



¹ НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

³ Дорожная
клиническая больница
им. Н.А. Семашко
ОАО «Российские
железные дороги»,
Санкт-Петербург

Новые возможности лечения HER2-позитивного рака молочной железы

В.Ф. Семиглазов¹, В.В. Семиглазов², К.С. Николаев¹,
Г.А. Дашян¹, Р.М. Палтуев³, Р.В. Донских¹

Адрес для переписки: Владимир Федорович Семиглазов, vsemiglazov@mail.ru

Несмотря на эффективность трастузумаба в адъювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ), существует группа пациентов, у которых развивается рецидив заболевания, а при наличии отдаленных метастазов резистентность развивается неизбежно. В обзорной статье представлены клинические данные о HER2-таргетных препаратах, находящихся в стадии изучения, а также рассмотрены биологические обоснования для разработки агентов, направленных на преодоление анти-HER2-резистентности. В настоящее время в стадии клинического исследования находится множество HER2-таргетных агентов, например, моноклональные антитела, малые молекулы и конъюгаты «антитело – лекарственное средство». В клиническую практику уже внедрена концепция двойной анти-HER2-блокады, при этом пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом одобрен в качестве терапии первой линии метастатического РМЖ. Клинические испытания проходят активный агент T-DM1, анти-HER2-конъюгат «антитело – лекарственное средство». В качестве терапевтических мишеней рассматриваются некоторые молекулярные механизмы резистентности к блокаторам HER2; проводится разработка экспериментальных соединений.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, HER2-позитивный рак молочной железы, таргетная терапия, трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб, T-DM1, нератиниб, афатиниб, эверолимус

Введение

HER2-позитивный рак молочной железы (РМЖ) представляет собой молекулярный подтип РМЖ, характеризующийся агрессивным биологическим течением. Рево-

люцию в лечении данного заболевания произвел трастузумаб. Лапатиниб, показавший эффективность при метастатическом РМЖ (мРМЖ), одобрен для лечения пациентов, получавших предвари-

тельную терапию трастузумабом [1]. Тем не менее резистентность к анти-HER2-агентам является основной клинической проблемой, касающейся как ранних, так и поздних стадий заболевания, что определяет актуальность разработки новых вариантов лечения. Имеющееся в настоящее время многообразие анти-HER2-таргетных агентов клинически представлено следующими группами препаратов: моноклональные антитела, малые молекулы, конъюгаты «антитело – лекарственное средство». Комбинация HER2-таргетных агентов в режимах двойной блокады HER2 (human epidermal growth factor receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) уже применяется в клинической практике при мРМЖ, подтверждая доклиническую эффективность широкого спектра HER2-блокаторов. Были получены обнадеживающие результаты при применении данной группы препаратов в неоадъювантном лечении. Кроме того, в рамках крупных рандомизированных исследований продолжается поиск доказательств эффективности двойной анти-HER2-блокады в адъювантном режиме. Использование конъюгатов «антитело – лекарственное средство» представляет собой еще одно перспективное направление улучшения результатов лечения HER2-позитивного РМЖ, о чем



свидетельствуют положительные результаты клинических испытаний трастузумаба эмтансина (Т-DM1). Более того, понимание молекулярных механизмов промежуточной резистентности к HER2-блокирующим агентам открывает новые терапевтические возможности изучения нескольких таргетных агентов в ряде клинических исследований. В этой статье представлены клинические данные о HER2-таргетных препаратах, находящихся в стадии изучения, а также дан обзор биологических обоснований для разработки агентов, направленных на преодоление анти-HER2-резистентности.

Стратегии таргетной терапии HER2-позитивного РМЖ

Рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа (EGFR2; HER2/new, ErbB2), трансмембранный рецептор 2-го типа, представляет собой хорошо изученный онкоген, опосредующий множество онкогенных эффектов через взаимосвязанную активацию PI3K/Akt/mTOR- и Ras/Raf/MEK/ERK-сигнальных путей [2]. Амплификация гена и/или гиперэкспрессия белка обнаруживаются примерно у 20% больных РМЖ и отвечают за агрессивный биологический фенотип заболевания и худшие клинические исходы [3].

Внедрение трастузумаба, гуманизованного моноклонального антитела, направленного на IV домен HER2, представляет собой первую значительную веху в развитии анти-HER2-таргетных агентов. Трастузумаб является основным блокирующим HER2 агентом при всех стадиях HER2-позитивного РМЖ, изменяющим при этом естественное течение заболевания [4]. Лапатиниб – еще один важный анти-HER2-блокатор – представляет собой двойной EGFR/HER2-обратимый ингибитор тирозинкиназы, в настоящее время рекомендованный в сочетании с капецитабином или летрозолом для лечения пациентов с HER2-позитивным мРМЖ [4].

Несмотря на противоопухолевую активность этих двух агентов, у оп-

Таблица 1. Механизмы действия анти-HER2-блокирующих агентов

Класс препаратов	Агент	Механизм действия
Моноклональные антитела	Трастузумаб, пертузумаб	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ингибирование лиганднезависимой HER2/3-димеризации ■ Ингибирование HER2-опосредованных внутриклеточных сигналов ■ Индукция антителозависимой клеточной цитотоксичности
Конъюгаты «антитело – лекарственное средство»	Т-DM1	<ul style="list-style-type: none"> ■ Активация трастузумаба ■ Селективная доставка антимицротрубочкового агента DM1
Малые молекулы	Лапатиниб	<ul style="list-style-type: none"> ■ Обратимое ингибирование киназной активности HER2 ■ Обратимое ингибирование киназной активности p95HER2
	Афатиниб, нератиниб	<ul style="list-style-type: none"> ■ Необратимое ингибирование киназной активности EGFR/HER2/HER4 ■ Ингибирование киназной активности мутированного HER2

Таблица 2. Статус клинических исследований таргетных агентов при HER2-позитивном РМЖ различной степени распространенности

Агент	Адьювантная терапия	Неоадьювантная терапия	Первая линия терапии мРМЖ	Вторая и последующие линии терапии мРМЖ
Трастузумаб + лапатиниб	Фаза III (продолжается)	Фаза III (завершена)	Фаза I (продолжается)	Показание одобрено в декабре 2012 г.
Пертузумаб	Фаза III (продолжается)	Фаза III (завершена)	Утвержден	Фаза II (продолжается)
Т-DM1	Фаза III (продолжается)	Фаза II (продолжается)	Фаза III (продолжается)	Утверждение рассматривается
Афатиниб	–	Фаза II (продолжается)	–	Фаза III (продолжается)
Нератиниб	–	Фаза II (продолжается)	Фаза II (продолжается)	Фаза II (продолжается)
Эверолимус	–	–	Фаза III (продолжается)	Фаза III (продолжается)

ределенной подгруппы пациентов с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ отмечают рецидивы, при метастатическом заболевании первичная или вторичная резистентность развивается неизбежно. Именно поэтому ведется разработка методов лечения с использованием множества новых анти-HER2-таргетных агентов с различными механизмами действия (табл. 1), некоторые из них сегодня

проходят стадию клинического изучения (табл. 2). Одним из перспективных подходов представляется двойная анти-HER2-блокада. Комбинированное использование различных анти-HER2-таргетных агентов демонстрирует повышенную противоопухолевую активность, основанную на комбинентарности их механизмов действия, что приводит к более полной блокаде HER2. Эта стратегия уже



внедрена в клиническую практику при мРМЖ и продемонстрировала более высокую частоту полных патоморфологических регрессов (complete pathomorphological response – pCR) при проведении неоадьювантного лечения. Второй подход заключается в разработке анти-HER2-конъюгатов «анти-тело – лекарственное средство», примером которого служит внедрение препарата T-DM1. Третий подход, изучавшийся в клинической практике раньше других, предполагает уточнение молекулярных механизмов резистентности к анти-HER2-блокирующим агентам. Эта стратегия комбинирует HER2-блокирующие агенты со сложным блокирующим молекулярным медиатором анти-HER2-резистентности для «(ре)сенсбилизации» HER2-позитивных клеток РМЖ с целью блокирования HER2.

Трастузумаб и лапатиниб

Трастузумаб и лапатиниб обладают комплементарным механизмом HER2-блокады (см. табл. 1), и в доклинических исследованиях было выявлено синергическое взаимодействие между этими двумя агентами – показана повышенная антителозависимая клеточная цитотоксичность и усиленная индукция апоптоза на моделях опухолей ксенотрансплантатов [5, 6]. Комбинированное применение трастузумаба и лапатиниба при мРМЖ было оценено в III фазе исследования EGF104900, в котором пациентов, получавших трастузумаб, рандомизировали на получение только лапатиниба или лапатиниба в сочетании с трастузумабом. Результаты двойного HER2-блокирования привели к достоверному увеличению медианы беспрогрессивной выживаемости (progression-free survival – PFS; 11,1 недели и 8,1 недели соответственно, $p=0,011$) и общей выживаемости (overall survival – OS; 14 месяцев и 9,5 месяца соответственно, $p=0,026$), несмотря на значительный перекрест (52%) [7]. Токсичность режима «лапатиниб + трастузумаб» была приемлемой, отмечалось повышение частоты диареи 1-й и 2-й степени

($p=0,03$) и более высокая частота 20%-ного снижения фракции выброса левого желудочка (5,4 против 2,1%) по сравнению с монотерапией лапатинибом.

В неоадьювантном исследовании III фазы Neo-ALTTO (Neo-Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization trial) 455 пациентов с HER2-позитивным операбельным РМЖ были рандомизированы на получение лапатиниба, трастузумаба или их комбинации сроком до 6 недель. После этого периода больные получали комбинацию анти-HER2-агентов с паклитакселом в течение последующих 12 недель. Двойная HER2-блокада показала более значительное повышение частоты pCR по сравнению с группами, получавшими монотерапию трастузумабом или лапатинибом (pCR 51,3%, 29,5% и 24,7% соответственно, $p=0,0001$ для группы «трастузумаб + лапатиниб» в сравнении с монотерапией трастузумабом) [8]. Полные патоморфологические регрессы (pCR) наблюдались чаще у пациентов с гормон-рецептор-негативным РМЖ. Выраженной сердечной дисфункции не отмечено. В группе, получавшей лапатиниб, регистрировались нежелательные явления 3-й и 4-й степени, а также более высокая частота отмены лечения. Похожие результаты были получены в исследовании CHERLOB (Chemotherapy, Herceptin, and Lapatinib in Operable Breast Cancer study) [9]. Во II фазе исследования 121 пациент с операбельным HER2-позитивным РМЖ получал неоадьювантную таксан-антрациклинсодержащую химиотерапию в сочетании с лапатинибом (группа А), трастузумабом (группа В) или комбинацией «лапатиниб + трастузумаб» (группа С). В группе, получавшей комбинацию «лапатиниб + трастузумаб», отмечалась более высокая частота pCR (48%), чем в группе, получавшей только лапатиниб (pCR 28%) или только трастузумаб (pCR 32%). В еще одном неоадьювантном исследовании TBCRC 006 (Translational Breast Cancer Research Consortium) оценивали

эффективность комбинации «лапатиниб + трастузумаб» с любым режимом химиотерапии в течение 12 недель (в сочетании с гормональной терапией для пациентов с гормон-рецептор-позитивным РМЖ) [10]. Во II фазе исследования среди 64 пациентов с HER2-позитивным РМЖ со средним размером опухоли 6 см pCR был достигнут у 28%; и в этой работе было подтверждено, что у больных с гормон-рецептор-негативными опухолями чаще, чем при эстроген-рецептор-позитивной опухоли, отмечается pCR (42% и 21% соответственно).

В настоящее время комбинированное применение трастузумаба и лапатиниба изучается в ряде клинических исследований адьювантной терапии. В исследовании ALTTO (NCT00490139) – количество больных в III фазе исследования превышало 8300 пациентов – сравнивали эффективность монотерапии лапатинибом, монотерапии трастузумабом, трастузумаба с последующим применением лапатиниба и комбинации «трастузумаб + лапатиниб» у пациентов с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ. Первичной конечной целью данного исследования было сравнение показателей безрецидивной выживаемости (disease-free survival – DFS) между группами, получавшими монотерапию трастузумабом или комбинацию препаратов. Отметим: первый промежуточный анализ исследования ALTTO привел к закрытию группы, получавшей монотерапию лапатинибом, так как оказалось маловероятным, что результаты в данной группе будут лучше минимально допустимых пределов [11].

Пертузумаб

Пертузумаб, являясь человеческим моноклональным антителом, связывается с доменом II димеризации HER2, блокируя лиганд-индуцированную HER2/HER3-гетеродимеризацию [12]. Эта димеризация является важным молекулярным событием, отвечающим за злокачественную прогрессию клеток HER2-позитивного РМЖ через свою потенциальную способность



активировать сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR. Доклинические данные свидетельствуют о синергетическом эффекте пертузумаба в комбинации с трастузумабом. В настоящее время продолжаются клинические исследования, оценивающие стратегию двойной HER2-блокады [13].

В нескольких исследованиях I фазы, проводимых при мРМЖ, изучали эффективность пертузумаба либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с цитотоксическими агентами. В небольшом исследовании II фазы оценивали комбинацию пертузумаба и трастузумаба у 11 пациентов с HER2-позитивным мРМЖ, получавших предварительно терапию трастузумабом [14]. Общая частота ответов (overall response rate – ORR) составила 18%, частота клинической пользы (clinical benefit rate – CBR) – 44,5%, однако набор в данное исследование был преждевременно прекращен из-за проявлений кардиотоксичности. У 6 пациентов было зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка, в двух случаях оно составило более 15%, а у одного пациента развилась симптоматическая застойная сердечная недостаточность. В другом исследовании II фазы оценивали комбинацию пертузумаба с продолженной терапией трастузумабом у 66 больных HER2-позитивным мРМЖ, прогрессирующим на фоне терапии трастузумабом. В этой работе была показана многообещающая противоопухолевая активность данной комбинации: ORR достигла 24,2%, CBR равнялась 50%, при этом у пяти пациентов был получен полный ответ (complete response – CR; 7,6%) и у 11 пациентов – частичный ответ (partial response – PR; 16,7%) [15]. Профиль сердечно-сосудистой безопасности в данном исследовании был более благоприятным по сравнению с другими небольшими исследованиями; более того, ни одного пациента не исключили из исследования вследствие развития кардиотоксичности. Кардиальная безопасность пертузумаба была доказана по результатам объеди-

ненного анализа данных 598 пациентов, получавших пертузумаб либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с другими агентами. Было показано, что пертузумаб не приводит к значительному увеличению частоты побочных эффектов со стороны сердца [16].

Исследование CLEOPATRA (Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab; NCT00567190) представляет собой рандомизированное клиническое исследование III фазы, в которое было включено 808 пациентов с HER2-позитивным мРМЖ, ранее не получавших лечение и рандомизированных на получение или комбинации «доцетаксел + трастузумаб», или комбинации той же схемы с пертузумабом [17]. Двойная блокада HER2 продемонстрировала значительно более высокие показатели в отношении достижения первичной конечной точки исследования – выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с контрольной группой (медиана PFS равнялась 18,5 и 12,4 месяца соответственно, отношение рисков (ОР) 0,65, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,5–0,75, $p < 0,001$). Промежуточный анализ OS продемонстрировал тенденцию в пользу группы, получавшей пертузумаб. Второй анализ OS, проведенный среди 69% запланированных случаев для окончательного анализа, показал статистически значимое преимущество группы, получавшей пертузумаб (в этой группе медиана OS не была достигнута, в то время как в группе плацебо составила 37,6 месяца; ОР 0,66, 95% ДИ 0,52–0,84, $p = 0,0008$) [18]. Коэффициент объективного ответа (ORR) равнялся 69,3% в контрольной группе и 80,2% в группе, получавшей пертузумаб. Следует отметить, что только 10% пациентов, включенных в исследование CLEOPATRA, получали трастузумаб как часть (нео)адьювантной терапии. Тем не менее исследовательский анализ не выявил различий в эффективности у больных, получавших пертузумаб в соответствии с первичной терапией трастузумабом. Что касается токсичности, диарея, сыпь,

мукозиты, фебрильная нейтропения и сухость кожи любой степени наблюдались чаще в группе, получавшей пертузумаб. Профили сердечной безопасности между двумя группами были сопоставимы. Летожелудочковая систолическая дисфункция 3-й степени и выше была отмечена у 2,8% пациентов в контрольной группе и у 1,2% пациентов в группе, получавшей пертузумаб. На основании этих результатов пертузумаб одобрен для применения в терапии первой линии при HER2-позитивном мРМЖ, в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

Пертузумаб был также оценен в комбинации с трастузумабом в неоадьювантном режиме. В исследовании II фазы NeoSphere (Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in Early Regimen Evaluation; NCT00545688) 417 пациентов были рандомизированы на получение 4 циклов (12 недель) одного из следующих 4 режимов предоперационной химиотерапии: «трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел», «трастузумаб + доцетаксел», «пертузумаб + доцетаксел» или «трастузумаб + пертузумаб» [19]. Частота pCR (первичная конечная точка данного исследования) равнялась 45,8% для триплета, 29% в группе получения комбинации «трастузумаб + доцетаксел», 24% – «пертузумаб + доцетаксел» и 16,8% в группе, получавшей комбинацию пертузумаба и трастузумаба без химиотерапии. Во всех группах частота pCR была выше в подгруппе женщин с эстрогенрецепор-негативным РМЖ, при этом частота pCR равнялась 27,3% для женщин, получающих комбинацию «пертузумаб + трастузумаб» без химиотерапии. Данные результаты позволяют предположить, что от 17 до 27% женщин с HER2-позитивным РМЖ могут избежать назначения цитотоксической химиотерапии. В исследовании II фазы TRYPHAENA (NCT00976989) 225 пациентов были рандомизированы на получение одного из трех неоадьювантных режимов: пертузумаб в сочетании с трастузумабом, назначаемые одновременно с ант-



рациклин/таксансодержащей химиотерапией (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид (FEC), а затем доцетаксел), или двойная HER2-комбинация, назначаемая последовательно после схемы FEC, но одновременно с доцетакселом, или данный анти-HER2-дублет назначался одновременно с карбоплатином и доцетакселом [20]. Первичной целью данного исследования была сердечная безопасность, профиль которой оказался сопоставимым среди всех трех исследуемых групп. Частота pCR равнялась 61,6% в 1-й группе, 57% – во 2-й группе и 66,2% – в 3-й группе, при этом эстроген-рецептор-негативный статус опухоли коррелировал с более высокой частотой pCR (79,4%, 65,0% и 83,8% для соответствующей подгруппы 1, 2 и 3-й групп).

Указанные клинические данные стали основанием для проведения проспективных многоцентровых клинических исследований III фазы по оценке эффективности пертузумаба в адъювантном режиме – APHINITY (Adjuvant Pertuzumab and Herceptin in Initial Therapy of Breast Cancer, BIG 4-11; NCT01358877) является продолжающимся международным исследованием, в котором около 4800 пациентов с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ рандомизированы на получение либо трастузумаба, либо трастузумаба с пертузумабом в сочетании с цитотоксической химиотерапией.

Поколение низкомолекулярных ингибиторов

Нератиниб, являясь пероральным, необратимым ингибитором тирозинкиназы пан-HER-рецепторов, воздействующим на ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2) и ErbB4 (HER4), находится в стадии клинического исследования. Исследование II фазы оценивало эффективность нератиниба у пациентов с HER2-позитивным мРМЖ, которые ранее либо получали терапию трастузумабом (66 пациентов), либо не получали лечения (70 пациентов) [21]. Нератиниб продемонстрировал выраженную противоопухолевую ак-

тивность, при этом 16-недельный показатель выживаемости без прогрессирования (PFS) составил 59% для пациентов, которые предварительно получали трастузумаб, и 78% для пациентов, не получавших трастузумаб. Медиана PFS равнялась 22,3 и 39,6 недели соответственно. Наиболее частыми побочными явлениями были диарея (чаще 3-й и 4-й степени), тошнота, рвота и слабость. На фоне терапии нератинибом проявлений кардиотоксичности 3-й или 4-й степени не наблюдалось. Эффективность нератиниба в комбинации с трастузумабом также оценивали в исследовании I/II фазы, включавшем 45 пациентов, которые предварительно получали терапию трастузумабом по поводу HER2-позитивного мРМЖ [22]. В данном исследовании отмечалась значимая противоопухолевая активность комбинации: 16-недельный показатель выживаемости без прогрессирования (PFS) был достигнут у 47%, и медиана PFS составила 19 недель. В ходе исследования не наблюдалось новых проявлений токсичности. Были представлены предварительные итоги первого этапа исследования по оценке комбинации еженедельного применения паклитаксела с нератинибом и трастузумабом у женщин, предварительно получавших терапию трастузумабом по поводу HER2-позитивного мРМЖ. У 10 пациентов были получены положительные результаты, при этом был отмечен только один случай полного ответа (CR) и три случая частичного ответа (PR). Из нежелательных явлений наиболее часто регистрировали диарею 3-й и 4-й степени [23]. В другом исследовании I фазы, проведенном для оценки практической значимости нератиниба в сочетании с эверолимусом, выявлена противоопухолевая активность комбинации: из 8 пациентов, предварительно получавших терапию по поводу HER2-позитивного мРМЖ, у половины был получен частичный ответ (PR) и у остальных достигнута стабилизация заболевания (stabilization of disease – SD). ORR был отмечен у 67% [24]. В рандомизированном

исследовании II фазы сравнивали эффективность нератиниба с комбинацией «лапатиниб + капецитабин» во второй линии терапии мРМЖ. Нератиниб продемонстрировал высокий уровень противоопухолевой активности (общий объективный ответ (ORR) – 29%), однако он уступал комбинации «лапатиниб + капецитабин» по показателю медианы PFS, являющемуся главной целью исследования (медиана PFS – 4,5 и 6,8 месяца соответственно, ОР 1,3, 95% ДИ 1,0–1,8) [25]. В настоящее время проводится исследование III фазы по оценке эффективности нератиниба у пациентов с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ после завершения стандартной терапии трастузумабом в сочетании с адъювантной химиотерапией (NCT00878709).

Афатиниб является еще одним перспективным пероральным необратимым ингибитором тирозинкиназы пан-HER-рецепторов, находящимся в стадии клинического исследования. В одногрупповом исследовании II фазы оценили эффективность афатиниба у 41 пациента, получавшего предварительно терапию трастузумабом по поводу HER2-позитивного мРМЖ, при среднем количестве до трех линий химиотерапии (интервал 0–15) [26]. В данном исследовании была продемонстрирована значимая клиническая активность: у 4 пациентов (10%) наблюдался частичный регресс (PR), у 15 пациентов (37%) – стабилизация процесса как наилучший ответ, медиана PFS достигла 15,1 недели (95% ДИ 8,1–16,7). Наиболее частыми побочными явлениями 3-й степени были диарея и сыпь. В настоящее время продолжают исследования, оценивающие эффективность афатиниба при HER2-позитивном РМЖ. В исследовании III фазы (LUX-Breast 1, NCT01125566) пациенты с HER2-позитивным мРМЖ были рандомизированы на получение комбинации «афатиниб + винорелбин» или комбинации «трастузумаб + винорелбин» в качестве первой или второй линии терапии.



T-DM1

T-DM1 является конъюгатом «антитело – лекарственное средство», состоит из DM1 (антимикротрубочковый агент, производное майтансиноида), связанного с трастузумабом через неразрушенные тиоэфирные связи. T-DM1 доставляет данный сильнодействующий цитотоксический агент непосредственно к HER2-экспрессирующим клеткам. Как только T-DM1 связывается с HER2 на поверхности клетки, комплекс T-DM1-HER2 активируется, и антитело-компонент протеолитически разрушается, выпуская DM1 в цитоплазму [27]. Важно отметить, что T-DM1 сохраняет биологическую активность трастузумаба (то есть блокаду HER2-сигнального пути и индукцию антителозависимой клеточной цитотоксичности) [28]. Эти свойства являются биологическим основанием для дальнейшего изучения T-DM1 при HER2-положительном РМЖ.

В исследовании I фазы, включающем 24 пациента с поздними стадиями HER2-положительного РМЖ, получавших предварительно интенсивное лечение (в среднем до 4 первичных химиотерапевтических агентов при метастатическом заболевании), оценивали безопасность и переносимость T-DM1 в трехнедельном режиме с возрастающей дозой [29]. Максимальная переносимая доза T-DM1 равнялась 3,6 мг/кг, причем переходящая тромбоцитопения была дозозимитирующим проявлением токсичности. Профиль токсичности оказался благоприятным, общими нежелательными явлениями 2-й и более низкой степени являлись тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз, слабость, тошнота и анемия. Были также получены предварительные признаки противоопухолевой активности, при этом показатель CBR (определяемый как объективный ответ и стабилизация болезни в течение шести месяцев) среди 15 пациентов, получавших максимально переносимую дозу, составил 73%. Два последовательных одногрупповых исследования

II фазы изучали T-DM1 при HER2-положительном мРМЖ. В первом из них ORR составил 25,9% (95% ДИ 18,4–34,4) при независимой оценке 112 интенсивно предлеченных пациентов [30]. Для оценки медианы продолжительности ответа не было получено достаточно доказательств; медиана PFS равнялась 4,6 месяца (95% ДИ 3,9–8,6). Другое исследование II фазы оценивало монотерапию T-DM1 у 110 пациентов с HER2-положительным мРМЖ, которые ранее получали терапию трастузумабом, лапатинибом, антрациклинами, таксанами и капецитабином (в среднем до семи противоопухолевых препаратов при метастатическом заболевании) [31]. ORR равнялся 34,5% (95% ДИ 26,1–43,9), CBR – 48,2% (95% ДИ 38,8–57,9%), медиана PFS – 6,9 месяца (95% ДИ 4,2–8,4), а средняя длительность ответа составила 7,2 месяца (95% ДИ от 4,6 месяца до показателей, не поддающихся оценке). Оба исследования продемонстрировали благоприятный профиль токсичности. Чаще отмечались побочные явления 1-й и 2-й степени; наиболее частыми побочными явлениями 3-й и более низкой степени токсичности были тромбоцитопения и слабость.

В ходе рандомизированного исследования II фазы 137 ранее не получавших лечения пациентов были рандомизированы на получение или T-DM1, или трастузумаба с доцетакселом [32]. T-DM1 продемонстрировал значимое увеличение mPFS по сравнению с контрольной группой (14,2 и 9,2 месяца, $p=0,035$), в то же время не отмечалось никаких существенных различий в показателе ORR (64% для T-DM1 против 58% для контрольной группы) или в показателе CBR (75% для T-DM1 против 81% в контрольной группе). Профиль токсичности T-DM1 был благоприятным по сравнению с таковым при стандартном лечении, при этом частота нейтропении 3-й или 4-й степени равнялась 5,8% и 61%, а частота алопеции – 4,3% и 67% соответственно.

Недавно были опубликованы положительные результаты ран-

домизированного исследования III фазы EMILIA (NCT00829166) [33], подтверждающие противоопухолевую активность T-DM1 при HER2-положительном мРМЖ. В этом исследовании 991 пациент, ранее получавший трастузумаб и таксаны, был рандомизирован на получение препарата T-DM1 или лапатиниба в сочетании с капецитабином. Независимый анализ показал, что в группе приема T-DM1 отмечалось значительное увеличение показателя беспрогрессивной выживаемости (медиана PFS) по сравнению с группой, леченной комбинацией «лапатиниб + капецитабин» (9,6 и 6,4 месяца, ОР 0,65, 95% ДИ 0,55–0,77, $p<0,001$). Показатель ORR также был выше в группе, получавшей T-DM1 (43,6% и 30,8% соответственно, $p<0,001$), так же как и медиана длительности ответа (12,6 месяца против 6,5 месяца). Во втором промежуточном анализе значение медианы OS превзошло пороговое значение отсутствия эффективности (30,9 и 25,1 месяца соответственно, ОР 0,68, 95% ДИ 0,55–0,85, $p<0,001$) в группе приема T-DM1. Частота токсичных явлений 3-й или 4-й степени в общем была ниже в группе, получавшей T-DM1 (41% против 57%). На фоне терапии T-DM1 чаще отмечали случаи тромбоцитопении и повышения уровня печеночных ферментов и реж – диареи, тошноты, рвоты и ладонно-подошвенного синдрома по сравнению с группой, получавшей комбинацию «лапатиниб + капецитабин».

Несмотря на то что результаты исследования EMILIA продемонстрировали достоверные доказательства в пользу применения T-DM1 в качестве препарата выбора во второй линии терапии HER2-положительного мРМЖ, было инициировано еще одно рандомизированное исследование III фазы MARIANNE (NCT01120184), в котором предпринята попытка доказать возможность использования T-DM1 в первой линии терапии. В исследовании MARIANNE, включающем 1092 пациента, сравнивается эффективность комбинаций «T-DM1 + пертузумаб»,

Онкология



«Т-DM1 + плацебо» и «трастузумаб + таксаны». Еще одно исследование III фазы TН3RESA (NCT01419197) оценивает эффективность Т-DM1 в третьей и последующих линиях терапии. В этой работе пациенты с HER2-позитивным мРМЖ, получавшие ранее трастузумаб, лапатиниб или химиотерапию, были рандомизированы на получение Т-DM1 или терапии по выбору врача. Другие продолжающиеся в настоящее время исследования II фазы изучают возможность и/или противоопухолевой потенциал Т-DM1 в адъювантной (NCT01196052) и неoadъювантной терапии (NCT01745965) HER2-позитивного РМЖ.

Блокаторы PI3K/Akt/mTOR-сигнального пути

PI3K/Akt/mTOR представляет собой внутриклеточный путь передачи сигнала, дерегулирующийся при РМЖ и потенциально отвечающий за развитие резистентности к анти-HER2-блокирующим агентам [34]. На сегодняшний день эверолимус и его аналоги представляют собой наиболее клинически значимые таргетные препараты, направленные на данный сигнальный путь. В исследовании I фазы проводилось изучение триплета эверолимуса с паклитакселом и трастузумабом, применяющимся еженедельно у 33 пациентов, получавших предварительное лечение (медиана двух линий химиотерапии при мРМЖ в диапазоне от 0 до 17 линий) по поводу HER2-позитивного мРМЖ [35]. Были продемонстрированы обнадеживающие показатели противоопухолевой активности, при этом при длительности контроля заболевания в течение 6 месяцев или менее данный показатель составил 74% и значение медианы PFS достигало 34 недель (95% ДИ 29,1–40,7). Нейтропения 3-й и 4-й степени являлась наиболее распространенным проявлением токсичности (17 пациентов; 52%). В другом исследовании I фазы проводили оценку комбинации эверолимуса с винорелбином и трастузумабом у подобной популяции из 47 пациентов. По-

казатель ORR достиг 19,1%, срок наблюдения составил 6 или менее месяцев в 83% случаев, медиана PFS равнялась 30,7 недели (95% ДИ 28–44,9) [36]. Нейтропения (92%) и стоматит (70%) любой степени были наиболее частыми побочными явлениями. Результаты оценки двойной комбинации эверолимуса с трастузумабом при мРМЖ были получены в ходе объединенного анализа (47 пациентов) двух исследований I/II фазы, проводимых одновременно: показатель CBR равнялся 34%, медиана PFS – 4,1 месяца. В качестве наиболее частых побочных явлений регистрировали слабость, инфекционные осложнения и мукозиты [37]. В настоящее время продолжаются 2 исследования III фазы, в ходе которых изучают эффективность эверолимуса при HER2-позитивном мРМЖ: исследование BOLERO-1 (NCT00876395), оценивающее эффективность триплета «эверолимус + трастузумаб + паклитаксел» в первой линии терапии, и исследование BOLERO-3 (NCT01007942), оценивающее дополнительное значение винорелбина в комбинации с двумя таргетными агентами у пациентов, предварительно получавших лечение. Важно отметить, что клиническая активность аналогов эверолимуса объясняется молекулярным механизмом их действия, который заключается в ингибировании mTORC1, в то время как mTORC2 остается неповрежденным [38]. Для преодоления этого ограничения в настоящее время проводятся исследования целого ряда таргетных препаратов, блокирующих различные молекулярные компоненты сигнального пути PI3K/Akt/mTOR при HER2-позитивном РМЖ, а именно панблокаторы PI3K, блокаторы селективных изоформ PI3K, селективные блокаторы mTORC1/2, двойные блокаторы PI3K/mTOR и ингибиторы Akt [39].

Другие экспериментальные стратегии анти-HER2-блокады

Понимание молекулярной биологии HER2-позитивного РМЖ в сочетании с уточнением молекуляр-

ных механизмов резистентности к HER2-блокирующим агентам может привести к разработке эффективных таргетных препаратов. Продолжающиеся исследования комбинированного применения анти-HER2-таргетных агентов с соединениями, блокирующими другие сигнальные пути, должны в дальнейшем улучшить клинические исходы у пациентов с HER2-позитивным РМЖ. Представляются перспективным сочетание анти-HER2-терапии с препаратами, блокирующими рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R). Перекрестный механизм HER2 и IGF-1R хорошо изучен. Ингибирование IGF-1R восстанавливает чувствительность к трастузумабу, что подтверждено в доклинических исследованиях [40, 41]. В настоящее время продолжаются клинические испытания, оценивающие эту гипотезу.

Другим рациональным подходом считается комбинированная блокада HER2 и SRC. SRC представляет собой не связанную с клеточным рецептором тирозинкиназу и является одним из общих механизмов развития резистентности к трастузумабу, как приобретенной, так и развившейся *de novo* [42]. Блокирование SRC в комбинации с трастузумабом показывает повышенную синергическую противоопухолевую эффективность трастузумаба при трастузумаб-резистентных опухолях *in vivo*, что свидетельствует о потенциальной клинической значимости данного подхода. HER3, как уже было показано в доклинических испытаниях, является еще одной рациональной молекулярной мишенью при HER2-позитивном РМЖ. HER3 может быть потенциальным активатором PI3K/Akt-сигнального пути, и, как было показано, его активация происходит при HER2-блокаде [43]. Недавно были получены данные о том, что двойная HER2-блокада не полностью исключает функцию HER3 в клетках HER2-позитивного РМЖ, и, таким образом, добавление анти-HER3-таргетных моноклональных антител к двойной комбина-



ции трастузумаба и пертузумаба или трастузумаба и лапатиниба может привести к увеличению противоопухолевой активности [44].

Заключение

Вышеупомянутые данные подчеркивают противоопухолевый потенциал вновь разработанных анти-HER2-таргетных препаратов при HER2-позитивном РМЖ. Двойная HER2-блокада привела к клиническому успеху как при неoadъювантной терапии, так и при терапии мРМЖ. Изучение новых анти-HER2-конъюгатов «антитело – лекарственное средство» будет способствовать разработке новых вариантов лечения для таких пациентов, достигая потенциальной эффективности химиотерапии в сочетании с HER2-блокадой. Дальнейшие варианты лечения должны быть направлены на изучение молекулярных механизмов преодоления резистентности к анти-HER2-агентам. Тем не менее остается ряд нерешенных вопросов. В частности, не ясно, как выбрать лучшую оптимальную стратегию HER2-блокады для конкретного пациента. Очевидно, что для ответа на этот вопрос необходима разработка надежных предсказательных биомаркеров. На сегодняшний день только HER2 остается подходящим биомаркером для выбора тактики анти-HER2-терапии. В недавнем анализе исследования

CLEOPATRA не обнаружено других признаков для применения в качестве индивидуальных предсказательных маркеров [45].

Еще один актуальный вопрос: какие пациенты могут быть эффективно лечены анти-HER2-препаратами без добавления цитотоксической химиотерапии? Последние данные показывают, что позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ/КТ) может служить ценным диагностическим методом для достижения этой цели. В исследовании NEO-ALTTO при помощи ПЭТ оценивали способность картины метаболической реакции в опухоли предсказывать полный патоморфологический регресс (pCR) к моменту хирургического лечения при применении анти-HER2-терапии; частота pCR была в 2 раза выше у пациентов, у которых регистрировался ответ по данным ФДГ-ПЭТ/КТ (с использованием критериев Европейской организации по исследованию и лечению рака – European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [46]) по сравнению с пациентами, у которых не наблюдалось ответа (41% против 21% при ПЭТ/КТ, выполненной после 2 недель анти-HER2-терапии без химиотерапии) [47]. Полагаясь на эти многообещающие результаты, Международная группа по изучению рака молочной железы

(Breast International Group – BIG) планирует исследование DREAM с целью определения наиболее эффективной HER2-таргетной стратегии и раннего выявления группы пациентов, которые потенциально могли бы избежать назначения системной химиотерапии.

Перечислим еще несколько вопросов, ожидающих своего решения. Какова оптимальная последовательность лечения среди всего многообразия вариантов терапии, постоянно появляющихся в арсенале врача? Возможно ли для дальнейшего улучшения противоопухолевой эффективности двойной анти-HER2-блокирующей терапии использовать либо триплеты анти-HER2-препаратов, либо добавлять другие агенты, влияющие на механизмы анти-HER2-резистентности? Наконец, будут ли определены более эффективные анти-HER2-режимы адъювантной терапии с приемлемым профилем токсичности? Ответы на эти вопросы можно получить только при надлежащем проведении широкомасштабных клинических испытаний, что представляется затруднительным в условиях ограниченного финансирования национальных проектов здравоохранения. Тем не менее очевидно, что необходимо дальнейшее развитие новых направлений более эффективного лечения HER2-позитивного РМЖ. ☺

Литература

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Химиотерапия и таргетная терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 360 с.
2. Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the ErbB signaling network // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2001. Vol. 2. № 2. P. 127–137.
3. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // Science. 1987. Vol. 235. № 4785. P. 177–182.
4. Arteaga C.L., Sliwkowski M.X., Osborne C.K. et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2011. Vol. 9. № 1. P. 16–32.
5. Xia W., Gerard C.M., Liu L. et al. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells // Oncogene. 2005. Vol. 24. № 41. P. 6213–6221.
6. Scaltriti M., Verma C., Guzman M. et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity // Oncogene. 2009. Vol. 28. № 6. P. 803–814.
7. Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M. et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 21. P. 2585–2592.
8. 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.
9. *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. 1989–1895.
 10. *Chang J.C.N., Mayer I.A., Forero-Torres A. et al.* TBCRC 006: a multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab in patients with HER2-overexpressing breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstr. 505.
 11. *Bozovic I., Capelan M., de Azambuja E.* Breast International Group. Newsletter: accrual target reached and changes after IDMC recommendation. December, 2011 // <http://www.breastinternationalgroup>.
 12. *Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F. et al.* Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex // *Cancer Cell*. 2004. Vol. 5. № 4. P. 317–328.
 13. *Scheuer W., Friess T., Burtscher H. et al.* Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models // *Cancer Res*. 2009. Vol. 69. № 24. P. 9330–9336.
 14. *Portera C.C., Walshe J.M., Rosing D.R. et al.* Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with [corrected] human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer // *Clin. Cancer Res*. 2008. Vol. 14. № 9. P. 2710–2716.
 15. *Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. et al.* Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 7. P. 1138–1144.
 16. *Lenihan D., Suter T., Brammer M. et al.* Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. № 3. P. 791–800.
 17. *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.
 18. *Swain S.M., Kim S., Cortes J. et al.* Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBS) // San Antonio Breast Cancer Symposium. 2012. Abstr. P5-18-26.
 19. *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.
 20. *Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al.* Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: a randomized phase II study (TRYPHAENA) // *Cancer Res*. 2011. Vol. 71. Suppl. 24. P. 112s.
 21. *Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. et al.* Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 8. P. 1301–1307.
 22. *Swaby R., Blackwell K., Jiang Z. et al.* Neratinib in combination with trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer: a phase I/II study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. Suppl. 15S. Abstr. 1004.
 23. *Jankowitz R., Abraham J., Tan A.R. et al.* A phase I dose-escalation study evaluating weekly paclitaxel with neratinib and trastuzumab in women with metastatic HER2-positive breast cancer, NSABP FB-8 // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstr. 611.
 24. *Gajria D., King T., Pannu H. et al.* Combined inhibition of mTORC1 with Temsirolimus and HER2 with Neratinib: a phase I/II study in patients with metastatic HER2-amplified or triple-negative breast cancer // *Cancer Res*. 2011. Vol. 71. Suppl. P. PD09–08.
 25. *Martin M., Bonnetterre J., Geyer C.E. Jr. et al.* A phase 2, randomized, open-label study of neratinib (HKI 272) vs lapatinib plus capecitabine for 2nd/3rd-line treatment of HER2+ locally advanced or metastatic breast cancer // San Antonio Breast Cancer Symposium. 2011. Abstr. S5–7.
 26. *Hickish T., Wheatley D., Lin N. et al.* Use of BIBW 2992, a novel irreversible EGFR/HER 1 and HER2 tyrosine kinase inhibitor to treat patients with HER2-positive metastatic breast cancer after failure of treatment with trastuzumab // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. Suppl. 15S. Abstr. 1023.
 27. *Erickson H.K., Park P.U., Widdison W.C. et al.* Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing // *Cancer Res*. 2006. Vol. 66. № 8. P. 4426–4433.
 28. *Lewis Phillips G.D., Li G., Dugger D.L. et al.* Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate // *Cancer Res*. 2008. Vol. 68. № 22. P. 9280–9290.
 29. *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.
 30. *Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Vukelja S.J. et al.* Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 4. P. 398–405.
 31. *Krop I.E., LoRusso P., Miller K.D. et al.* A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 26. P. 3234–3241.
 32. *Perez E.A., Dirix L., Kocsis J. et al.* Efficacy and safety of trastuzumab-DM1 versus trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer patients with no prior chemotherapy for metastatic disease: preliminary results of a randomized, multicenter, open-label phase 2 study // 35th ESMO Congress. 2010. Abstr. LBA3.

Онкология



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. Berns K., Horlings H.M., Hennessy B.T. et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer // *Cancer Cell.* 2007. Vol. 12. № 4. P. 395–402.
35. Andre F., Campone M., O'Regan R. et al. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 34. P. 5110–5115.
36. Jerusalem G., Fasolo A., Dieras V. et al. Phase I trial of oral mTOR inhibitor everolimus in combination with trastuzumab and vinorelbine in pre-treated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. Vol. 125. № 2. P. 447–455.
37. Morrow P.K., Wulf G.M., Ensor J. et al. Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 23. P. 3126–3132.
38. O'Reilly K.E., Rojo F., She Q.B. et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 3. P. 1500–1508.
39. Sledge G.W., Cardoso F., Winer E.P. et al. A Dickens tale of the treatment of advanced breast cancer: the past, the present, and the future // *ASCO Educational Book.* 2012. P. 28–38.
40. Nahta R., Yuan L.X., Zhang B. et al. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. № 23. P. 11118–11128.
41. Huang X., Gao L., Wang S. et al. Heterotrimerization of the growth factor receptors erbB2, erbB3, and insulin-like growth factor-i receptor in breast cancer cells resistant to herceptin // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70. № 3. P. 1204–1214.
42. Zhang S., Huang W.C., Li P. et al. Combating trastuzumab resistance by targeting SRC, a common node downstream of multiple resistance pathways // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17. № 4. P. 461–469.
43. Garrett J.T., Olivares M.G., Rinehart C. et al. Transcriptional and posttranslational up-regulation of HER3 (ErbB3) compensates for inhibition of the HER2 tyrosine kinase // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. Vol. 108. № 12. P. 5021–5026.
44. Garrett J.T., Sutton C.R., Kuba M.G. et al. Dual blockade of HER2 in HER2-overexpressing tumor cells does not completely eliminate HER3 function // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19. № 3. P. 610–619.
45. Baselga J., Cortes J., Im S.A. et al. Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in HER2-positive, first-line metastatic breast cancer (MBC) // Abstracts: 35th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX: American Association for Cancer Research, 2012. Abstr. S5-1.
46. Young H., Baum R., Cremerius U. et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group // *Eur. J. Cancer.* 1999. Vol. 35. № 13. P. 1773–1782.
47. Gamez C., Flamen P., Holmes E. et al. FDG-PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2 positive breast cancer patients: the Neo-ALTO PET study results // *Eur. J. Cancer.* 2011. Vol. 47. Suppl. 1. P. S333–S334.

Novel opportunities for treatment of HER2-positive breast cancer

V.F. Semiglazov¹, V.V. Semiglazov², K.S. Nikolayev¹, G.A. Dashyan¹, R.M. Paltuyev³, R.V. Donskikh¹

¹ Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

² St. Petersburg Pavlov State Medical University

³ N.A. Semashko Railroad Hospital of the Russian Railways JSC, St. Petersburg

Contact person: Vladimir Fyodorovich Semiglazov, vsemiglazov@mail.ru

Despite efficacy of trastuzumab in adjuvant therapy of HER2-positive breast cancer (BC) there are patients who develop recurrences, and if distant metastases are present then therapeutic resistance develop inevitably. Clinical data on investigative HER2-targeting drugs are presented in the review and biological background for designing agents aimed at overcoming anti-HER2-resistance is described. Currently, a number of HER2-targeting agents go through a clinical study stage, e.g. monoclonal antibodies, molecules and antibody-drug conjugates. A concept of a double anti-HER blockade has been already introduced into clinical practice, and pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel was approved as a first line therapy of metastatic BC. An active agent T-DM1 which is an antibody-drug conjugate now undergoes a clinical trial. Some molecular mechanisms of resistance to HER2 blockers as therapeutic targets are being investigated; novel experimental compounds are being developed.

Key words: breast cancer, metastatic breast cancer, HER2-positive breast cancer, targeted therapy, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, T-DM1, neratinib, afatinib, everolimus