколькими EGFR-компонентами. Это послужило причиной более активного изучения лапатиниба. К двойным EGFR-HER2-ингибиторам также относятся цетуксимаб, канертиниб, нератиниб и пертузумаб.

Лапатиниб

Лапатиниб — это селективный обратимый двойной EGFR-HER2-ингибитор. Лапатиниб имеет более медленную скорость диссоциации от EGFR, чем эрлотиниб и гефитиниб, что пролонгирует его действие.

В 2007 г. комбинация лапатиниба с капецитабином была утверждена FDA для лечения пациентов с распространенным HER2-положительным метастатическим РМЖ, ранее лечившихся антрациклинами, таксанами и трастузумабом. В исследовании лапатиниба I фазы наиболее частыми побочными эффектами были диарея и сыпь; токсические эффекты IV степени не наблюдались. У 4 из 59 пациенток с трастузумабрезистентным заболеванием, включая 2 с воспалительным РМЖ, отмечен частичный ответ; все больные имели высокую экспрессию активированного фосфорилированного HER2.

Комбинация лапатиниба с капецитабином

В целом исследование, результаты которого позволили одобрить лапатиниб, показало, что комбинация этого препарата с капецитабином увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с монотерапией капецитабином у пациентов с местнораспространенным или метастатическим HER2-положительным РМЖ. Исследование было завершено досрочно, так как первичный анализ показал, что добавление лапатиниба приводит к снижению риска прогрессирования заболевания на 51%. Среднее время до прогрессирования у больных, получавших лапатиниб + капецитабин и капецитабин + плацебо, составило 8,4 и 4,4 мес соответственно (относительный риск (ОР) 0,49; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,34-0,71; $p < 0,001$). У 11 пациенток в группе капецитабина выявлены метастазы в головном мозге, в то время как в группе комбинированной терапии метастазы в центральной нервной системе (ЦНС) были зафиксированы у 4 больных.

У трети женщин с HER2-положительным метастатическим РМЖ, получавших трастузумаб, прогрессирование заболевания сопряжено с метастатическим поражением ЦНС. Малые молекулы, такие как лапатиниб, способны проникать через гематоэнцефалический барьер. В недавно проведенном исследовании II фазы у больных HER2-положительным РМЖ с метастазами в головном мозге частота объективного ответа (уменьшение размеров метастазов в головном мозге >50%) составила 6% для пациенток, получавших

только лапатиниб, и 20% для больных, принимавших лапатиниб и капецитабин. Более того, у 21% женщин, получавших только лапатиниб, и 40% больных, получавших комбинированную терапию, наблюдалось уменьшение размеров очагов метастатического поражения ЦНС минимум на 20%.

Были высказаны опасения по поводу потенциальной кардиотоксичности лапатиниба, но недавно проведенный объединенный анализ данных 3689 больных, лечившихся лапатинибом, свидетельствовал о достаточно низкой частоте кардиотоксических эффектов. В основном они сводились к бессимптомному снижению объема фракции выброса левого желудочка.

Доклинические исследования продемонстрировали синергизм между действием лапатиниба и трастузумаба на клеточных линиях РМЖ с гиперэкспрессией HER2 и на ксенографтных моделях. Предварительные результаты рандомизированного исследования III фазы применения лапатиниба с добавлением трастузумаба или без него у больных после нескольких линий лечения метастатического РМЖ продемонстрировали синергизм и увеличение времени до прогрессирования при применении комбинированной терапии. В настоящее время проводятся крупное исследование по применению лапатиниба и трастузумаба в качестве адьювантной терапии ALТТО (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization), а также небольшое исследование по применению лапатиниба и трастузумаба в качестве неoadьювантной системной терапии (Neo-ALТТО) у пациенток с HER2-положительным ранним РМЖ.

Лапатиниб в сочетании с гормонотерапией

Все больше данных говорят в пользу того, что взаимодействие между сигнальными путями рецепторов эстрогенов, HER2, EGFR и рецепторов инсулиноподобного фактора роста I (IGF-1 – Insulin-like Growth Factor) играет ключевую роль в формировании вторичной резистентности к гормонотерапии.

В доклинической модели лапатиниб восстанавливал чувствительность к тамоксифену гормоночувствительного, но резистентного к тамоксифену РМЖ. В настоящее время планируется проведение нескольких исследований, оценивающих эффективность лапатиниба в сочетании с гормонотерапией.

В исследовании III фазы EGF3008 летрозол применялся в качестве монотерапии или в сочетании с лапатинибом у больных HER2-положительным метастатическим РМЖ. Комбинированная терапия приводила к 29% снижению риска прогрессирования заболевания ($p=0,019$), средняя длительность периода до прогрессирования увеличилась с 3,0 до 8,2 мес. В настоящее время проводится крупное европейское исследование II фазы по изучению применения летрозола в виде монотерапии или в сочетании с лапатинибом в качестве неoadьювантной терапии больных гормоночувствительным HER2-негативным операбельным РМЖ (исследование LET-LOB). Лапатиниб также эффективен при применении у пациенток с воспалительными формами РМЖ как в виде монотерапии, так и в сочетании с паклитакселом.

Пертузумаб

Изучение роли ERBB-3 в передаче сигнала различных димеров и блокировании ERBB-2-зависимого сигнального пути при помощи фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K-Akt) открыло хорошую возможность разработки ингибиторов тирозинкиназы со специфической активностью,

направленной против ERBB-3. Однако разработка специфических ингибиторов тирозинкиназы против HER3 осложняется тем, что ERBB-3 обладает низкой киназной активностью.

Пертузумаб – антитело против ERBB-2, подавляющее сигнальный путь ERBB-3 за счет блокирования лигандобусловленной гетеродимеризации HER2 в HER3. Доклинические наблюдения на нескольких клеточных линиях РМЖ показали, что взаимодействие с ERBB-3 может быть более эффективным, нежели подавление EGFR в случае амплификации HER2. У пациенток с раком яичников высокий уровень экспрессии ERBB-3 коррелировал с худшими показателями выживаемости по сравнению с гиперэкспрессией ERBB-2.

Нератиниб

Недавно полученные предварительные данные продемонстрировали высокую противоопухолевую активность среди больных РМЖ с амплификацией HER2, ранее получавших лечение трастузумабом. Нератиниб является высокоселективным ингибитором EGFR и ERBB-2. Ожидается получение отдаленных данных; также планируется проведение новых исследований.

Анти-HER2-тирозинкиназы нового поколения

В настоящее время ведется разработка нового поколения анти-HER2-тирозинкиназ. Среди новых агентов – ЕКВ-569 и ВВВ 2992, которые сегодня изучаются в клинических испытаниях.

Также исследуются биспецифичные (эртумаксомаб) и триспецифичные антитела против ERBB-2. За последние десять лет существенно вырос терапевтический арсенал средств против рецепторов семейства EGFR, особенно при HER2-положительном РМЖ. Результаты клинических исследований указывают на то, что применение комбинированной терапии против HER2 характеризуется потенциально большей эффективностью по сравнению с использованием одного агента. Например, комбинация двух анти-HER2-препаратов – лапатиниба и трастузумаба – оказывается более эффективной, нежели монотерапия лапатинибом у больных, у которых наблюдается прогрессирование процесса после лечения трастузумабом. Одновременная экспрессия рецепторов эстрогенов и HER2 определяется у больных РМЖ примерно в 50% случаев HER2-положительных опухолей. Доклинические данные дают основание предполагать, что гиперэкспрессия HER2 свидетельствует о первичной резистентности к гормонотерапии. Однако новые клинические данные свидетельствуют о том, что сочетание анти-HER2-терапии и гормонотерапии в настоящее время может расцениваться как более предпочтительный вариант лечения.

RAS/MEK/ERK-пути

RAS (суперсемейство GTPases) является ключевым регуляторным ферментом различных биологических функций и делится на пять семейств: Ras, Rho, Rab, Sar1/Arf и Ran. Менее 5% больных РМЖ имеют мутации гена Ras; описана гиперактивация белка Ras при РМЖ. Гиперэкспрессия Rho при РМЖ ассоциирована с регионарным и отдаленным метастазированием, а также с воспалительной формой РМЖ.

Типифарниб – ингибитор фарнезилтрансферазы, тормозит рост РМЖ MCF-7 (End DW). В исследовании I фазы в монорежиме типифарниб был использован в дозах до 1300 мг 2 р/сут в течение 5 дней каждые 2 нед без значимых токсических эффектов. Для II фазы исследования

авторы рекомендовали снизить дозу типифарниба до 500 мг в том же режиме.

В исследовании типифарниба II фазы среди больных гормоночувствительным метастатическим РМЖ, прогрессирующим после двух линий гормонотерапии, у 10% пациентов наблюдался частичный ответ и у 25% – стабилизация. Основными побочными эффектами терапии были нейтропения, тромбоцитопения и нейротоксические явления. В другом исследовании применялась комбинация типифарниба с доксорубицином и циклофосфамидом в качестве неoadьювантной терапии пациенток с местнораспространенным РМЖ; после четырех циклов больные подвергались хирургическому лечению. Как показали серии биопсий, после лечения у 5 из 32 больных в первичной опухоли отмечалось ингибирование на 50% фарнезилтрансферазы и у 7 из 21 пациентки – полный лекарственный патоморфоз, который произошел у больных с ER-позитивными опухолями.

В рандомизированном исследовании II фазы 120 женщин с метастатическим РМЖ, не отвечавших на антиэстрогеновую терапию, комбинация типифарниба с летрозолом не привела к увеличению объективного ответа. Однако в другом исследовании II фазы у больных метастатическим РМЖ без предшествующей терапии комбинация типифарниба с фулвестрантом способствовала стабилизации процесса в 51,6% случаев.

PI3K/AKT – цель ингибиторов рапамицинового пути

PI3K-сигнальный путь имеет большое значение для ключевых клеточных функций: роста, пролиферации, развития, ангиогенеза и подвижности. Последние исследования показывают, что у пациентов со злокачественной опухолью амплификация, мутация и транслокация приводят к активации в PI3K/AKT/mTOR-пути. Активация мутации PI3K была описана примерно в 40% первичных опухолей молочной железы, что свидетельствует о важности PI3K в канцерогенезе при этом типе рака. Три mTOR-антагониста изучаются при РМЖ: эверолимус – ингибитор mTOR с лучшей пероральной доступностью, чем сиролимус; темсиролимус и дефоролимус (AP23573). Все три препарата продемонстрировали активность при РМЖ в доклинических исследованиях. Результаты исследования I фазы эверолимуса и темсиролимуса свидетельствовали о низком уровне побочных эффектов.

Эверолимус

Эверолимус был разработан при попытке улучшить фармакокинетические характеристики сиролимуса, в частности увеличить биодоступность при пероральном приеме. В рандомизированном исследовании II фазы в неoadьювантном режиме при сравнении комбинации эверолимуса с летрозолом у пациенток с ER-положительным РМЖ с летрозолом + плацебо наблюдалось существенное повышение частоты клинических ответов (68 против 59%; $p=0,0616$).

Темсиролимус

Темсиролимус – водорастворимый эфир сиролимуса с противоопухолевой активностью в доклинических моделях РМЖ. В исследовании I фазы у пациенток с распространенным заболеванием еженедельное внутривенное введение темсиролимуса (7,5 до 220,0 мг/м²) осложнялось тромбоцитопенией.

В ходе исследования II фазы у 13,8% женщин с местнораспространенным или метастатическим РМЖ при еженедельном внутривенном введении темсиролимуса (75 или 250 мг) наблюдалась стабилизация процесса. Наиболее частыми

побочными эффектами были мукозиты, макулопапулезная сыпь и тошнота. Предварительные результаты исследования II фазы комбинации темсиролимуса с летрозолом или летрозола в монорежиме свидетельствовали о стабилизации процесса (82 и 83% для непрерывного и курсового приема темсиролимуса и 79% для летрозола в монорежиме), но уровень выживаемости без прогрессирования на фоне комбинированной терапии, предположительно, может увеличиться.

В исследовании III фазы более чем у 1200 пациенток в постменопаузе с ER-положительным метастатическим РМЖ в качестве первой линии терапии применялся летрозол с/без темсиролимуса. Исследование было прекращено после промежуточного анализа, показавшего отсутствие преимущества комбинированной терапии. Исследования темсиролимуса в комбинации с другими препаратами сегодня продолжаются.

Ингибиторы инсулиноподобного фактора роста

Система IGF включает комплекс регуляторных сетей, состоящий из двух рецепторов, двух лигандов и IGF-связывающих белков. Несколько моноклональных антител (CP-751, 856, AMG 479 и IMC-A12) находится в стадии клинических испытаний лечения РМЖ.

Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1

Поли(АДФ-рибоза)-полимераза-1 (PARP-1) является одним из важнейших ферментов в клеточной пролиферации и репарации ДНК. Несколько PARP-I-ингибиторов было изучено в доклинических исследованиях в качестве агентов, повышающих эффективность химио- и радиотерапии. Предварительный анализ рандомизированного исследования II фазы комбинации гемцитабина и карбоплатина с/без ингибитора PARP-1 (BSI-201) у пациенток с трижды негативным метастатическим РМЖ показал повышение частоты объективных ответов, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости с BSI-201.

Олапариб – новый ингибитор PARP с высокой активностью у больных РМЖ, раком яичников и предстательной железы с мутацией BRCA1 или BRCA2. Результаты исследования I фазы показали, что у 12 из 19 пациентов наблюдалась стабилизация процесса, а у 9 пациентов – частичный ответ по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). У 9 из 24 больных, получавших 400 мг олапариба ежедневно, отмечался частичный ответ по RECIST; у 19% пациентов были зарегистрированы побочные эффекты III или IV степени токсичности, включая тошноту (2%) и рвоту (5,5%). Другие ингибиторы PARP (ABT-888, AG014699 и MK4827) в настоящее время проходят исследования II фазы.

За последнее десятилетие произошли серьезные изменения в лечении РМЖ, в частности более широко стала применяться таргетная терапия. Однако в монотерапии таргетные препараты показывают низкую активность. Кроме того, отбор пациентов для таргетной терапии остается сложной задачей, так как для прогнозирования действия большинства таргетных агентов недостаточно надежных биомаркеров. В связи с этим необходимо более глубоко изучать молекулярную биологию, сигнальные пути, определяющие патогенез этого многоликого и наиболее частого онкогинекологического заболевания.