



HER2 как мишень современной противоопухолевой терапии рака молочной железы

М.Б. Стенина

Адрес для переписки: Марина Борисовна Стенина, mstenina@mail.ru

Благодаря появлению анти-HER2-препаратов в противоопухолевой терапии рака молочной железы наметился серьезный прорыв. Данные препараты позволяют влиять на естественное течение болезни и менять судьбу большой категории больных. Это доказывает не только теоретическую, но и практическую возможность целенаправленного и эффективного воздействия на ключевые патогенетические механизмы канцерогенеза. В статье рассмотрены результаты исследований, посвященных изучению сравнительной эффективности анти-HER2-препаратов, применяемых при раке молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, противоопухолевая терапия, рецептор эпидермального фактора роста, трастузумаб, пертузумаб, лапатиниб

Рецептор эпидермального фактора роста HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) является одним из четырех трансмембранных тирозинкиназных рецепторов семейства рецептора эпидермального фактора роста (EGFR – epidermal growth factor receptor), в которое входят также HER1 (ErbB1 или EGFR), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). Все представители семейства EGFR (HER1, HER2, HER3, HER4) играют важную роль в нормальном развитии и дифференцировке клеток, поддерживая пролиферацию и препятствуя апоптозу. Однако чрезмерная активность этих рецепторов способна приводить к утрате контроля над процессами деления клеток, что, как известно, лежит в основе патогенетических меха-

низмов опухолевого роста. Гиперэкспрессия рецепторов семейства EGFR обнаруживается при многих злокачественных новообразованиях эпителиального происхождения, включая рак головы и шеи, толстой кишки, легкого, молочной железы, яичников, простаты, почек, поджелудочной железы, мочевого пузыря, и в большинстве случаев ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Все представители семейства EGFR имеют сходную структуру и состоят из внеклеточного лигандсвязывающего, трансмембранного и внутриклеточного доменов. Активация последнего считается инициальным событием сигнальной трансдукции, приводящей в конечном итоге к усилению пролиферации и угнетению апоп-

тоза. Для активации рецепторов необходимо их взаимодействие с соответствующими лигандами. Известны по крайней мере шесть лигандов, образующих семейство эпидермального фактора роста: EGF (epidermal growth factor), TGF-альфа (transforming growth factor), амфирегулин, гепаринсвязывающий EGF, бетацеллулин и эфирегулин. Примечательно, что опухоли, характеризующиеся гиперэкспрессией тирозинкиназных рецепторов, как правило, продуцируют и соответствующие лиганды.

При раке молочной железы (РМЖ) наиболее хорошо изучен HER2, наличие которого ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и служит показанием к назначению специфической терапии, направленной на его блокаду [1]. По данным разных авторов, от 10 до 34% случаев инвазивного РМЖ характеризуются положительным статусом HER2. Датой появления анти-HER2-терапии, видимо, следует считать 1984 г., когда был идентифицирован ген HER2, продуктом которого и является рецептор, носящий аналогичное название. Ген HER2 представляет собой протоонкоген и у человека располагается в длинном плече 17-й хромосомы (17q12) [2]. Сигнальные пути, активируемые HER2, включают MAPK (mitogen-activated protein kinase), PI3K/Akt (phosphoinositide 3-kinase), PLC-гамма (phospholipase C-гамма), PKC (protein kinase C)



и STAT (signal transducer and activator of transcription) [3]. Интересно, что HER2 не имеет идентифицированного лиганда и является излюбленным партнером для взаимодействия с другими членами семейства HER. Гетеродимеры с участием HER2, особенно HER2-HER3, отличаются большей стабильностью и потенциалом влияния на сигнальные пути.

Назначение анти-HER2-препаратов показано только при гиперэкспрессии HER2 (3+) по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) и (или) амплификации гена HER2, выявленной с помощью реакции гибридизации *in situ*. В повседневной практике определение HER2-статуса считается частью рутинного морфологического исследования опухоли. ИГХ-анализ – наиболее часто выполняемое первичное исследование, на основании которого оценивают экспрессию рецепторного белка на мембране опухолевой клетки. При сомнительном результате ИГХ-анализа (2+) HER2-статус должен быть уточнен с помощью реакции FISH (fluorescent in situ hybridization), которая позволяет определить коли-

чество копий гена HER2. При аккуратном выполнении ИГХ-реакции и грамотной трактовке ее результатов данные хорошо коррелируют с результатами FISH. Алгоритм изучения HER2-статуса представлен в рекомендациях, разработанных ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) и CAP (College of American Pathologists – Американская коллегия патологов) [4].

В настоящее время при РМЖ используются несколько препаратов с анти-HER2-активностью:

- ✓ трастузумаб (моноклональное антитело, связывающееся с экстрацеллюлярным доменом HER2; точный механизм действия до конца не ясен);
- ✓ лапатиниб (малая молекула, обратимо блокирует внутриклеточную тирозинкиназную активность HER2 и EGFR (HER1), подавляя MAPK и PI3K/Akt сигнальные пути);
- ✓ пертузумаб (гуманизированное моноклональное антитело, связывается с экстрацеллюлярным доменом HER2, препятствуя его димеризации с EGFR и HER3);

- ✓ трастузумаб эмтанзин (T-DM1; представляет собой конъюгат антитела трастузумаба и цитотоксического антимикротрубочкового агента DM1; после интернализации препарата HER2-положительной опухолевой клеткой происходит высвобождение DM1 в цитоплазму и воздействие на микротрубочковый аппарат клетки, приводящее к ее гибели).

Адьювантная анти-HER2-терапия

Сегодня единственным препаратом, разрешенным к применению в качестве адьювантной терапии, является трастузумаб. Его эффективность изучена в ряде крупных международных рандомизированных исследований. Результаты шести исследований с участием в общей сложности свыше 13 000 больных доступны для анализа и убедительно доказывают положительное влияние трастузумаба на показатели безрецидивной и общей выживаемости больных HER2-положительным РМЖ (табл. 1) [5–10]. Метаанализ, опубликованный в 2012 г. и включивший результаты лечения 11 991

Таблица 1. Результаты изучения трастузумаба в адьювантной терапии больных HER2-положительным раком молочной железы

Исследование	Популяция больных	Медиана времени наблюдения, мес.	Схемы лечения	Безрецидивная выживаемость, р	Общая выживаемость, р
HERA [5]	N(+) или N(-) с факторами высокого риска рецидива после завершения стандартной адьювантной химиотерапии (n = 5090)	96	Без адьювантной терапии Т один год Т два года	ОР 0,76; p < 0,0001	ОР 0,76; p < 0,0005
NSABP B-31/ NCCTG N9831 [6]	N(+) или N(-) с факторами высокого риска рецидива (n = 4046)	100,8	АС → Ptx АС → Ptx → Т	62,2% 73,7% (p < 0,001)	75,2% 84,0% (p < 0,0001)
NCCTG N9831 [7]	N(+) или N(-) с факторами высокого риска рецидива (n = 1944)	63,6	АС → PtxТ АС → Ptx → Т	84% (пять лет) 80% (p = 0,0216)	Нет данных Нет данных
BCIRG 006 [8]	N(+) или N(-) с факторами высокого риска рецидива (n = 3222)	65	АС → Dtx АС → DtxТ DtxCarbТ	75% 84% (p < 0,001 против х/т) 81% (p < 0,04 против х/т)	87% 92% (p < 0,001 против х/т) 87% (p < 0,038 против х/т)
PACS-04 [9]	N(+) (n = 528)	47	FEC или EDtx FEC или EDtx → Т один год	78% (три года) 81% (p = 0,41)	96% (три года) 95% (p = 2,38)
FinHER [10]	N(+) или N(-) с факторами высокого риска рецидива (n = 232)	62	Dtx или Vnr → FEC Dtx или Vnr → FEC-T	73,3% 83% (p = 0,12)	82,3% 91,3% (пять лет) (p = 0,094)
Метаанализ [11]	8 исследований (n = 11 991)	–		ОР 0,60; p < 0,00001	ОР 0,66; p < 0,00001

Примечание. Т – трастузумаб, А – доксорубин, С – циклофосфамид, Ptx – паклитаксел, Dtx – доцетаксел, Carb – карбоплатин, х/т – химиотерапия, F – фторурацил, E – эпирубицин, Vnr – винорелбин.



Таблица 2. Эффективность неоадъювантной (предоперационной) лекарственной терапии с включением анти-HER2-препаратов

Исследование	Количество больных	Режим	Объективные эффекты, %	pCR, %
NOAH [13]	228	$A_{60}PtX_{150} \times 3 \rightarrow PtX_{175} \times 4 \rightarrow C_{600}M_{40}F_{600} \times 3 + T \times \text{один год}$	–	38*
		$A_{60}PtX_{150} \times 3 \rightarrow PtX_{175} \times 4 \rightarrow C_{600}M_{40}F_{600} \times 3$	–	19*
CHERLOB [14]	121	$PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} \rightarrow FE_{75}C \times 4 + T_{4(2)}$	–	ER(+): 25,0* ER(-): 26,6*
		$PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} \rightarrow FE_{75}C \times 4 + L_{1250}$	–	ER(+): 22,7* ER(-): 35,7*
		$PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} \rightarrow FE_{75}C \times 4 + T_{4(2)} + L_{750}$	–	ER(+): 36,7* ER(-): 56,2*
TRYPHAENA [15]	225	$[F_{500}E_{100}C_{600} + P_{840(420)} + T_{8(6)}] \times 3 \rightarrow [Dtx_{75} + P_{840(420)} + T_{8(6)}] \times 3$	–	61,6** ER(+): 46,2** ER(-): 79,4**
		$[F_{500}E_{100}C_{600}] \times 3 \rightarrow [Dtx_{75} + P_{840(420)} + T_{8(6)}] \times 3$	–	57,3** ER(+): 48,6** ER(-): 65,0**
		$[Dtx_{75} + Carb_{AUC6} + P_{840(420)} + T_{8(6)}] \times 6$	–	66,2** ER(+): 50,0** ER(-): 83,8**
GeparQuinto [16]	597	$E_{90}C_{600} \times 4 + T \rightarrow Dtx_{100} \times 4 + T$	–	30,3*
		$E_{90}C_{600} \times 4 + L \rightarrow Dtx_{100} \times 4 + L$	–	22,7*
NeoALTTO [17]	455	$T_{4(2)} \times 6 \text{ нед.} \rightarrow (PtX_{80} + T_2) \times 12 \text{ нед.}$	70,5	27,6* ER(+): 22,7** ER(-): 36,5**
		$L_{1500} \times 6 \text{ нед.} \rightarrow (PtX_{80} + L_{1000}) \times 12 \text{ нед.}$	74,0	24,7* ER(+): 16,1** ER(-): 33,7**
		$(L_{1500} + T_{4(2)}) \times 6 \text{ нед.} \rightarrow (PtX_{80} + T_2 + L_{1000}) \times 12 \text{ нед.}$	80,2	46,8* ER(+): 41,6** ER(-): 61,3**
NeoSphere [18]	417	$(Dtx_{75(100)} + T_{8(6)}) \times 4$	80	21,5* 29,0***
		$(Dtx_{75(100)} + T_{8(6)} + P_{840(420)}) \times 4$	88	39,3* 45,8***
		$(T_{8(6)} + P_{840(420)}) \times 4$	68	11,2* 16,8***
		$(Dtx_{75(100)} + P_{840(420)}) \times 4$	71	17,7* 24,0***
NSABP B-41 [19]	529	$AC \times 4 \rightarrow PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} + T_{4(2)}$	–	52,5*** ER(+): 46,7*** ER(-): 65,5***
		$AC \times 4 \rightarrow PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} + L_{1250}$	–	53,2*** ER(+): 48*** ER(-): 60,6***
		$AC \times 4 \rightarrow PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} + T_{4(2)} + L_{1250}$	–	62*** ER(+): 55,6*** ER(-): 73***

* Отсутствие микроскопических проявлений болезни в молочной железе и лимфатических узлах.

** Отсутствие микроскопических проявлений болезни в молочной железе, без учета состояния лимфоузлов.

*** Отсутствие инвазивного рака в молочной железе, возможен внутритротоковый компонент, без учета состояния лимфоузлов.

Примечание. E – эпирубин, C – циклофосфамид, Dtx – доцетаксел, T – трастузумаб, L – лапатиниб, P – пертузумаб, PtX – паклитаксел, A – доксорубин, M – метотрексат, F – фторурацил, Carb – карбоплатин, AUC – площадь под фармакокинетической кривой, ER – рецепторы эстрогенов.

пациента, также показал, что терапия трастузумабом увеличивает безрецидивную (относительный интервал (ДИ) 0,50–0,71) и общую выживаемость (ОР 0,66; 95% ДИ 0,57–0,77) у больных HER2-положительным РМЖ (табл. 1) [11]. Особое значение при лечении трастузумабом имеет временной параметр его назначения – последовательно или одновременно с химиотерапией. В ходе исследований NSABP B-31, BCIRG 006 и FinHER одновременно назначали трастузумаб и химиотерапию, а в исследованиях HERA и PACS-04 трастузумаб назначали последовательно, то есть по окончании адъювантной химиотерапии. И только одно исследование N9831 было посвящено непосредственно изучению данного вопроса. Результаты второго планового анализа (медиана времени наблюдения – шесть лет) показали, что последовательное назначение трастузумаба увеличивало показатели безрецидивной выживаемости в меньшей степени, чем совместное назначение трастузумаба и химиотерапии [7]. Данные метаанализа подтвердили, что статистически значимое преимущество показателей общей выживаемости наблюдается только при одновременном назначении трастузумаба и химиотерапии (ОР 0,64; 95% ДИ 0,53–0,76) (для сравнения: при последовательном назначении ОР 0,85; 95% ДИ 0,43–1,67) [11]. Дискутабельным остается вопрос об оптимальной длительности введения трастузумаба с адъювантной целью. Результаты метаанализа и двух исследований, озвученные на конгрессе ESMO в 2012 г., подтверждают целесообразность назначения препарата в течение одного года. В частности, данные исследования HERA, посвященного сравнению эффективности одно- и двухгодичного лечения трастузумабом, продемонстрировали, что дополнительный год введения трастузумаба (в общей сложности два года) не привел к увеличению восьмилетней безрецидивной (76,0 и 75,8%; ОР 0,99; p=0,86) и общей выжи-



ваемости (87,6 и 86,4%; $p=0,63$) по сравнению с одногочетным. Эта закономерность справедлива как для гормонозависимых, так и для гормонезависимых опухолей [5]. Данный вопрос изучали также в исследовании PHARE. 3383 больных HER2-положительным РМЖ были рандомизированы на две группы: в первой трастузумаб применяли шесть месяцев, во второй – один год. При медиане времени наблюдения 3,5 года полученные результаты не подтвердили статистическую гипотезу о том, что шестимесячный срок введения трастузумаба не менее эффективен, чем одногочетный. Формально двухлетняя безрецидивная выживаемость была сопоставимой: 93,8% (95% ДИ 92,6–94,9) во второй группе и 91,1% (89,7–92,4) – в первой. Однако допустимое согласно дизайну исследования пограничное значение ОР 1,15, соответствовавшее критерию не меньшей эффективности, находилось в пределах ДИ (ОР 1,28; 95% ДИ 1,05–1,56; $p=0,29$). В группе более длительного введения трастузумаба было зафиксировано значительно больше случаев кардиотоксичности: 5,7 против 1,9% ($p < 0,0001$) [12]. Данные метаанализа также показали, что введение трастузумаба в течение года улучшает показатели общей выживаемости статистически значимо (ОР 0,67; 95% ДИ 0,57–0,80). В то же время при меньшей продолжительности (≤ 6 месяцев) имеется лишь тенденция к улучшению отдаленных результатов лечения без статистической значимости различий (ОР 0,55; 95% ДИ 0,27–1,11) [11].

Таким образом, в настоящее время стандартным для адъювантной терапии признано назначение трастузумаба в течение одного года, хотя изучение данного вопроса продолжается (исследования PERSEPHONE, HELLENIC, SHORT-HER, SOLD). К сожалению, маркеры, позволяющие выделить подгруппу больных, нуждающихся в более длительном назначении трастузумаба с адъювантной целью, отсутствуют.

В соответствующих клинических исследованиях, посвященных адъювантной терапии, изучаются другие анти-HER2-препараты: лапатиниб (ALTTO, TEACH), нератиниб (ExteNET), пертузумаб (APHINITY), T-DM1 (TDM4874g).

Неоадъювантная (предоперационная) анти-HER2-терапия

В последние годы особый интерес вызывает лекарственная терапия на дооперационном этапе (так называемая неоадъювантная, или предоперационная, терапия). В целом этот подход обеспечивает такой же выигрыш в выживаемости, как и адъювантная лекарственная терапия. Наряду с этим неоадъювантная лекарственная терапия в большинстве случаев позволяет превратить первично неоперабельную опухоль в операбельную, выполнить органосохраняющую операцию, когда исходно большой размер опухоли препятствует этому, а также изучить терапевтический эффект различных противоопухолевых препаратов, то есть оценить лекарственный патоморфоз. Последнее обстоятельство важно как с практической, так и с научной точки зрения.

Как известно, при HER2-положительном и тройном негативном РМЖ достижение полного лекарственного патоморфоза (pCR) ассоциируется с улучшением прогноза по сравнению со случаями резидуальной опухоли. Основные итоги наиболее значимых исследований, посвященных неоадъю-

вантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ, представлены в табл. 2. Результаты исследований убедительно показывают, что добавление к химиотерапии анти-HER2-препаратов существенно повышает частоту pCR [13–19]. В частности, в исследовании NOAH назначение трастузумаба в дополнение к химиотерапии позволило вдвое увеличить частоту pCR в молочной железе и подмышечных лимфоузлах – 19 против 38% ($p=0,001$), а также значительно улучшить отдаленные результаты лечения (табл. 3) [13, 20].

Сравнение трастузумаба и лапатиниба (в сочетании с химиотерапией) в исследованиях GeparQuinto и NeoALTTO показало более высокую активность трастузумаба [16, 17]. В исследовании GeparQuinto частота pCR составила 30,3 против 22,7% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,47–0,97; $p=0,04$). С учетом данных о меньшей эффективности лапатиниба его не рекомендуется использовать в неоадъювантной терапии в качестве единственного анти-HER2-препарата вне рамок клинических исследований.

В настоящее время показано, что одновременное использование двух анти-HER2-препаратов (так называемая двойная анти-HER2-блокада) эффективнее применения каждого в отдельности (CHERLOB, NeoALTTO, NeoSphere, NSABP B-41) [14, 17–19].

Интересные и важные с практической точки зрения результаты получены в исследовании фазы II

Таблица 3. Безрецидивная и общая выживаемость в исследовании NOAH [20]

Пятилетние показатели	HER2-положительные			HER2-отрицательные (n = 99)
	химиотерапия + трастузумаб (n = 117)	химиотерапия без трастузумаба (n = 118)	ОР (p)	
Бессобытийная выживаемость во всей группе, %	57,5	43,3	0,64 (0,016)	60,5
Бессобытийная выживаемость у больных с pCR, %	86,5	54,8	0,29 (0,008)	85,9
Общая выживаемость, %	73,5	62,9	0,66 (0,055)	76,4
Специфическая общая выживаемость, %	77,4	63,9	0,59 (0,023)	78,6



NeoSphere, посвященном изучению эффективности нового анти-HER2-препарата пертузумаба и сравнению четырех вариантов лечения:

- 1) трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел;
- 2) трастузумаб + пертузумаб;
- 3) пертузумаб + доцетаксел;
- 4) трастузумаб + доцетаксел.

Частота pCR была максимальной в группе двойной анти-HER2-блокады (трастузумаб + пертузумаб) в сочетании с доцетакселом ($p=0,014$) [18]. Эти данные совместно с результатами исследований при метастатическом РМЖ стали теоретическим обоснованием изучения двойных анти-HER2-комбинаций в адъювантной терапии (APHINITY, ALTTO), а режим «трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел» был разрешен к применению, в том числе в качестве неоадъювантной терапии.

Несмотря на успехи в лечении HER2-положительного РМЖ, произошедшие за последние годы, на многие вопросы пока нет ответов. Например, каковы оптимальные анти-HER2-препараты для двойной блокады HER2? Каков оптимальный химиотерапевтический режим для совместного использования с двойной блокадой HER2? Возможен ли отказ от химиотерапии у отдельных больных, получающих двойную HER2-блокаду? Какова роль двойной блокады в сочетании с гормонотерапией? Когда лучше использовать анти-HER2-терапию – до или после операции (при первично операбельном РМЖ)? Можно ли идентифицировать маркеры, предсказывающие эффект каждого из анти-HER2-препаратов, а также их комбинаций?

Метаанализ GBG (German Breast Group – Немецкая группа по изучению заболеваний молочной железы) и AGO Breast Group, включавший индивидуальные данные 6402 больных, получавших в различных клинических исследованиях доксорубицин/эпирубицин и паклитаксел/доцетаксел в сочетании с трастузумабом или без него, позволил выделить маркеры, предсказывающие высокую веро-

ятность полного морфологического эффекта:

- ✓ ER-отрицательный статус (ОР 3,2; 95% ДИ 2,7–3,8; $p < 0,0001$);
- ✓ HER2-положительный статус (ОР 2,2; 95% ДИ 1,8–2,5; $p < 0,0001$);
- ✓ высокая степень злокачественности (ОР 1,8; 95% ДИ 1,5–2,2; $p < 0,0001$);
- ✓ молодой возраст (ОР 1,3; 95% ДИ 1,2–1,6; $p < 0,0001$);
- ✓ нелобулярный гистологический вариант (ОР 1,7; 95% ДИ 1,2–2,3; $p < 0,001$);
- ✓ небольшой размер опухоли (ОР 1,5; 95% ДИ 1,2–1,9; $p < 0,0006$) [21].

Анти-HER2-терапия при метастатическом РМЖ

В настоящее время анти-HER2-терапия признана стандартным подходом к лечению метастатического HER2-положительного РМЖ и обычно дополняет химио- или гормонотерапию. Блокаду HER2 сигнального пути рекомендуется начинать как можно раньше и продолжать как можно дольше у всех больных с доказанным HER2-положительным статусом, за исключением тех случаев, когда имеются абсолютные противопоказания к назначению препаратов данной группы.

Жизнь любого препарата в онкологии начинается с изучения его эффективности и токсичности при метастатической болезни. Только наиболее эффективные лекарства с хорошей переносимостью продолжают изучать в адъювантной терапии. Так было и с анти-HER2-препаратами.

Трастузумаб

Первый анти-HER2-препарат трастузумаб сначала был разрешен к применению в первой линии терапии метастатического РМЖ в 1998 г. Этому решению предшествовала тщательная оценка препарата в соответствующих клинических исследованиях. В 2001 г. в исследовании фазы III D.J. Slamon и соавт. показали, что добавление трастузумаба к химио-

терапии (антрациклинами и таксанами) увеличивает на пять месяцев медиану продолжительности жизни (25,1 против 20,3 месяца; $p=0,046$), снижая на 20% риск смерти, медиану времени до прогрессирования (7,4 против 4,6 месяца; $p < 0,001$), частоту объективных эффектов (50 против 32%; $p < 0,001$) и медиану их продолжительности (9,1 против 6,1 месяца; $p < 0,001$) [22]. Противоопухолевая активность трастузумаба в монотерапии при HER2-положительном РМЖ невелика: частота объективных эффектов не превышает 19–26% в первой линии и 15% – во второй и последующих [23]. Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют о пользе добавления трастузумаба практически ко всем используемым при лечении РМЖ химиопрепаратам: паклитакселу (в сочетании с карбоплатином и без него), доцетакселу, винорелбину. По данным исследований фазы II, эффективность комбинаций трастузумаба с паклитакселом достигает 36–81%, доцетакселом – 44–70%, капецитабином – 44–63%, винорелбином – 44–84%, гемцитабином – 27,5–36% [24]. Трастузумаб изучали также в составе эндокринотерапии при гормонозависимом HER2-положительном РМЖ. Препарат продемонстрировал способность улучшать результаты лечения этой категории больных (TanDEM, eLECTRA) (табл. 4) [25, 26].

Лаплатиниб

Этот препарат появился позже трастузумаба и в монотерапии оказался эффективным у 1,4–24% больных в зависимости от линии терапии. С лаплатинибом, имевшим механизм действия, отличный от такового трастузумаба, связывали надежды на более высокую активность и возможность эффективной терапии при резистентности к трастузумабу. Однако прямое сравнение лаплатиниба с трастузумабом в первой линии терапии в сочетании с таксанами показало меньшую эффективность лаплатиниба: медиана времени до прогресс-



сирования составила 8,8 месяца в группе лапатиниба и 11,4 месяца в группе трастузумаба (ОР 1,33; $p = 0,01$) при отсутствии различий в продолжительности жизни (ОР 1,1; $p = 0,62$). Лечение лапатинибом сопровождалось большей токсичностью за счет гастроинтестинальных осложнений (диареи) [27]. На основании данных исследования по неоадьювантной терапии GeparQuinto, а также исследования CEREBEL, показавшего меньшую эффективность комбинации с лапатинибом, этот препарат сегодня оценивается как менее эффективный и более токсичный по сравнению с трастузумабом и вне рамок клинических исследований занимает нишу в комбинации с капецитабином на поздних этапах лечения (после того, как возможности других анти-HER2-препаратов исчерпаны).

Лапатиниб в комбинации с летрозолом был изучен в исследовании EGF3008 при гормонозависимом HER2-положительном РМЖ: комбинированная терапия оказалась более эффективной по сравнению с монотерапией летрозолом как по показателю частоты объективных эффектов, так и времени до прогрессирования (табл. 4) [28].

Пертузумаб

Наиболее значимы результаты пилотного многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования фазы III CLEOPATRA, посвященного сравнению эффективности двойной блокады HER2 «пертузумаб + трастузумаб» и монотерапии трастузумабом (оба варианта анти-HER2-терапии назначались в сочетании

с доцетакселом) при метастатическом РМЖ. Добавление пертузумаба позволило существенно (на 6,1 месяца) увеличить время до прогрессирования (18,5 против 12,4 месяца; $p = 0,0001$) и снизить риск смерти на 34% (ОР 0,66; $p = 0,0008$): на момент анализа результатов медиана продолжительности жизни в группе пертузумаба не была достигнута, в то время как в группе контроля она составила 37,6 месяца. Частота объективных эффектов в группе пертузумаба была также значительно выше (80,2 против 69,3%; $p = 0,001$) [29, 30]. На основании полученных данных двойная блокада HER2 пертузумабом и трастузумабом в сочетании с доцетакселом зарегистрирована в США, Европе и России как режим первой линии терапии метастатического HER2(+) РМЖ.

Трастузумаб эмтанзин (Т-DM1)

Первые клинические исследования с участием многократно леченных больных (медиана количества линий терапии – 4) продемонстрировали значимую эффективность препарата с частотой объективных эффектов 44% [31]. В исследовании фазы III EMILIA при рандомизированном сравнении Т-DM1 с комбинацией капецитабина и лапатиниба у больных, получавших ранее таксаны и трастузумаб, были выявлены различия во времени до прогрессирования в пользу Т-DM1 (9,6 против 6,4 месяца; $p < 0,0001$). Снижение риска смерти в группе пациентов, получавших Т-DM1, составило 32% (ОР 0,68; $p = 0,0006$), что в абсолютных цифрах соответствовало увеличению продолжительности жизни в среднем на

5,8 месяца (медиана продолжительности жизни – 30,9 против 25,1 месяца). В ходе исследования не отмечалось каких-либо проявлений токсичности, отличавшихся от описанных ранее. Частота побочных эффектов 3–4-й степени выраженности была выше в группе больных, получавших комбинацию лапатиниба и капецитабина (40,8 против 57,0%) [32, 33]. В настоящее время Т-DM1 одобрен для лечения метастатического HER2-положительного РМЖ у больных, получавших ранее трастузумаб и таксаны (доцетаксел или паклитаксел) по поводу метастатической болезни, а также у больных, у которых прогрессирование болезни произошло в течение ближайших шести месяцев после завершения адьювантной терапии.

Таким образом, перечень блокаторов HER2 сигнального пути пополнился двумя новыми лекарственными средствами – пертузумабом и Т-DM1. Анализ результатов сравнительного изучения эффективности и токсичности препаратов этой группы позволил экспертам ASCO сформулировать первые рекомендации по лечению HER2-положительного метастатического и местнораспространенного РМЖ. Предлагается следующая последовательность назначения препаратов:

- 1) первая линия: трастузумаб + пертузумаб + таксаны;
- 2) вторая линия: трастузумаб эмтанзин (Т-DM1);
- 3) третья линия:
 - Т-DM1 (для больных, не получавших ранее Т-DM1);
 - пертузумаб (для больных, не получавших ранее пертузумаб);

Таблица 4. Результаты гормонотерапии ингибиторами ароматазы в сочетании с анти-HER2-препаратами и без них в первой линии терапии

Исследование, количество больных	Схема лечения	Время до прогрессирования, медиана, мес.			Объективные эффекты, %		Клиническое улучшение, %	
		г/г*	г/г + анти-HER2	ОР (95% ДИ)	г/г	г/г + анти-HER2	г/г	г/г + анти-HER2
TanDEM, n = 207 [25]	Анастрозол ± трастузумаб	2,4	4,8	0,63 (0,47–0,84)	7	20	28	43
EGF3008, n = 219 [28]	Летрозол ± лапатиниб	3,0	8,2	0,71 (0,53–0,96)	15	28	29	48
eLEcTRA, n = 92 [26]	Летрозол ± трастузумаб	3,3	14,1	0,67 (0,35–1,29)	13	27	39	65

Примечание. Г/г – гормонотерапия.



- лапатиниб + капецитабин, различные режимы химиотерапии + трастузумаб, лапатиниб + трастузумаб (для больных, получавших ранее пертузумаб и T-DM1) [34].

Положительный HER2-статус не является противопоказанием к гормонотерапии, хотя в целом свидетельствует о ее меньшей потенциальной эффективности по сравнению с HER2-отрицательными опухолями. Для больных с гормонозависимыми HER2-положительными опухолями рекомендуется либо стандартная терапия первой линии (химиотерапия + анти-HER2-терапия), либо (в отдель-

ных случаях) гормонотерапия в сочетании с анти-HER2-терапией или без таковой [34].

Заключение

Клинические достижения, связанные с появлением анти-HER2-препаратов, можно считать серьезным прорывом в противоопухолевой терапии РМЖ. Эти препараты позволяют влиять на естественное течение болезни и менять судьбу большой категории больных. Появление подобных средств доказывает не только теоретическую, но и практическую возможность целенаправленного и эффективного воздействия

на ключевые патогенетические механизмы канцерогенеза. Однако, как и в случае гормонотерапии (которая считается первым видом таргетного лечения), даже при наличии известной мишени эффективность поражающего ее препарата не достигает 100%. Это объясняется разными механизмами устойчивости, большинство которых пока не расшифрованы. Поиск маркеров чувствительности, которые помогли бы выделить для каждого препарата целевую популяцию больных, является основным стратегическим направлением дальнейших научных исследований. ☺

Литература

1. Mitri Z., Constantine T., O'Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: pathophysiology, clinical use, and new advances in therapy // *Chemother. Res. Pract.* 2012. 2012:743193.
2. Coussens L., Yang-Feng T.L., Liao Y.C. et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene // *Science.* 1985. Vol. 230. № 4730. P. 1132–1139.
3. Roy V., Perez E.A. Beyond trastuzumab: small molecule tyrosine kinase inhibitors in HER-2-positive breast cancer // *Oncologist.* 2009. Vol. 14. № 11. P. 1061–1069.
4. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G. et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. The latest version // <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.50.9984>.
5. Goldhirsch A., Piccart-Gebhart M.J., Procter M. et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up // http://www.hematologyandoncology.net/files/2013/05/ho0213_sup21.pdf
6. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831 // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 33.
7. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 34. P. 4491–4497.
8. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 14. P. 1273–1283.
9. Spielmann M., Roché H., Delozier T. et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 36. P. 6129–6134.
10. Joensuu H., Bono P., Kataja V. et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 34. P. 5685–5692.
11. Moja L., Tagliabue L., Balduzzi S. et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 4. CD006243.
12. Pivot X., Romieu G., Debled M. et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 8. P. 741–748.
13. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9712. P. 349–350.
14. Guarneri V., Frassoldati A., Bottini A. et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 16. P. 1989–1995.
15. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 9. P. 2278–2284.
16. Untch M., Loibl S., Bischoff J. et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 2. P. 135–144.
17. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // *Lancet.* 2012. Vol. 379. № 9816. P. 633–640.



18. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 1. P. 25–32.
19. Robidoux A., Tang G., Rastogi P. et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 12. P. 1183–1192.
20. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (CT+H) followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Suppl. 31. Abstr. 503.
21. Von Minckwitz G., Kümmel S. Integrated meta-analysis of 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane ± trastuzumab containing chemotherapy // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. Suppl. 2.
22. Slamon D.J., 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. № 11. P. 783–792.
23. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 3. P. 719–726.
24. Longo R., Torino F., Gasparini G. Targeted therapy of breast cancer // *Curr. Pharm. Des.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 497–517.
25. 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. № 33. P. 5529–5537.
26. Huober J., Fasching P.A., Barsoum M. et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLEcTRA trial // *Breast.* 2012. Vol. 21. № 1. P. 27–33.
27. Gelmon K.A., Boyle F., Kaufman B. et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy with lapatinib or trastuzumab as first line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919 // *J. Clin. Oncol.* 2012. Suppl. 30. Abstr. LBA671.
28. Johnston S., Pippen 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. № 33. P. 5538–5546.
29. Baselga J., Cortés J., Kim S.B. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 2. P. 109–119.
30. Swain S. Confirmatory overall survival analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive first-line metastatic breast cancer. Poster presentation at the 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstr. P5-18-26.
31. Krop I.E., Beeram M., Modi S. et al. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 16. P. 2698–2704.
32. Blackwell K.L., Miles D., Gianni L. et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane // *J. Clin. Oncol.* 2012. Suppl. 30. Abstr. LBA1.
33. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 19. P. 1783–1791.
34. Giordano S.H., Temin S., Kirshner J.J. et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.54.094.

HER2 as a Target for Modern Anti-Tumor Therapy of Breast Cancer

M.B. Stenina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Marina Borisovna Stenina, mstenina@mail.ru

A prominent breakthrough in anti-tumor therapy has become evident due to appearance of anti-HER2 agents. The latter allow to impact on natural course of disease and influence of fate of many patients. It proves both theoretical and practical opportunity for targeted and effective impact on key pathogenetic mechanisms of cancerogenesis. Here, we discuss results of the studies aimed at investigating comparative efficacy of anti-HER2 drugs used in breast cancer.

Key words: breast cancer, anti-tumor therapy, epidermal growth factor receptor, trastuzumab, pertuzumab, lapatinib

Онкология