

Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний

Н.И. Переводчикова

Molecular targeted drugs and their role in modern cancer treatment

N.I. Perevodchikova

SUMMARY

Presented are data on the new group of antitumor agents — molecular targeted drugs that modulate the dysregulated molecular pathways implicated in cancerogenesis. Among clinically used drugs of this group are inhibitors of epidermal growth factor receptors (EGFR's) — trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbix), panitumumab (Vectebix), erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), lapatinib (Tyverb), inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) — bevacizumab (Avastin), multitargeted inhibitors of intracellular signaling proteins and protein kinases — imatinib (Gleevec), dasatinib (Sprycel), nilotinib (Tasigna), sunitinib (Sutent), sorafenib (Nexavar), temsirolimus (Torisel), everolimus (Afinitor), inhibitors of protein degradation — bortezomib (Velcade) and non-receptor monoclonal antibodies — rituximab (Mabtera) and alemtuzumab (Campath). Introduction of targeted drugs in clinical practice dramatically changed the results of treatment in hematoblastoses and some solid tumors such as HER2 overexpressing mammary carcinoma and gastro-intestinal stromal tumors (GIST), improved results of chemotherapy in patients with head and neck cancers, colorectal cancer, NSCLC and opened some new possibilities for patients with metastatic renal cancer.

Keywords:

molecular targeted drugs, antitumor chemotherapy.

N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: n.perevodchikova@mail.ru

Принято в печать: 13 октября 2009 г.

РЕФЕРАТ

Представлены сведения о принципиально новой группе противоопухолевых средств — молекулярно-нацеленных таргетных препаратах, мишенью которых являются молекулы, участвующие в канцерогенезе. Среди используемых в клинике препаратов этой группы: ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста — трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс), панитумумаб (Вектибикс), эрлотиниб (Тарцева), gefitinib (Иресса), лапатиниб (Тайкерб); ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов — бевацизумаб (Авастин); мультитаргетные ингибиторы киназ — иматиниба мезилат (Гливек), дазатиниб (Спрайсел), сунитиниб (Сутент), сорафиниб (Нексавар), темсиролимус (Торисел), эверолимус (Афинитор); ингибиторы деградации белка — бортезомиб (Велкейд), а также моноклональные антитела к мембранным нерцепторным антигенам — ритуксимаб (Мабтера) и алектумумаб (Кэмпас). Введение в практику этих препаратов принципиально изменило возможности терапии гемобластозов и некоторых солидных опухолей, в частности HER2-позитивного рака молочной железы и гастроинтестинальных стромальных опухолей, а также позволило улучшить результаты химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, открыло определенные перспективы для больных с метастатическим раком почки.

Ключевые слова

молекулярно-нацеленные таргетные препараты, противоопухолевая химиотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи молекулярной биологии конца XX в., позволившие установить механизмы регуляции деления и гибели клеток, открыли перспективы создания противоопухолевых препаратов молекулярно-нацеленного действия, получивших название таргетных препаратов (от англ. *target* — мишень, цель). В принципе первыми противоопухолевыми препаратами молекулярно-нацеленного действия были созданные в 80–90-е годы XX в. блокаторы рецепторов стероидных гормонов — антиэстрогены и антиандрогены.

С развитием биотехнологий появились реальные возможности создания препаратов, направленно действующих на белки, которые участвуют в канцерогенезе и определяют способ-

ность опухоли к прогрессии и метастазированию.

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Мишенями таргетных препаратов являются факторы роста и их рецепторы, в первую очередь рецепторы эпидермального фактора роста (EGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул, нерцепторные тирозинкиназы (ТК), белки семейства Ras, циклин-зависимые киназы, молекулы, контролируемые апоптоз (Bcl2, p53 и др.) и ангиогенез.

Принципиальное отличие таргетных препаратов от «классических» противоопухолевых препаратов цито-

токсического действия (алкилирующие агенты, антиметаболиты, антибиотики, винкаалкалоиды, таксаны, ингибиторы топоизомеразы) состоит в том, что первые действуют направленно на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза, а вторые, также обладающие специфической направленностью, имеют точкой своего приложения такие общебиологические процессы, как синтез ДНК и митоз.¹

Объединяемые общим принципом молекулярно-нацеленного действия таргетные препараты по своей природе относятся к различным соединениям: это моноклональные антитела (МКА) к факторам роста и их рецепторам — трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс), панитумумаб (Вектибикс), бевацизумаб (Авастин); нерцепторные МКА и их конъюгаты — ритуксимаб (Мабтера), алемтузумаб (Кэмпас); малые синтетические молекулы — ингибиторы протеинкиназ — иматиниба мезилат (Гливек), гефитиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева), сунитиниб (Сугент), лапатиниб (Тайкерб), дазатиниб (Спрайсел), нилотиниб (Тасигна), сорафениб (Нексавар); короткие синтетические отрезки ДНК, связывающиеся с мРНК, — антисмысловые нуклеотиды — облимержен (Генасенс); природные соединения (Неовастат; флавоперидол); вирусы (AdP53, ONIX-015).

По принципу действия таргетные препараты могут быть разделены на две основные группы: 1) нацеленные на пути передачи сигнала в опухолевой клетке и 2) нацеленные на уникальный фенотип опухолевой клетки. К последней группе относятся используемые в онкогематологии МКА, распознающие и блокирующие специфические нерцепторные антигены поверхности клеток и оказывающие прямое цитотоксическое действие на эти клетки. К таким препаратам относятся гуманизованное мышинное антитело к поверхностному антигену CD20 В-клеток — ритуксимаб, с успехом применяемое при В-клеточных неходжкинских лимфомах и хроническом лимфолейкозе, а также гуманизованное мышинное МКА алемтузумаб против гликопротеида CD52 на поверхности В- и Т-клеток, естественных киллерных клеток, моноцитов и макрофагов. На базе этих МКА созданы конъюгаты с токсинами — гемтузумаб озогомицин (Милотарг), а также радиоиммуноконъюгаты — ибритумомаб тиуксетан (Зевалин) и ¹³¹I тозитумомаб (Бексар).

Основной принцип действия таргетных препаратов первой группы, т.е. препаратов, блокирующих передачу сигнала, базируется на том, что в норме лиганды (молекулы гормонов, цитокинов, факторов роста и др.) взаимодействуют с рецепторами клетки, а последние передают сигнал через сеть молекул, преимущественно белковых киназ, к ядру, что определяет способность клетки к пролиферации, дифференцировке, апоптозу, адгезии, ангиогенезу. В процессе канцерогенеза эта система дисрегулируется и клетка подвергается злокачественной трансформации.

На принципе блокирования передачи митогенных и антиапоптотических сигналов основано действие **препаратов, имеющих своей мишенью рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)**. Семейство трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста состоит из четырех членов: EGFR1 (син.: HER1, ErbB1), EGFR2 (HER2, ErbB2), EGFR3 (HER3, ErbB3), EGFR4 (HER4, ErbB4). Рецепторы представляют собой гликопротеиды, состоящие из трех доменов: экстрацеллюлярного, обладающего способностью связываться с лигандом, трансмембранного и интрацеллюлярного, обладающего ТК-активностью.

При связывании лиганда, например EGF, с экстрацеллюлярным доменом рецептора происходит димеризация, т.е. объединение двух связанных с лигандом рецепторов в единый функциональный комплекс с последующим аутофосфорилированием ТК внутриклеточного домена рецептора, что обе-

спечивает передачу сигнала внутрь клетки и затем внутриклеточную передачу его к ядру.

Стратегия таргетной терапии может включать:

- блокаду циркулирующих лигандов;
- блокаду связывания лигандов с экстрацеллюлярным доменом рецептора;
- ингибицию ТК внутриклеточного домена рецептора, что ведет к блокаде фосфорилирования, нарушая передачу сигнала от рецептора к молекулам, осуществляющим внутриклеточную передачу сигнала;
- внутриклеточную ингибицию белков, осуществляющих интрацеллюлярную передачу сигнала.

Примером блокады путем нейтрализации лиганда до его возможного связывания с рецептором является применение бевацизумаба — МКА к VEGF, циркулирующему в крови.

Примером блокады путем конкурентного связывания с экстрацеллюлярным доменом рецептора является использование МКА к EGFR1 — цетуксимаба.

Трастузумаб — МКА к рецептору HER2, лиганд которого неизвестен, блокирует этот рецептор, связываясь с его экстрацеллюлярным доменом.

Блокаду активности внутриклеточного домена EGFR1 осуществляют малые молекулы — ингибиторы ТК эрлотиниб и гефитиниб.

Двойной ингибитор ТК — лапатиниб — блокирует активность внутриклеточного домена рецепторов EGFR1 и HER2 (EGFR2).

Внутриклеточную блокаду передачи сигнала осуществляют мультитаргетные ингибиторы киназ — иматиниб, дазатиниб, сунитиниб, сорафениб, причем два последних препарата ингибируют рецепторы VEGF и рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGF), оказывая антиангиогенное действие, в связи с чем их обычно относят к антиангиогенным препаратам.

Ингибиторы белка mTOR, внутриклеточной серинтреониновой киназы, регулирующей пролиферацию клеток и ангиогенез, темсиролиму и эверолиму дают противоопухолевый эффект при раке почки.

В процессе развития опухоли важнейшую роль играет неоангиогенез, определяющий возможность роста и метастазирование опухоли и, соответственно, являющийся перспективной мишенью таргетной терапии. Наиболее практически ценным препаратом из **группы ингибиторов ангиогенеза** оказался бевацизумаб — рекомбинантное гуманизованное МКА к VEGF. Блокада VEGF с помощью бевацизумаба ведет к ингибции неоангиогенеза и оказывает противоопухолевое действие при колоректальном раке (КРР), раке молочной железы (РМЖ), раке почки, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ).

К таргетным препаратам относятся также препараты, влияющие на деградацию белков, в частности действующие на протеасомы. При миеломной болезни с успехом используется бортезомиб, ингибирующий функцию протеасомы 26S, осуществляющей внутриклеточную деградацию белка.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

За 10 лет, прошедших с того времени, когда появились первые клинические данные об эффективности трастузумаба при HER-2/неи-положительном РМЖ и иматиниба при хроническом миелолейкозе, огромное количество таргетных препаратов изучались и изучаются с точки зрения возможности их использования в клинике.

На сегодняшний день практическое применение получили 17 препаратов, используемые как в онкогематологии, так и при лечении солидных опухолей (табл. 1).

Таблица 1. Таргетные препараты, получившие клиническое применение

Препарат	Мишень	Противоопухолевое действие (спектр)
<i>Ингибиторы EGFR</i>		
1. МКА к EGFR		
Трастузумаб (Герцептин)	HER2 (EGFR-2)	HER2/неу-позитивный РМЖ
Цетуксимаб (Эрбитукс)	EGFR1	KPP, плоскоклеточный рак головы и шеи, НМРЛ
Панитумумаб (Вектибикс)	EGFR	KPP
2. Ингибиторы ТК EGFR		
Эрлотиниб (Тарцева)	EGFR1	НМРЛ, рак поджелудочной железы
Гефитиниб (Иресса)	EGFR1	НМРЛ
Лапатиниб (Тайкерб, Тайверб)	EGFR1, HER-2/неу (EGFR2)	HER2/неу-позитивный РМЖ
<i>Ингибиторы ангиогенеза</i>		
1. МКА к VEGF		
Бевацизумаб (Авастин)	VEGF	KPP, НМРЛ, рак почки, РМЖ
2. Мультитаргетные ингибиторы киназ, включая ТК VEGFR и PDGFR		
Сунитиниб (Сутент)	VEGFR, PDGFR, C-kit, FLT3, CSF1R, RET	GIST, почечноклеточный рак
Сорафениб (Нексавар)	C-RAF, BRAF, VEGFR2/3, PDGFR, C-kit, FLT3, RET	Почечноклеточный рак, печеночноклеточный рак
<i>Мультитаргетные ингибиторы киназ</i>		
Иматиниб (Гливек)	TK Bcr-Abl, PDGF, SCT, C-kit	ХМЛ, Ph-позитивный ОЛЛ, GIST
Дазатиниб (Спрайсел)	Bcr-Abl, C-kit, PDGFR β	ХМЛ, Ph-позитивный ОЛЛ
Нилатиниб (Тасигна)	Bcr-Abl	ХМЛ
Темсиролимус (Торисел)	mTOR	Почечноклеточный рак
Эверолимус (Афинитор)	mTOR	Почечноклеточный рак
<i>МКА к мембранным нерецепторным антигенам</i>		
Ритуксимаб (Мабтера)	CD20 В-клеточных лимфоцитов	В-клеточные НХЛ, ХЛЛ
Алемтузумаб (Кэмпас)	CD52	ХЛЛ, В-клеточные НХЛ
<i>Ингибиторы протеасом (ингибиторы деградации белков)</i>		
Бортезомиб (Велкейд)	Протеасома 26S	Множественная миелома

GIST — гастроинтестинальные стромальные опухоли; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

Учитывая механизм действия таргетных препаратов, теоретически их применение оправдано лишь у больных, опухоли которых содержат конкретные мишени для воздействия этих препаратов. Так, гуманизированное МКА к рецептору эпидермального фактора роста HER-2/неу — трастузумабу эффективно у 26% больных при РМЖ в случае гиперэкспрессии или амплификации HER-2/неу и не работает при опухолях с HER-2/неу-негативным статусом. Особое значение имеет углубленное изучение биологических особенностей возможной мишени таргетной терапии в сопоставлении с клинической эффективностью таргетного препарата, позволяющее уточнить биомаркер, имеющий предсказательное значение. Так, эффективность ингибиторов ТК EGFR1 — гефитиниба и эрлотиниба — при НМРЛ связана с наличием мутаций гена *EGFR*. Наличие мутаций в виде делеций экзонов 19 и 21 и увеличение копий гена *EGFR* по результатам флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) положительно коррелируют с эффективностью ингибиторов этой ТК.²⁻⁴ Характерно, что мутации ТК-домена EGFR чаще встречаются при аденокарциноме легкого и, особенно, при бронхоальвеолярном раке легкого у никогда не куривших женщин азиатского происхождения. Эти клинические характеристики нередко используются в качестве суррогатного биомаркера при решении вопроса о применении эрлотиниба и гефитиниба.

Токсичность таргетных препаратов своеобразна и отличается от таковой большинства классических цитостатиков. При меньшем угнетающем действии на кроветворение эти препараты чаще вызывают кожные сыпи, диарею, аллергические реакции, нарушение общего состояния, усталость. Препараты, имеющие своей мишенью EGFR (эрлотиниб, гефити-

ниб, цетуксимаб), вызывают характерные кожные изменения, что нередко положительно коррелирует с эффективностью этих препаратов. При клинических испытаниях антиангиогенных препаратов лимитирующей токсичностью оказались геморрагии и артериальная гипертензия, тромбоэмболические осложнения.

Токсичность каждого таргетного препарата имеет свои особенности; так, трастузумаб обладает кардиотоксичностью, что ограничивает возможности его комбинации с антрациклинами, а при использовании бевацизумаба описано редкое, но опасное осложнение — гастроинтестинальные перфорации. При терапии сорафенибом лимитирующей токсичностью является ладонно-подошвенный синдром.

Противоопухолевая активность и переносимость таргетных препаратов изучаются в **клинических исследованиях**, методика которых в принципе отличается от традиционной методики клинических испытаний классических цитостатиков. Таргетные препараты оказывают преимущественно цитостатическое, а не цитотоксическое действие. Основным клиническим критерием их эффективности является **время до прогрессирования и выживаемость больных**.

При солидных опухолях при оценке эффективности по шкале RECIST эффективность таргетных препаратов невысока и обычно не превышает 10–20%.

Ключевым моментом при клинических испытаниях таргетных препаратов является определение в процессе II фазы предсказательного таргетного биомаркера — классификатора (classifier), который может быть использован для отбора больных, потенциально чувствительных к новому препарату.⁵ Примером таких биомаркеров-классификаторов

для трастузумаба при РМЖ является гиперэкспрессия/амплификация HER-2/неи, для ингибиторов ТК EGFR1 при НМРЛ — разновидность мутаций гена EGFR.

При солидных опухолях большинство современных таргетных препаратов оказывает наиболее выраженное противоопухолевое действие в составе лекарственных комбинаций с классическими противоопухолевыми препаратами. Это определяет особое значение крупных многоцентровых рандомизированных исследований III фазы, позволяющих наиболее объективно оценить эффективность и переносимость новых терапевтических режимов с использованием таргетных препаратов.⁶

Таргетные препараты, являющиеся МКА, обычно достаточно удачно взаимодействуют с классическими цитостатиками. Разработаны режимы комбинированной химиотерапии РМЖ с использованием трастузумаба в сочетании с таксанами, алкилирующими агентами, капецитабином, навельбином, гемцитабином. Показана высокая противоопухолевая активность и в то же время опасная кардиотоксичность одновременного применения трастузумаба и антрациклинов, поэтому оно не рекомендовано.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях III фазы показана возможность улучшения результатов комбинированной химиотерапии путем использования бевацизумаба либо цетуксимаба в сочетании с комбинацией 5-фторурацила и лейковорина и комбинаций FOLFOX либо IFL при КРР, возможность успешного сочетания цетуксимаба и комбинации 5-фторурацила с производными платины при плоскоклеточном раке головы и шеи, а также улучшение результатов применения комбинации паклитаксела либо гемцитабина с производными платины при НМРЛ в случае одновременного использования бевацизумаба. **Таким образом, МКА к EGFR и VEGF могут быть с успехом использованы в сочетании с традиционными цитотоксическими препаратами и их комбинациями.**

Сложнее разрабатывать сочетания таргетных препаратов группы синтетических малых молекул — ингибиторов ТК с традиционными противоопухолевыми препаратами.

Так, оказалось, что ингибитор ТК EGFR гефитиниб, противоопухолевая активность которого при НМРЛ составляет около 10%, не улучшает результаты применения комбинации гемцитабина и цисплатина при этой опухоли, что предположительно объясняется возможным вступлением в конкурентные взаимоотношения этих синтетических препаратов. В то же время показана возможность успешного применения комбинации двойного ингибитора ТК EGFR1 и HER2 — лапатиниба и капецитабина у больных с HER-2/неи-позитивным РМЖ, прогрессирующим после лечения трастузумабом, и преимущества этой комбинации перед использованием монокимиотерапии капецитабином. Несомненно, оправданы дальнейшие исследования по комбинации таргетных препаратов и классических препаратов цитотоксического действия. Более того, на сегодняшний день **именно комбинации таргетных препаратов с классическими противоопухолевыми препаратами являются основой реальных достижений современной клинической химиотерапии солидных опухолей.** С этой точки зрения особенно интересна новая группа таргетных препаратов — ингибиторы поли(АДФ-рибозил)полимеразы (PARP). Семейство PARP состоит из 17 членов. PARP-1 и PARP-2 участвуют в репарации ДНК. Соответственно, ингибция PARP усиливает антипролиферативную активность агентов, повреждающих ДНК. В рандомизированном исследовании показано, что ингибитор PARP-1 — препарат BSI-201 — достоверно повышает эффективность комбинации гемцитабина с карбоплатином при трижды негативном метастатическом РМЖ.⁷

Актуальна проблема сочетанного применения нескольких таргетных препаратов. Возможно последовательное или одномоментное применение двух и более ингибиторов различных ферментов одного из важнейших путей передачи сигнала (так называемая вертикальная комбинация, направленная на вертикальную блокаду одного пути сигнала) и сочетанное применение таргетных препаратов, имеющих мишенью пути передачи сигнала в клетках различного происхождения, например в опухолевой клетке и клетке эндотелия (так называемая горизонтальная комбинация, направленная на горизонтальную блокаду).⁸ Данные, полученные в экспериментальных системах, получили подтверждение в клинике. Показана возможность повышения противоопухолевого эффекта при применении комбинаций таргетных препаратов, но в то же время возникает проблема их переносимости.

Так, при почечноклеточном раке противоопухолевой активностью обладают ингибитор VEGF (бевацизумаб), ингибиторы ТК VEGFR (сорафениб и сунитиниб), а также ингибитор mTOR (темсиrolimus). Вертикальная блокада оси VEGF → VEGFR комбинацией бевацизумаба с сорафенибом оказывает, по данным I фазы клинического исследования, выраженное противоопухолевое действие (общая эффективность 46%), однако существенное повышение токсичности (ладонно-подошвенный синдром, гипертензия, протеинурия) требует значительной редукции доз этих препаратов. Комбинации сорафениба или сунитиниба с темсиrolимусом оказались непереносимыми. Комбинация бевацизумаба с темсиrolимусом оказалась хорошо переносимой, а комбинация бевацизумаб + сунитиниб осложнилась синдромом тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры.^{9,10}

Принцип комбинации различных таргетных препаратов, несомненно, привлекателен, но каждая комбинация требует специального изучения в виде I фазы клинических испытаний для отработки оптимального дозового режима.

ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ПОЯВЛЕНИЕМ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ?

Принципиально изменились возможности терапии опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. При **хроническом миелолейкозе** медиана выживаемости увеличилась до 83–89 мес., 5-летняя выживаемость — до 84–93%, 10-летняя выживаемость, ранее едва достигавшая 5%, теперь составляет 40%, а у больных с полным цитогенетическим эффектом — 80%.

При использовании иматиниба гематологический эффект достигается у 90–95% больных в хронической стадии и у 30% — при бластном кризе, при этом в 50% случаев с возвратом в хроническую стадию болезни.

У больных с **неходжкинскими лимфомами**, отличающимися большим разнообразием вариантов, использование ритуксимаба дало возможность улучшить прогноз и результаты лечения.

Введение в практику бортезомиба позволило изменить тактику ведения пациентов с **множественной миеломой** как при лечении первичных больных, которые не являются кандидатами на высокодозную терапию, так и при индукционной терапии с использованием высокодозной, а также дало возможность улучшить результаты лечения рецидивов и увеличить длительность ремиссий.

Безусловно, открылись новые перспективы для больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2, для больных с GIST, КРР, НМРЛ, светлоклеточным раком почки, плоскоклеточным раком головы и шеи, раком печени. Данные о чувствительности этих опухолей к определенным таргетным препаратам имеют принципиальное значение, подтверждая целесообразность

дальнейших исследований по применению последних и перспективность работ по созданию новых, более совершенных таргетных препаратов. Однако реально изменились современные подходы к лечению только некоторых солидных злокачественных опухолей. В первую очередь это относится к **терапии HER-2/пци-позитивного РМЖ**.

Гиперэкспрессия HER2 или амплификация гена *HER2* обнаруживается у 20–30% общей популяции больных РМЖ и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, высоким риском метастазирования и низкой выживаемостью, т.е. является абсолютно неблагоприятным прогностическим признаком. Гуманизованное МКА, блокирующее внеклеточный домен рецептора HER2 эпидермального фактора роста, трастузумаб активирует антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, предотвращает формирование HER2 p95, укорачивает (поврежденной) и очень активной формы HER2, останавливает клеточную пролиферацию, прекращая передачу сигнала через HER2, а также ингибирует HER2-регулируемый ангиогенез.

Применение трастузумаба в виде монотерапии у больных с метастатическим HER2-позитивным РМЖ эффективно у 15–35% больных, в комбинации же с классическими цитостатиками — таксанами, производными платины, винорелбином, гемцитабином, капецитабином — вызывает выраженный клинический эффект в 40–78% случаев, достоверно повышая не только частоту и продолжительность ремиссий, но и общую выживаемость больных. В крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что использование трастузумаба в адъювантной терапии ранних форм HER2-позитивного РМЖ уменьшает риск рецидива заболевания и увеличивает 3-летнюю безрецидивную выживаемость, снижая относительный риск рецидива и метастазов на 36–58% и риск смерти от опухоли на 34% (относительный риск — 0,66).^{11,12} Включение трастузумаба в схему лечения HER2-позитивного РМЖ стало современным стандартом терапии этого заболевания.

Дополнительные перспективы открывает для больных с HER2-позитивным РМЖ возможность применения двойного ингибитора трансиназ рецепторов HER1 (EGFR1) и HER2 (EGFR2) лапатиниба, работающего в сочетании с капецитабином у HER2-позитивных больных с прогрессированием после лечения трастузумабом.¹³

Таргетная терапия стала основой современной лекарственной терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей (gastro intestinal stromal tumors — GIST) — новообразований, совершенно нечувствительных к классическим цитотоксическим препаратам. Эти соединительнотканые опухоли, встречающиеся достаточно редко — 10–15 случаев на 1 000 000 человек, характеризуются мутациями Kit — трансмембранного ТК-рецептора стволового фактора роста (регистрируются у 85% больных), а также мутациями рецептора тромбоцитарного фактора роста альфа (platelet-derived growth factor receptor alpha — PDGFRA), которые обнаруживаются у 10–15% больных.

Мультитаргетный ингибитор ТК иматиниба мезилат обладает способностью блокировать помимо ABL-тирозинкиназы рецепторы Kit и PDGFR и поэтому оказался высокоактивным при GIST.¹⁴ До введения в практику иматиниба больные с метастатическими и рецидивными GIST, не обладающими чувствительностью к классическим цитостатикам и лучевой терапии, были инкурабельными, медиана их выживаемости не превышала 9–18 мес. Применение иматиниба в суточной дозе 400–800 мг перорально позволяет контролировать рост опухоли более чем у 90% больных и в настоящее время является общепризнанным стандартом современного лечения GIST.

В последние годы появились данные о противоопухолевой активности при GIST сунитиниба — другого мультитаргетного ингибитора ТК со способностью ингибировать ТК-рецепторы Kit и PDGF. При иматиниб-резистентных GIST применение сунитиниба увеличивает время до прогрессирования в 4 раза и выживаемость до 20 мес.¹⁵

Современная терапия GIST строится на использовании таргетных препаратов: иматиниба в качестве первой линии терапии и сунитиниба в качестве второй линии терапии для лечения больных с метастатическим процессом. Доказана целесообразность адъювантной послеоперационной терапии иматинибом и изучаются возможности использования в качестве адьюванта сунитиниба.

Рак почки — опухоль, при которой введение в практику таргетных препаратов открыло новые перспективы терапии. Эта опухоль нечувствительна к классическим цитотоксическим препаратам и гормонотерапии. При метастатическом раке почки терапия цитокинами (интерлейкины и интерфероны) эффективна не более чем у 25% больных, а медиана выживаемости пациентов с прогрессированием заболевания после применения цитокинов не превышает 10–15 мес. Исследование МКА к VEGF бевацизумаба при светлоклеточном раке почки выявило его противоопухолевую активность при этой опухоли. Комбинация бевацизумаба с интерфероном увеличивала безрецидивную выживаемость больных метастатическим раком почки по сравнению с применением одного интерферона (10,2 vs 5,4 мес.), частота ответа достигала 31% в группе, получавшей интерферон с бевацизумабом, по сравнению с 13% в группе интерферон-плацебо.¹⁶

Исследования последних лет, доказавшие противоопухолевую активность при **светлоклеточном раке почки** бевацизумаба, сунитиниба, сорафениба¹⁷ и ингибиторов киназы mTOR темсиrolимуса и эверолимуса,^{18,19} позволили разработать новый алгоритм терапии метастатического рака почки. В качестве первой линии терапии может быть использована комбинация интерферона с бевацизумабом либо сунитиниб или сорафениб (у больных с низким и промежуточным риском). У больных из группы высокого риска применяется ингибитор mTOR темсиrolимус либо сунитиниб и в качестве второй линии терапии сорафениб; при цитокин-рефрактерном метастатическом раке почки применяется сорафениб либо сунитиниб, при рефрактерности к ингибиторам ТК — ингибиторы mTOR.

Последовательное использование таргетных препаратов позволило увеличить время до прогрессирования и медиану выживаемости у пациентов с метастатическим раком почки, т.е. появилась реальная возможность продлить стабилизацию опухолевого процесса у этой ранее совершенно бесперспективной группы больных.

При **плоскоклеточном раке головы и шеи**, в 80–100% случаев характеризующемся повышенной экспрессией эпидермального фактора роста, применение МКА к рецепторам EGFR1 цетуксимаба в сочетании с традиционной химиотерапией 5-фторурацилом и лейковорином либо с лучевой терапией стало современным стандартом, достоверно увеличивающим общую и безрецидивную выживаемость больных.

В большом международном рандомизированном исследовании, включавшем 424 больных плоскоклеточным раком ротовой и гортанной частей глотки или гортани, сравнивались результаты применения высокодозной лучевой терапии (213 пациентов) и высокодозной лучевой терапии в сочетании с цетуксимабом (211 пациентов). Цетуксимаб вводился в дозе 400 мг/м² (1-е введение) с переходом на 250 мг/м² еженедельно на протяжении всего курса лучевой терапии. Медиана продолжительности местного контроля опухоли составила 24,4 мес. у больных, получавших цетуксимаб с лучевой тера-

пией, и 14,9 мес. у больных, у которых применялась одна лучевая терапия (отношение рисков [ОР] 0,68, $p = 0,005$, т.е. снижение риска на 32%). При сроке наблюдения 54 мес. медиана выживаемости составила 49 мес. для больных, получавших комбинированную терапию (цетуксимаб + облучение), и 29,3 мес. для получавших одну лучевую терапию (ОР 0,74, $p = 0,03$, т.е. снижение риска на 26%).²⁰

Использование цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией разрешено в США FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) в качестве одного из стандартов лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи.

Возможности лечения больных с **метастатическим колоректальным раком** существенно изменились за последнее десятилетие.

Включение в состав комбинированной химиотерапии таргетных препаратов бевацизумаба и цетуксимаба улучшает результаты лечения. Противоопухолевая активность бевацизумаба при использовании монотерапии при КРП невелика, составляя около 3%, однако включение этого МКА к VEGF в комбинированную химиотерапию на основе фторпроизводных пиримидина достоверно улучшает результаты лечения. В ряде рандомизированных исследований доказано, что бевацизумаб улучшает показатели как непосредственного ответа, так и безрецидивной и общей выживаемости больных, получавших 5-фторурацил с лейковорином, комбинаций IFL (иринотекан + 5-фторурацил + лейковорин) и комбинации FOLFOX (5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин).^{21,22}

Цетуксимаб — МКА к рецептору EGFR1 — обладает противоопухолевой активностью при EGFR-позитивном метастатическом КРП, равной 11–14%.

В рандомизированных исследованиях показано, что у больных КРП с прогрессированием после комбинированной химиотерапии, включавшей оксалиплатин и иринотекан, цетуксимаб в сочетании с симптоматической терапией достоверно увеличивал медиану выживаемости по сравнению с одной симптоматической терапией (6,14 и 4,57 мес. соответственно).

При метастатическом КРП применение терапевтического режима FOLFIRI в сочетании с цетуксимабом в качестве первой линии химиотерапии показало, что добавление цетуксимаба достоверно улучшало результаты по показателям безрецидивной выживаемости (ОР 0,68; $p = 0,0167$) и общей эффективности (59,3 vs 43,2%; $p = 0,79$) только у больных с «диким», немутированным, *k-RAS*. У больных с мутацией *k-RAS* добавление цетуксимаба к FOLFIRI не улучшало результаты химиотерапии.²³

Таким образом, два таргетных препарата, один антиангиогенного действия (бевацизумаб), второй — ингибитор EGFR (цетуксимаб), реально вошли в арсенал противоопухолевых средств при КРП, что имеет особое значение в условиях меняющейся парадигмы лечения этого заболевания.

Современная терапия метастатического КРП включает в себя последовательное и комбинированное применение всех активных при этой опухоли противоопухолевых препаратов — фторпроизводных пиримидина, оксалиплатина, иринотекана, бевацизумаба, цетуксимаба, что позволило увеличить медиану выживаемости таких пациентов с 8 мес. при одной симптоматической терапии до 2 лет и сделало реально достижимой ближайшую цель — увеличение этого показателя до 3 лет.

При **немелкоклеточном раке легкого** применяют ингибиторы EGFR — gefitinib и erlotinib, а также ингибитор VEGF бевацизумаб, изучается возможность и целесообразность использования цетуксимаба в составе лекарственных комбинаций.

У больных НМРЛ с прогрессированием после химиотерапии, включавшей платиносодержащие комбинации, терапия

эрлотинибом достоверно увеличивает общую выживаемость по сравнению с одной симптоматической терапией (в исследовании BR21 медиана — 6,7 мес., в контроле — 4,7 мес.), а также безрецидивную выживаемость (9,7 vs 8 нед.) и вызывает симптоматический эффект при удовлетворительной переносимости.²⁴ Международное исследование TRUST, которое включало более 7000 больных НМРЛ, получавших эрлотиниб, подтвердило эти данные.²⁵

Эффективность ингибиторов ТК EGFR зависит от генетической характеристики опухоли (мутаций генов *EGFR* и *k-RAS*), причем наличие мутации гена *EGFR* положительно коррелирует с эффективностью. Мутации *k-RAS* определяют нечувствительность опухоли и не обнаруживаются у больных с чувствительными к эрлотинибу опухолями. В рандомизированных исследованиях показано, что включение бевацизумаба в комбинированную химиотерапию паклитакселом + карбоплатин и гемцитабином + цисплатин позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость больных с аденокарциномой легкого на 1,5–2 мес.^{26,27}

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 10 лет таргетные препараты уверенно вошли в арсенал современной противоопухолевой химиотерапии и стали неотъемлемым компонентом комбинированной терапии гемобластозов и ряда солидных опухолей, в первую очередь РМЖ с гиперэкспрессией HER2 и GIST, для которых использование этих препаратов жизненно необходимо.

Таргетные препараты позволяют улучшить результаты химиотерапии метастатического КРП, плоскоклеточного рака головы, НМРЛ и впервые открыли некоторые перспективы для больных с метастатическим раком почки.

Особое значение приобретает проблема уточнения показаний к применению этих препаратов, т.е. проблема разработки биомаркеров, позволяющих индивидуализировать терапию и оценить перспективность использования препарата у конкретного больного, а также фармакоэкономические проблемы, связанные с высокой стоимостью таргетных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mountzios G., Soria J.-Ch. Overview of existing therapies. In: Targeted therapies in oncology. G. Giaccone, J.-Ch. Soria (eds.). London: Informa N.Y., 2007: 1–17.
2. Van Zandwijk N., Mathy A., Boerringer L. et al. EGFR and K-RAS mutations as criteria for treatment with tyrosine kinase inhibitors: retro- and prospective observations in non-small cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 99–103.
3. Riely G.J., Pao W., Pham D.K. et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 839–844.
4. Miller V.A., Zakowsky M.F., Riely G.J. et al. EGFR mutations and copy number, and KRAS mutations as predictors of outcome with erlotinib in bronchioloalveolar cell carcinoma (BAC). Results of a prospective phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: abstr. 7003.
5. Simon R. Transforming Correlative Science to Predictive Personalized Medicine: The Role of Biomarkers in Therapeutic Development. ASCO, 2006. Educational Book: 113–8.
6. Simon R. Re-Examination of the design of early clinical development trials for molecularly targeted drugs. ASCO, 2006. Educational Book: 126–9.
7. O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Efficacy of BSI-201 a poly(ADP-ribose)polymerase1 (PDRP1) inhibitor in combination with gemcitabine-carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) Results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(Suppl. II, Pt. II): abstr. 3.
8. Teicher B. Preclinical evidence supporting combinations of targeted agents. *Ann. Oncol.* 2008; 19(Suppl. 3): iii16.
9. Sosman J., Puzanov I., Atkins M., Flaherty R. Combination targeted therapy in advanced renal cell carcinoma (RCC). *Ann. Oncol.* 2008; 19(Suppl. 3): iii16.
10. Azad N., Annunziata C., Perroy A. et al. Combination anti-angiogenesis therapy with sorafenib and bevacizumab in advanced solid tumors. *Ann. Oncol.* 2008; 19(Suppl. 3): iii16.

- 11. Romond E.** Early stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Evolving data from randomized trials. ASCO, 2007. Educational Book: 85–9.
- 12. Winer E.P., Piccart-Gebhart M.J., Rudo H.S., Sledge G.W.** Management of Her2-positive breast cancer. ASCO, 2006. Educational Book: 3–15.
- 13. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D.** et al. Lapatinib plus capecitabine for Her2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–43.
- 14. Demetri G., Benjamin R., Blanke C.D.** et al. NCCN task force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) — update of the NCCN clinical practice guidelines. *J. Natl. Compr. Canc Netw.* 2007; 5(Suppl. 2): S1–29, quiz 30.
- 15. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garret C.K.** et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 369: 1329–38.
- 16. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P.** et al. Sunitinib versus Interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115–24.
- 17. Bukowsky R.M., Eisen T., Szezylik G.** et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma. Survival and biomarker analysis. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(Suppl. 18): abstr. 5023.
- 18. Hudis G., Carducci M., Tomczak P.** et al. Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–81.
- 19. Motzer R.J., Escudier B., Oudard** et al. RAD 001 versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFR₂-TK therapy: results from a randomized, double-blind multicenter phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 28(Pt. II): 5026.
- 20. Bonner J., Harari P., Giral J.** et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 567–78.
- 21. Huzwitz M., Fehienbacher I., Novotny W.** et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–42.
- 22. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J.** et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX 4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative oncology Group (ECOG) study E 3200. *J. Clin. Oncol.* 2005; 21(Suppl. 1): Abstr. 2.
- 23. Van Cutsem E., Lang I., D'haens G.** et al. K-RAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. *J. Clin. Oncol.* 2008; 20(Suppl. 2, Pt. II).
- 24. Shepherd F., Pereira J., Cinleanu T.E.** et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–32.
- 25. Reck M., Mali P., Arrieta O.** et al. Global efficacy and safety results from the TRUST study of erlotinib monotherapy in > 7000 patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). In advance through molecular biology in thoracic cancer international thoracic oncology congress Dresden, 2008.
- 26. Sandler A., Gray R., Perry M.C.** et al. Paclitaxel-Carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer (NSCLC). *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2542–50.
- 27. Manegold C., von Pavel J., Zatloukal R.** et al. Randomized, double-blind multicenter phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(Pt. II): LBA7514.

