



<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава-соцразвития РФ

# Новое в таргетной терапии HER2-позитивного рака молочной железы

Т.Ю. Семиглазова<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>2</sup>, Л.В. Филатова<sup>1</sup>, И.В. Никитина<sup>1</sup>, П.В. Криворотько<sup>1</sup>, В.В. Клименко<sup>1</sup>, М.А. Осипов<sup>1</sup>, М.Л. Гершанович<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Татьяна Юрьевна Семиглазова, tsemiglazova@mail.ru

*В прошлом году была представлена доказательная база по эффективности и безопасности таргетных препаратов: трастузумаба для подкожного введения, T-DM1 (конъюгата моноклонального антитела – трастузумаба и химиотерапевтического агента – майтанзиноида DM1) и пертузумаба (ингибитора димеризации HER2-рецептора с рецепторами семейства HER) у больных HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ), в том числе с прогрессированием после трастузумаб-содержащих режимов.*

**Ключевые слова:** HER2-позитивный РМЖ, трастузумаб, трастузумаб для подкожного введения, пертузумаб, T-DM1

Рак молочной железы – социально значимое заболевание, лидирующее в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин практически во всем мире. Важно, что прошлое столетие ознаменовалось прогрессом в хирургическом, лучевом и лекарственном лечении рака молочной железы (РМЖ), начало нового столетия – развитием таргетной (биологически направленной) терапии. Известно более 100 потенциальных мишеней для таргетной терапии РМЖ, важнейшими из которых по-прежнему остаются рецепто-

ры эстрогенов и рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) [1, 2]. Таргетная терапия трастузумабом и лапатинибом у больных ранним и метастатическим HER2-позитивным РМЖ позволила улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости. С целью увеличения эффективности лечения больных таргетными анти-HER2-препаратами в настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на открытие новых биологических препаратов для комплексного преодо-

ления механизмов резистентности. В прошлом году была представлена основательная доказательная база по эффективности новых таргетных препаратов: трастузумаба для подкожного введения, T-DM1 (конъюгата моноклонального антитела – трастузумаба и химиотерапевтического агента – DM1 (производного майтанзина)) и пертузумаба (ингибитора димеризации HER2-рецептора с рецепторами семейства HER) у больных HER2-позитивным РМЖ, в том числе с прогрессированием после трастузумаб-содержащих режимов.

Трастузумаб для подкожного введения – новая форма введения трастузумаба в виде подкожной инъекции в фиксированной дозе 600 мг. Эффективность и безопасность подкожного введения препарата были доказаны в неoadъювантном исследовании III фазы HannaH [3] в сравнении со стандартной формой внутривенного введения трастузумаба у больных HER2-позитивным РМЖ на ранних стадиях (табл. 1) [3].

Результаты исследования показали, что в исследовании HannaH профиль безопасности новой формы трастузумаба соответство-



вал ранее изученному для трастузумаба (нежелательные явления включали алопецию, тошноту, нейтропению, диарею, астению и утомляемость), что объясняется сопоставимостью средних концентраций трастузумаба в крови как при подкожном, так и при внутривенном введении (геометрическое среднее концентрации трастузумаба в крови на 8-м цикле перед очередным введением препарата составило 69,0 и 51,8 мкг/мл соответственно). Существенно, что подкожное введение трастузумаба занимает около 5 минут, а инфузия препарата в существующей форме для внутривенного введения – более 30 минут. Таким образом, трастузумаб в виде подкожных инъекций является альтернативой для внутривенной формы трастузумаба, являющейся стандартом терапии пациенток с HER2-позитивным РМЖ. В перспективе новая форма препарата обеспечит пациентам эффективный и более удобный способ введения трастузумаба, а также снизит затраты на лечение по сравнению со стандартной формой внутривенного введения, так как пациенты будут проводить меньше времени в стационаре. Особенно это важно при лечении больных РМЖ на ранних стадиях, получающих трастузумаб в течение 1 года. На основании данных исследования HannaH была подана заявка на регистрацию подкожной формы трастузумаба в Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) для лечения HER2-позитивного РМЖ.

T-DM1 (трастузумаб эмтанзин) – новый таргетный препарат класса конъюгатов «антитело + лекарственное средство» для лечения HER2-позитивного (HER2+) РМЖ [4, 5]. DM1 (N-метил-N-[3-меркапто-1-оксопропил]L-аланин эфир майтанзинола) – это антимитотический цитостатик, который связан с моноклональным антителом посредством тиоэфирного мостика (линкера) [6]. Преимуществом использования тиоэфирного линкера в иммунokonъюгатах заключается в его стабильности в сыворотке при сохранении способности внутриклеточного выделения агента. *In vitro* производные майтанзина обладают противоопухолевой активностью в 25–500 раз выше, чем у паклитаксела, и на 2–3 порядка выше, чем у доксорубина [7]. Биологическая активность трастузумаба сохраняется в T-DM1, что делает возможным разрушение HER2-позитивных опухолевых клеток посредством антителозависимой цитотоксичности. Образовавшийся комплекс T-DM1-HER2 захватывается клеткой и распадается в лизосомах. После выхода цитостатика в цитоплазму происходит блокировка сборки микротрубочек, приводящая к гибели опухолевой клетки [8].

В исследованиях на клеточных культурах T-DM1 продемонстрировал высокую активность на клеточных линиях РМЖ с гиперэкспрессией HER2. На ксенотрансплантатах трастузумаб эмтанзин также продемонстрировал противоопухолевую актив-

Таблица 1. Эффективность стандартной и новой формы введения трастузумаба у больных HER2-позитивным РМЖ в неoadъювантном исследовании HannaH

Эффективность терапии	Внутривенное введение трастузумаба (n = 260)	Подкожное введение трастузумаба (n = 258)
Полный патоморфологический ответ	34,2%	39,2%
Общий ответ	88,8%	87,2%
Полный регресс	21,2%	21,7%
Частичный регресс	67,7%	65,5%
Стабилизация	3,8%	6,2%
Прогрессирование	1,9%	2,3%

n – количество больных.

ность при резистентном к трастузумабу РМЖ с гиперэкспрессией HER2.

Многообещающие результаты были получены в исследовании II фазы TDM4450g (при медиане наблюдения 13 месяцев) по сравнению эффективности и токсичности T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг каждые 3 недели против стандартной комбинации «трастузумаб + доцетаксел» (TD) у 137 больных HER2+ метастатическим РМЖ (мРМЖ) в 1-й линии лекарственного лечения [9]. В результате эффективный ответ в группе T-DM1, по оценке исследователей, составил 64,2%, в группе TD – 58,0%. Выживаемость без прогрессирования у больных, получавших T-DM1, составила 14,2 месяца, в то время как в контрольной группе – 9,2 месяца (p = 0,035). Таким образом, различия в медиане выживаемости составили 5 месяцев.

Спектр побочных эффектов T-DM1 характеризовался в основном тошнотой (47,8%), увеличением активности аспартат-аминотрансферазы (АСТ) (39,1%) и повышением температуры (39,1%). Токсичность III–IV степени у больных в группе T-DM1 регистрировалась в 2 раза реже по сравнению с большими группами TD (46,4% против 89,4% соответственно). В исследуемой группе T-DM1 полностью отсутствовали фебрильная нейтропения и сни-

Трастузумаб для подкожного введения – новая форма введения трастузумаба в виде подкожной инъекции в фиксированной дозе 600 мг. В перспективе новая форма препарата обеспечит пациентам эффективный и более удобный способ введения трастузумаба, а также снизит затраты на лечение по сравнению со стандартной формой внутривенного введения.



Таблица 2. Показатели эффективности и токсичности Т-DM1 против режима «капецитабин + лапатиниб» (XL) у больных HER2+ мРМЖ (n = 978) с прогрессированием после трастузумаба и доцетаксела (исследование EMILIA)

Показатели	T-DM1	XL	ОР (95% ДИ); p
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	9,6	6,4	0,65 (0,55–0,77); < 0,0001
Медиана общей выживаемости, мес.	30,9	25,1	0,68 (0,55–0,85); < 0,001
1-летняя выживаемость (95% ДИ), %	84,7 (80,8–88,6)	77 (72,4–81,5)	–
2-летняя выживаемость (95% ДИ), %	65,4 (58,7–72,2)	47,5 (39,2–55,9)	–
Объективный ответ, %	43,6	30,8	< 0,001
Продолжительность объективного ответа, мес.	12,6 (8,4–20,8)	6,5 (5,5–7,2)	–
Редуцирование дозы, %	16,3	X 53,4	
	–	L 27,3	
Побочные эффекты III–IV степени, %	40,8	57,0	–

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Экспозиция лечения пертузумабом и доцетакселом (PTD) у больных HER2+ мРМЖ (исследование CLEOPATRA)

Параметр	TD (n = 406)	PTD (n = 402)
<i>Пертузумаб</i>		
Медиана числа циклов (колебания)	15 (1–62)	24 (1–66)
Медиана времени лечения, мес.	11,4	17,4
<i>Доцетаксел</i>		
Медиана числа циклов (колебания)	8 (1–41)	8 (1–42)
Эскалация дозы до 100 мг/м <sup>2</sup>	60 (15,2%)	49 (12,0%)
Редукция дозы < 75 мг/м <sup>2</sup>	90 (22,7%)	104 (25,5%)
Отложенные и внезапно прерванные циклы, %	12,1	13,1

Таблица 4. Эффективность двойной блокады HER2 пертузумабом и трастузумабом в комбинации с доцетакселом (PTD) у больных HER2+ мРМЖ (исследование CLEOPATRA)

Показатели	TD (n = 336)	PTD (n = 343)	Значение p
Объективный ответ, %	69,3	80,2	0,001
Полный ответ, %	4,2	5,5	–
Частичный ответ, %	65,2	74,6	–
Стабилизация, %	20,8	14,6	–
Прогрессирование, %	8,3	3,8	–

TD – трастузумаб 8/6 мг/кг + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели, PTD – пертузумаб 840/420 мг + трастузумаб 8/6 мг/кг + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели.

жение фракции выброса левого желудочка до III–IV степени. Значительно меньшая токсичность Т-DM1 и удобный режим введения (30-минутная инфузия 1 раз в 3 недели) позволили сохранить качество жизни больных на более высоком уровне [10]. Хорошая переносимость Т-DM1 по сравнению с режимом «трастузумаб +

доцетаксел» связана с минимальным токсическим действием на организм вследствие адресной доставки цитостатика DM1 к опухолевой клетке HER2+ мРМЖ.

На конференции ASCO 2012 г. были представлены результаты первого запланированного промежуточного анализа исследования III фазы (медиана наблю-

дения – 12 месяцев) по оценке эффективности и токсичности Т-DM1 в сравнении со стандартным режимом «капецитабин + лапатиниб» (XL) у больных HER2+ мРМЖ (n = 978), резистентных к трастузумабу и таксанам [11]. Объективный ответ регистрировался достоверно чаще в группе Т-DM1 (43,6%) по сравнению с контрольной группой (30,8%) (p < 0,001). Различия в медиане продолжительности полученных объективных ответов составили 12,6 месяца и 6,5 месяца в пользу Т-DM1. Преимущества исследуемого препарата отмечены в отношении выживаемости без прогрессирования: 9,6 месяца у получавших Т-DM1 больных и 6,4 месяца у больных, получавших комбинацию «капецитабин + лапатиниб» (p < 0,0001). Медиана общей выживаемости на момент окончательного анализа [5] в исследуемой группе составила 30,9 месяца, тогда как в группе XL – 25,1 месяца (p < 0,001). Отмечено увеличение 1-годовой выживаемости с 77% у больных, получавших комбинацию капецитабина и лапатиниба, до 84,7% у больных, получавших Т-DM1 (конъюгат трастузумаба и цитостатика эмтанзина), а также увеличение 2-летней выживаемости (с 47,5% до 65,4% соответственно) (табл. 2) [5, 11].

Наиболее частыми побочными эффектами терапии Т-DM1 III–IV степени были тромбоцитопения



(12,9% против 0,2%), увеличение трансаминаз АСТ (4,3% против 0,8%) и АЛТ (2,9% против 1,4%). Типичными и предсказуемыми осложнениями III–IV степени комбинации XL были диарея (20,7% против 1,6%), ладонно-подошвенный синдром (16,4% против 0) и рвота (4,5% против 0,8%). Более мягкий токсический профиль Т-DM1 по сравнению с режимом «лапатиниб + капецитабин» связан с направленной доставкой цитостатика DM1 к опухолевой клетке HER2+ РМЖ, что ведет к уменьшению токсического действия на весь организм.

В этом году на основании результатов исследования EMILIA подана заявка на регистрацию применения трастузумаба эмтанзина при HER2-позитивном метастатическом РМЖ в Европе и США. Рецептор HER2 является преимущественным партнером для димеризации трех других рецепторов человеческого эпидермального фактора роста, поскольку не имеет лигандов и постоянно готов к взаимодействию с ними [12]. Предполагается, что димеризация рецепторов HER2 и HER3 является одной из ведущих причин развития лекарственной резистентности, так как ведет к повышению активности сигнальных путей PI3K и MAPK, ответственных за рост, пролиферацию и предотвращение апоптоза опухолевой клетки [13].

Синергизм действия пертузумаба (нового таргетного препарата в классе ингибиторов димеризации HER2) и трастузумаба впервые был продемонстрирован на моделях с перевиваемыми опухолями [14]. В пилотных исследованиях пертузумаб показал эффективность у больных HER2+ мРМЖ с прогрессированием заболевания после терапии трастузумабом [15], однако результаты лечения данной категории больных стали значительно лучше при двойной блокаде HER2. Учитывая то, что пертузумаб и трастузумаб не обладают перекрестной резистентностью и проявляют синергизм в отно-

Таблица 5. Эффективность двойной блокады HER2 пертузумабом и трастузумабом в комбинации с доцетакселом (PTD) у больных HER2+ мРМЖ (исследование CLEOPATRA)

Показатели	TD (n = 406)	PTD (n = 402)	ОР (95% ДИ); р
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	12,4	18,7*	0,69 (0,58–0,81); < 0,05
Медиана общей выживаемости, мес.	37,6	не достигнута	0,66 (0,52–0,84); 0,0008
1-летняя выживаемость, %	89	94	
2-летняя выживаемость, %	69	81	
3-летняя выживаемость, %	50	66	

\* По оценке исследователей.

TD – трастузумаб 8/6 мг/кг + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели, PTD – пертузумаб 840/420 мг + трастузумаб 8/6 мг/кг + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели.

шении противоопухолевой активности [16], с целью повышения эффективности лекарственного лечения больных HER2+ мРМЖ было инициировано исследование III фазы CLEOPATRA (CLinical Evaluation Of Pertuzumab and TRAstuzumab – Клиническая оценка пертузумаба и трастузумаба), направленное на изучение эффективности и переносимости комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» (PTD) [17]. В исследование были включены 808 больных HER2+ мРМЖ, не получавших ранее лекарственной терапии по поводу диссеминации процесса или с рецидивом после комплексного лечения, включающего неоадьювантную и/или адьювантную терапию. Эти больные были рандомизированы в две группы терапии: «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» и «пертузумаб + трастузумаб + плацебо» (контрольная группа). Группы были хорошо сбалансированы по основным клиническим характеристикам. Доза пертузумаба или плацебо была фиксированной и составила 840 мг с переходом на режим поддержки 420 мг. Трастузумаб больные получали в стандартном режиме, начиная с нагрузочной дозы 8 мг/кг и дальнейшим переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг. Доцетаксел назначался в дозе 75–100 мг/м<sup>2</sup> (было рекомендовано как минимум 6 циклов доцетаксела). Внутривенные инфу-

Таблица 6. Побочные эффекты (все степени) двойной блокады HER2 пертузумабом и трастузумабом в комбинации с доцетакселом (PTD) у больных HER2+ мРМЖ (исследование CLEOPATRA)

Побочный эффект, n (%)	TD (n = 396)	PTD (n = 408)
Диарея	191 (48,2)	278 (68,1)
Алопеция	240 (60,6)	248 (60,8)
Нейтропения	197 (49,7)	216 (52,9)
Тошнота	168 (42,4)	179 (43,9)
Слабость	148 (37,4)	155 (38,0)
Сыпь	95 (24,0)	149 (36,5)
Снижение аппетита	105 (26,5)	121 (29,7)
Мукозиты	79 (19,9)	112 (27,5)
Рвота	97(24,5)	104 (25,5)
Периферические отеки	122 (30,8)	101 (24,8)
Зуд	40 (10,1)	68 (16,7)
Запор	101 (25,5)	63 (15,4)
Сухость кожи	23 (5,8)	44 (10,8)
Систолическая дисфункция левого желудочка	34 (8,6)	22 (5,4)
Снижение ФВЛЖ < 50% или на > 10% от исходного показателя	28/378 (7,4)	18/394 (4,6)

зии препаратов (в соответствии со схемой лечения) повторялись каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. В группе пертузумаба (PTD) больные получили 24 (1–66) цикла, в контрольной группе (TD) – 15 (1–62) циклов с медианой продолжи-





Таблица 7. Побочные эффекты высокой степени ( $\geq 3$ ) двойной блокады HER2 пертузумабом и трастузумабом в комбинации с доцетакселом (PTD) у больных HER2+ мРМЖ (исследование CLEOPATRA)

Побочный эффект, n (%)	TD (n = 396)	PTD (n = 408)
Нейтропения	182 (46,0)	200 (49,0)
Фебрильная нейтропения	30 (7,6)	56 (13,7)
Лейкопения	59 (14,9)	50 (12,3)
Диарея	20 (5,1)	37 (9,1)

тельности лечения 17,4 и 11,4 месяца соответственно. В среднем больные получили по 8 циклов монокимиотерапии доцетакселом (табл. 3) [18].

При медиане наблюдения 19,3 месяца объективный ответ в группе PTD оказался достоверно выше по сравнению с группой контроля TD (80,2% и 69,3% соответственно). Это при том, что контроль над болезнью (полный регресс + частичный регресс + стабилизация) в группе «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» приближался к 100% (табл. 4) [17].

По оценке независимых экспертов и исследователей, добавление пертузумаба в стандартный режим 1-й линии лекарственного лечения HER2+ мРМЖ увеличило медиану выживаемости без прогрессирования на 6,1 месяца – с 12,4 до 18,5 месяцев ( $p < 0,001$ ) [17]. Выживаемость без прогрессирования была также достоверно выше в группе PTD у больных, получавших трастузумаб неоадъювантно или адъювантно (16,9 месяца против 10,4 месяца в группе TD), и у больных, никогда не получавших трастузумаб (21,6 месяца против 12,6 месяца соответственно). Окончательный анализ общей выживаемости (ОВ) был представлен в 2012 г. в Сан-Антонио на симпозиуме SABCS (Исследовательский центр терапии рака и Американская ассоци-

ация исследований рака) по раку молочной железы. Результаты исследования показали достоверное улучшение ОВ в сочетанной группе. Было отмечено снижение риска смерти на 34% (OR = 0,66;  $p = 0,0008$ ) у больных, получавших трастузумаб и доцетаксел в сочетании с пертузумабом, в сравнении с теми, кто получал только трастузумаб и химиотерапию. Также в группе пертузумаба исследователи выявили увеличение показателей 1-годичной, 2-годичной и 3-годичной выживаемости (табл. 5) [18]. На момент проведения анализа медиана ОВ у пациентов, которым проводилось лечение, включающее пертузумаб, еще не была достигнута, так как более половины из них были живы, тогда как медиана ОВ пациентов, получавших трастузумаб и химиотерапию, составила 37,6 месяца. Исходя из этих данных, участницам исследования CLEOPATRA, которые получали только трастузумаб и доцетаксел, была предложена возможность лечения комбинацией препаратов, включающей пертузумаб.

Токсический профиль этих режимов был в целом сопоставим (табл. 6, 7) [18]. Несколько чаще в группе пертузумаба регистрировались диарея (68,1% против 48,2%), сыпь (36,5% против 24,0%), мукузиты (27,5% против 19,9%),

фебрильная нейтропения (13,7% против 7,6%) и сухость кожи (10,8% против 5,8%).

При этом добавление пертузумаба к стандартной комбинации трастузумаба и доцетаксела не привело к увеличению частоты асимптоматических и серьезных кардиологических осложнений (табл. 6). Не было зарегистрировано дозолимитирующей кардиотоксичности.

Таким образом, синергизм пертузумаба и трастузумаба в блокаде рецептора HER2 приводит к преодолению лекарственной резистентности и, как следствие, к значимому увеличению частоты ответа на лечение и общей выживаемости больных. Учитывая все вышеизложенное, в июне 2012 г. комбинация пертузумаба (таргетного препарата в новом классе противоопухолевых агентов – ингибиторов димеризации), трастузумаба и доцетаксела была одобрена FDA (US Food and Drug Administration – Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) в качестве 1-й линии лечения HER2-позитивного метастатического РМЖ.

В заключение отметим: достигнут значимый прогресс в терапии метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2, а также изучены пути преодоления резистентности мРМЖ к стандартным программам лекарственного лечения. Внедрение в медицинскую практику новых таргетных препаратов – трастузумаба для подкожного введения, T-DM1 и пертузумаба – позволит индивидуализировать тактику лечения и тем самым повысить эффективность лечения и качество жизни женщин, страдающих HER2-позитивным раком молочной железы. ☺

### Литература

1. Семиглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58. № 2. С. 148–152.
2. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю. и др. Неоадъювантная системная терапия рака молочной железы: Руководство для врачей. СПб.: Аграф+, 2012. 112 с.
3. Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast



- cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. Suppl 9. P. 869–878.
4. 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.
  5. 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.
  6. Girish S., Gupta M., Wang B. et al. Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012. Vol. 69. № 5. P. 1229–1240.
  7. Junttila T.T., Li G., Parsons K. et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. Vol. 128. № 2. P. 347–356.
  8. Barok M., Tanner M., Köninki K. et al. Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo // *Breast Cancer Res.* 2011. Vol. 13. № 2. P. R46.
  9. Hurvitz S., Dirix L., Kocsis J. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab plus docetaxel (H+T) in previously-untreated HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): primary results of a randomized, multicenter, open-label phase II study (TDM4450g/BO21976) // *Eur. J. Cancer.* 2011. Vol. 47. Suppl. 330. Abstr. 5001.
  10. Bianchi G., Kocsis J., Dirix L. et al. Patient-reported outcomes from a randomized phase II study (TDM4450g/BO21976) of trastuzumab emtansine vs trastuzumab plus docetaxel in previously untreated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [Abstract P1-12-02] // *Cancer Res.* 2011. Vol. 71. Suppl. 24. P. 15s.
  11. Blackwell K.L., Miles D., Gianni L. et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. 18. P. LBA1.
  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. Hsieh A.C., Moasser M.M. Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3 // *Br. J. Cancer.* 2007. Vol. 97. № 4. P. 453–457.
  14. 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.
  15. Baselga J., Cortés J., Fumoleau P. et al. Pertuzumab and trastuzumab: re-response to 2 biological agents in patients with HER2-positive breast cancer which had previously progressed during therapy with each agent given separately – a new biological and clinical observation // *San Antonio Breast Cancer Symposium 9–13 December 2009.* Abstr. 5114.
  16. 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.
  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.B., 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 // *San Antonio Breast Cancer Symposium.* December 4–8 2012. Abstr. P5-18-26.

### New advances in targeted therapy of HER2-positive breast cancer

T.Yu. Semiglazova<sup>1</sup>, V.V. Semiglazov<sup>2</sup>, L.V. Filatova<sup>1</sup>, I.V. Nikitina<sup>1</sup>, P.V. Krivorotko<sup>1</sup>, V.V. Klimenko<sup>1</sup>, M.A. Osipov<sup>1</sup>, M.L. Gershanovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal state budgetary institution 'Petrov Research Institute of Oncology' of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

<sup>2</sup> State Educational Institution of Higher Professional Training 'St. Petersburg Pavlov State Medical University' of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Contact person: Tatyana Yuryevna Semiglazova; tsemiglazova@mail.ru

During last year new evidence-based information on efficacy and safety of targeted therapy emerged including data on subcutaneous trastuzumab, T-DM1 (antibody trastuzumab conjugated with chemotherapeutic agent maytansine derivative DM1), and pertuzumab (inhibitor of HER2-receptor dimerization with other HER-receptors) in patients with HER2-positive breast cancer, particularly in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab-containing regimens.

**Key words:** HER2-positive breast cancer, trastuzumab, subcutaneous trastuzumab, pertuzumab, T-DM1