



Таргетная терапия рака молочной железы

Д.м.н. М.Б. СТЕНИНА, М.А. СКРЫПНИКОВА

В статье описан положительный опыт использования современных таргетных препаратов при лечении РМЖ, как уже применяемых, так и находящихся на различных этапах изучения.

Перспективно оценивается роль антиангиогенной терапии РМЖ. Представлены новые препараты, первые клинические испытания которых дали обнадеживающие результаты.

Препараты таргетной направленности сегодня входят в схемы лечения большого количества злокачественных новообразований, принципиально меняя возможности терапии и прогноз. Термин «таргетный» (англ. target – «мишень») предполагает действие препарата, повреждающее определенное звено канцерогенеза, хотя, строго говоря, этот принцип соблюдается далеко не всегда, а эффективность большинства таргетных препаратов, назначаемых по принципу адресной доставки, пока, увы, далека от 100%, что вызывает справедливую критику. Вместе с тем таргетные препараты, дополняя химио- и гормонотерапию, в ряде случаев позволяют существенно повысить эффективность лечения без серьезного усугубления токсичности.

Сегодня официально зарегистрированы три препарата, применяемых при лечении рака молочной железы (РМЖ) и относящихся к группе таргетных: два из них – трастузумаб и лапатиниб – воздействуют на представителей семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и назначаются больным с гиперэкспрессией HER-2/neu или ампли-

фикацией гена HER-2/neu. Третий препарат – бевацизумаб – обладает антиангиогенными свойствами и воздействует на лиганд рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

Справедливости ради следует упомянуть и самый первый таргетный препарат, созданный задолго до появления термина «таргетная терапия», но обладающий наибольшей эффективностью среди всех известных таргетных препаратов, – это тамоксифен, блокатор эстрогеновых рецепторов (ER), назначаемый при гормонозависимых опухолях; эффективность его в монотерапии достигает 70–80%.

Анти-HER-2 терапия

Этот вид терапии показан при HER-2-позитивном РМЖ, то есть в тех случаях, когда при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) на поверхности опухолевой клетки выявляется повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER-2/neu (erbB2) или определяется амплификация соответствующего кодирующего гена при флуоресцентной/хромогенной гибридизации in situ (FISH/CISH). Согласно современной

молекулярной классификации, это могут быть HER-2/neu(+) и люминальный В типы РМЖ. Еще раз подчеркнем, что определение статуса HER-2/neu (с помощью ИГХ или FISH/CISH) является сегодня стандартной процедурой (по аналогии с ER и PgR), которая должна обязательно выполняться в рамках первичной диагностики. Сегодня при РМЖ разрешено клиническое применение двух анти-HER-2 препаратов – трастузумаба и лапатиниба.

Трастузумаб представляет собой моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену HER-2/neu и в монорежиме обладает умеренной эффективностью при метастатическом РМЖ (частота объективных эффектов в первой линии терапии не превышает 30–40%). Добавление трастузумаба существенно увеличивает противоопухолевую эффективность химиотерапии антрациклинами, таксанами, винорельбином, капецитабином, препаратами платины и гемцитабином. Назначение этих препаратов совместно с трастузумабом в первой и последующих линиях химиотерапии (вплоть до пятой) позволяет достичь частоты объективных эффектов от 24 до 81%. Увеличение противоопухолевого эффекта при комбинации трастузумаба и химиопрепаратов сопровождается незначительным усилением токсичности. Исключение составляет кардиотоксичность, присущая трастузумабу и усиливающаяся при его совместном применении с другими кардиотоксичными препаратами,



в первую очередь антрациклинами. В связи с этим до начала и в процессе лечения трастузумабом требуется оценка сократительной способности миокарда, особенно если имеется сопутствующая сердечно-сосудистая патология или терапия антрациклинами в анамнезе [1]. Есть сообщения об эффективности и относительной безопасности совместного применения трастузумаба с липосомальным доксорубицином, который представляет собой наночастицы доксорубицина, заключенные в полиэтиленгликолевую липосому; препарат обладает сходной с традиционным доксорубицином эффективностью и практически лишен кардиотоксических свойств [2].

Представляют интерес результаты ретроспективного анализа, проведенного S.S. Dawood и соавт., 2091 пациентки с метастатическим РМЖ, получавшей лечение в период с 1991 по 2007 г. Все больные были разделены на три группы:

- 1) HER-2/neu(-) вариант (1782 пациентки; 85,3%);
- 2) HER-2/neu(+) вариант без терапии трастузумабом в первой линии (118 больных; 5,6%);
- 3) HER-2/neu(+) вариант с терапией трастузумабом в первой линии (191 больная; 9,1%).

При медиане времени наблюдения за больными 16,9 мес. 1-летняя выживаемость в HER-2/neu(-) группе составила 75,1%, в HER-2/neu(+) группе с терапией трастузумабом – 86,6% и в HER-2/neu(+) группе без терапии трастузумабом – 70,2%. Иными словами, терапия трастузумабом обеспечила снижение риска смерти среди больных HER-2/neu(+) РМЖ на 44% ($p < 0,0001$) по сравнению с больными HER-2/neu(-) РМЖ, то есть добавление трастузумаба в схему лечения позволило изменить естественное течение HER-2/neu(+) РМЖ [3].

Трастузумаб существенно улучшает также результаты адъювантной терапии HER-2/neu(+) РМЖ, особенно при одновременном использовании с таксансо-

держателями режимами. В 2006 г. трастузумаб был одобрен FDA к применению в адъювантном режиме и является составной частью адъювантных режимов терапии. В настоящее время ведутся исследования по определению оптимальной продолжительности адъювантного лечения трастузумабом [4].

Добавление трастузумаба к режимам предоперационной химиотерапии позволяет значительно увеличить частоту полных морфологических регрессий и, как следствие, улучшить отдаленные результаты лечения. Эффективность трастузумаба в комбинации со стандартной химиотерапией изучалась в многоцентровом рандомизированном исследовании NOAN с участием в общей сложности 228 больных местнораспространенным HER-2(+) РМЖ. 115 пациенток получали комбинацию индукционной химиотерапии: 3 курса доксорубицина и паклитаксела ($60/150 \text{ мг/м}^2$ каждые 3 нед.) → 4 курса паклитаксела (175 мг/м^2 каждые 3 нед.) → 3 курса циклофосфида, метотрексата, фторурацила ($600/40/600 \text{ мг/м}^2$ каждые 4 нед.) и трастузумаба ($8 \text{ мг/кг} \rightarrow 6 \text{ мг/кг}$ 1 раз в 3 нед. в течение 1 года), а 113 пациенток – только химиотерапию. Добавление трастузумаба к химиотерапии позволило значительно улучшить 3-летнюю бессобытийную выживаемость (71% и 56% соответственно при комбинированной терапии и химиотерапии; HR = 0,59; $p = 0,013$) и увеличить вдвое число полных морфологических регрессий в молочной железе и подмышечных лимфоузлах (19% и 38% в группе химиотерапии и комбинированной терапии соответственно; $p = 0,001$). Подгрупповой анализ показал аналогичные различия и среди больных инфильтративно-отечным РМЖ [5].

Лапатиниб – ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста 1 (HER-1) и 2 (HER-2/neu). Лапатиниб в монотерапии обладает умеренной эффективностью (частота

Очень интересным представляется опыт использования двух анти-HER-2 препаратов – трастузумаба и лапатиниба, которые при совместном применении могут полностью блокировать erbB2 сигнальный путь и обеспечить максимальный противоопухолевый эффект в сравнении с монотерапией каждым из препаратов.

объективных эффектов в первой линии лечения составила 38%) и минимальной токсичностью [6]. У больных метастатическим HER-2/neu(+) РМЖ, получавших ранее антрациклины, таксаны и трастузумаб, назначение лапатиниба совместно с капецитабином позволило статистически значительно увеличить время до прогрессирования с 19 до 27 недель ($p = 0,001$) по сравнению с монотерапией капецитабином [7]. На основании полученных данных лапатиниб был зарегистрирован для лечения этой категории больных. Добавление анти-HER-2 препаратов к эндокринной терапии (летрозол и анастрозол) при гормонозависимых опухолях также повышает эффективность последней, хотя в целом результаты не столь выражены, как при химиотерапии [8, 9].

Очень интересным представляется опыт использования двух анти-HER-2 препаратов – трастузумаба и лапатиниба, которые при совместном применении могут полностью блокировать erbB2 сигнальный путь и обеспечить максимальный противоопухолевый эффект в сравнении с монотерапией каждым из препаратов. В исследовании K.L. Blackwell и соавт. показано, что комбинация трастузумаба и лапатиниба позволила увеличить 6-месячную выживаемость без прогрессирования в сравнении с монотерапией трастузумабом [10]. Несмотря на скромные результаты такого варианта лечения, подобный подход создает



предпосылки для полного отказа от крайне неспецифичной и высокотоксичной химиотерапии и требуют дальнейшего изучения, возможно, с использованием других таргетных препаратов. Целесообразность совместного назначения двух анти-HER-2 препаратов подтверждается и первыми результатами исследования NeoALTTO: комбинация трастузумаба и лапатиниба в сочетании с паклитакселом обеспечила достижение значительно большего числа полных морфологических регрессий (46,9%) по сравнению с режимами, в которых паклитаксел применяли в сочетании только с одним из этих препаратов (20,0% и 27,6%) [11]. В стадии изучения находятся и другие препараты, мишенью для которых являются рецепторы семейства EGFR. Пертузумаб – моноклональное антитело, нарушающее димеризацию HER-2 и препятствующее таким образом передаче сигналов, опосредованных HER-2-рецепторами (особенно HER-2/HER-3). В ряде пилотных исследований II фазы было показано, что пертузумаб эффективен при резистентности к терапии трастузумабом [12], однако наилучшими оказались результаты комбинированного использования этих двух моноклональных антител [13]. Из 66 включенных в исследование больных контроль над болезнью (ПР + ЧР + СТ \geq 6 мес.) достигнут в 50% случаев, причем длительная стабилизация наблюдалась у 17 больных. Медиана времени до прогрессирования составила

5,5 мес. Комбинация обладала хорошей переносимостью, серьезной кардиотоксичности отмечено не было. В настоящее время закончен набор в рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности комбинации пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела в первой линии терапии диссеминированного HER-2(+) РМЖ (исследование CLEOPATRA).

Крайне интересным представляется препарат T-DM1, сочетающий в себе анти-HER-2 компонент трастузумаба (Т) и ингибитор полимеризации микротрубочек (производное мейтензина (DM1)). Предполагается, что это позволит осуществлять адресную доставку токсина и таким образом снизить системную токсичность, свойственную традиционным цитостатикам. В группе больных, получавших ранее многократные курсы лечения с включением трастузумаба и лапатиниба, применение T-DM1 позволило добиться объективного ответа у 33% пациентов, а контроля над болезнью – у 48%, медиана времени до прогрессирования составила 6,9 мес. [14]. В настоящее время инициировано исследование III фазы, сравнивающее эффективность T-DM1 и комбинации «лапатиниб + капецитабин» при прогрессировании на фоне трастузумаб-содержащей терапии (исследование EMILIA), а также исследование II фазы по изучению эффективности и переносимости комбинации T-DM1 в сочетании с пертузумабом. Планируется изучение T-DM1 в неoadъювантном и адъювантном режимах терапии HER-2(+) РМЖ. Поскольку в механизмы опухолевой прогрессии РМЖ вовлечены не только HER-1 и HER-2, в настоящее время ведется изучение эффективности необратимого пан-HER-тирозинкиназного ингибитора – нератиниба. В отличие от ряда других мультитаргетных тирозинкиназных ингибиторов, нератиниб продемонстрировал эффективность в монотерапии как у больных, ранее не получавших трастузумаб, так и у па-

циентов с прогрессированием опухоли на фоне терапии трастузумабом [15].

Антиангиогенная терапия

Ангиогенез, т.е. формирование сосудов, рассматривается сегодня как одно из ключевых звеньев формирования опухоли. Ангиогенез – сложный многоступенчатый процесс, который происходит не только в опухолевой, но и в нормальной тканях, в частности при беременности и заживлении ран. Ключевым звеном в этом процессе является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), представляющий собой лиганд рецептора VEGF, который регулирует рост новых кровеносных сосудов. Опухолевые клетки также обладают способностью секретировать VEGF и таким образом стимулировать рост патологических кровеносных сосудов в опухоли. VEGF экспрессируется в большинстве типов опухолей, в том числе и при РМЖ, и рассматривается сегодня как потенциальная мишень противоопухолевой терапии.

Бевацизумаб – пока единственный зарегистрированный при РМЖ препарат антиангиогенной направленности – представляет собой рекомбинантные гиперхимерные моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются с лигандом и ингибируют биологическую активность VEGF. В исследовании E2100, результаты которого послужили основанием для регистрации препарата при диссеминированном РМЖ, была показана способность бевацизумаба в комбинации с паклитакселом существенно увеличивать частоту объективных эффектов (21,2% в группе лечения паклитакселом и 36,9% в группе лечения бевацизумабом в комбинации с паклитакселом; $p < 0,001$) и медиану времени до прогрессирования (5,9 мес. и 11,8 мес. при применении паклитаксела и комбинации «бевацизумаб + паклитаксел» соответственно; HR = 0,60; $p < 0,001$) [16]. Однако ни в этом исследовании, ни в двух последующих (AVADO

Бевацизумаб – пока единственный зарегистрированный при РМЖ препарат антиангиогенной направленности – представляет собой рекомбинантные гиперхимерные моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются с лигандом и ингибируют биологическую активность VEGF.



и RIBBON-1) препарат не влиял на общую выживаемость. Поэтому в последнее время к применению бевацизумаба при РМЖ стали относиться более сдержанно, хотя препарат продолжает изучаться в адъювантной терапии. Более актуальным на сегодняшний день является вопрос о поиске маркеров, которые позволили бы выделить популяцию больных РМЖ, наиболее чувствительных к данному препарату.

Между тем антиангиогенные подходы по-прежнему представляют интерес при лечении некоторых молекулярных подтипов РМЖ, в частности так называемого тройного негативного. При подгрупповом анализе результатов исследования E2100 оказалось, что снижение риска прогрессирования при добавлении бевацизумаба было наиболее выраженным в подгруппах с ER(+)/PgR(+) и ER(-)/PgR(-). Учитывая, что около 90% больных, включенных в исследование, не имели гиперэкспрессии HER-2/neu, группу больных с ER(-)/PgR(-) можно рассматривать как группу с тройным негативным фенотипом [17]. В исследовании R. Greil и соавт. бевацизумаб назначался в неоадъювантном режиме в комбинации с доцетакселом и капецитабином у больных местнораспространенным HER-2-негативным РМЖ. Частота полной морфологической регрессии составила 22% во всей группе и 67% – у больных тройным негативным раком [18].

Роль бевацизумаба положительно оценивается и при HER-2(+) РМЖ (исследования AVAREL, HAX) в комбинации с трастузумабом, а также при гормонозависимом РМЖ: в пилотном исследовании A. Fogero-Torres и соавт. комбинация бевацизумаба с летрозолом позволила достичь объективного эффекта у 74% больных операбельным ER(+) РМЖ [19].

Среди других препаратов таргетной направленности, находящихся пока на стадии клинической оценки, в настоящее время большой интерес вызывает группа PARP-ингибиторов, которая

в большей степени изучается сейчас при тройном негативном подтипе РМЖ. Биологическое сходство тройного негативного (а точнее, базальноподобного) и BRCA1-ассоциированного РМЖ дает основание для использования аналогичных лечебных подходов, направленных, в частности, на поломки пути BRCA1. Например, известно, что при дефектах репарации ДНК, характерных для BRCA1-ассоциированного рака, более эффективны цитостатики, нарушающие синтез ДНК путем образования межнитевых сшивок, например производные платины. Новым классом препаратов, которые активны при дефектах репарации ДНК, связанных с мутацией BRCA1, являются ингибиторы PARP (поли(ADP-рибоза)полимеразы). PARP активирует восстановление разрывов цепи ДНК, предотвращая ее повреждение в опухолевых клетках, и является возможной терапевтической мишенью при BRCA1-ассоциированном РМЖ. Ингибирование PARP предотвращает активацию ферментов репарации ДНК и приводит к нарушению восстановления разрывов цепи ДНК. В результате накопления таких разрывов происходит арест репликации и формируются разрывы двухцепочечной ДНК, что в итоге ведет к генетической нестабильности и гибели опухолевой клетки. С учетом сходства на молекулярном уровне BRCA-ассоциированного и базальноподобного рака можно предполагать, что последний подтип обладает чувствительностью к ингибиторам PARP, о чем свидетельствуют доклинические исследования. Обнадешивают результаты первых клинических исследований ингибиторов PARP. Так, в исследовании II фазы изучалась эффективность комбинации гемцитабина и карбоплатина в сочетании с ингибитором PARP инипарибом и без него у 123 больных метастатическим тройным негативным РМЖ. Добавление инипариба к комбинации цитостатиков увеличило

Среди препаратов таргетной направленности, находящихся пока на стадии клинической оценки, большой интерес вызывает группа PARP-ингибиторов, которая в большей степени изучается сейчас при тройном негативном подтипе РМЖ. Биологическое сходство тройного негативного (а точнее, базальноподобного) и BRCA1-ассоциированного РМЖ дает основание для использования аналогичных лечебных подходов, направленных, в частности, на поломки пути BRCA1.

частоту объективных эффектов с 32 до 52% ($p = 0,02$), медиану времени до прогрессирования – с 3,6 до 5,9 мес. ($HR = 0,59$; $p = 0,01$) и медиану продолжительности жизни – с 7,7 до 12,3 мес. ($HR = 0,57$; $p = 0,01$). Существенных различий в частоте и спектре токсичности не выявлено, основными видами побочных эффектов 3–4-й степени в обеих группах были нейтропения, тромбоцитопения, анемия, слабость/астения, повышение уровня аланинтрансаминазы [20, 21].

Заключение

На сегодняшний день метастатический рак молочной железы по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. На протяжении почти 30 лет в области лечения диссеминированного РМЖ наблюдалась стагнация. Складывается впечатление, что к настоящему времени цитотоксическая терапия РМЖ достигла предела своей эффективности, и дополнительный прогресс в лечении может быть связан только с применением целевых (таргетных) агентов. Результаты клинических исследований различных таргетных препаратов позволяют надеяться на появление новых высокоэффективных и хорошо переносимых методов лечения РМЖ. 🍀

Литература
→ С. 70