

Настоящее и будущее анти-Her-2-терапии рака молочной железы

В.П. Летягин

РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Виктор Павлович Летягин levipa@mail.ru

В статье представлен новый класс противоопухолевых препаратов молекулярно-направленного действия (таргетных), мишенью которых являются молекулы, принимающие участие в канцерогенезе. Рассмотрены основные препараты данного класса и их комбинации, проведена оценка эффективности применения их в терапии рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, таргетная терапия

Present and future of breast cancer anti-Her-2-therapy

V.P. Letyagin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes a new class of molecular targeted antitumor agents against the molecules involved in carcinogenesis. It considers the basic drugs of this class and their combinations and evaluates the efficiency of their use in therapy for breast cancer.

Key words: breast cancer, target therapy

Механизмы, лежащие в основе развития рака молочной железы (РМЖ), многогранны, изменчивы и индивидуальны для различных типов опухоли [1]. Одним из таковых является механизм, ассоциированный с рецепторами семейства эпидермального фактора роста (ErbB), которые кодируются различными генами и регулируют в норме рост и развитие молочных желез [2, 3]. Рецепторы семейства эпидермального фактора роста — EGFR (Her), которые включают 4 различных типа: Her-1 (EGFR), Her-2 (ErbB2), Her-3 и Her-4, — являются мишенями для терапевтического воздействия при РМЖ [4]. Данные рецепторы находятся на клеточных мембранах и состоят из внеклеточного, трансмембранного и внутриклеточного доменов. Установлено, что через них проводятся биохимические сигнальные каскады, обеспечивающие процессы жизнедеятельности клеток [5–7]. Особое место принадлежит Her-2-рецептору, который играет ключевую роль в патогенезе РМЖ. Гиперэкспрессия Her-2-рецептора в результате амплификации соответствующего гена определяется примерно в 20 % всех случаев РМЖ и коррелирует с высокой агрессивностью опухоли [8–10].

Воздействие на Her-2-рецептор как на терапевтическую мишень позволяет значительно улучшить

прогноз и результаты лечения пациентов с Her-2-позитивным РМЖ. Первым препаратом направленного действия для лечения РМЖ явился трастузумаб — моноклональное антитело против экстрацеллюлярной части Her-2-рецептора [11]. Ретроспективный анализ эффективности трастузумаба в терапии метастатического РМЖ показал, что только у пациенток с амплификацией гена, кодирующего Her-2-рецептор (FISH), был получен достоверный выигрыш выживаемости в комбинации с химиотерапией по сравнению с только химиотерапией, в то время как FISH-отрицательные пациентки не получали клинической пользы от назначения препарата [12]. В настоящее время трастузумаб одобрен для применения в неoadъювантном и адъювантном режимах в 1-й и последующих линиях терапии местно-распространенного и метастатического Her-2-позитивного РМЖ как в качестве единственного агента, так и в комбинации с различными цитостатиками, ингибиторами ароматазы и др. [13, 14].

Несмотря на высокую эффективность таргетной терапии трастузумабом, до 40–50 % больных с Her-2-позитивным метастатическим РМЖ не отвечают на терапию данным препаратом, а у большинства пациенток, ответивших на комбиниро-

ванную терапию трастузумабом и таксаном или винорельбином, отмечается прогрессирование заболевания в течение 1 года [15].

Определение механизмов резистентности стало следующим шагом в работе над повышением эффективности терапии Her-2-позитивного РМЖ. На сегодняшний день определены следующие механизмы [16]:

1) протеолитическое отщепление Her-2-внеклеточного домена или альтернативная транскрипция Her-2-гена, приводящая к появлению усеченного вида рецептора Her-2 без эпитопов для связывания с терапевтическим антителом;

2) наличие препятствий для связывания антител в виде экспрессии муцина 1-го или 4-го типов;

3) активация параллельного сигнального каскада через такие структуры, как рецептор эпидермального фактора роста 3-го типа — Her-3, рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1R), Met, или Axl;

4) активация сигнальных каскадов, вызванная нарушениями в регуляторных структурах, например потерей белка PTEN или соматической мутацией белка PI3k;

5) активация пролиферативных сигналов через стероидные рецепторы (ER), наличие перекрестного взаимодействия между сигнальными путями, идущими от рецепторов стероидных гормонов и тирозинкиназных рецепторов;

6) снижение экспрессии белка — ингибитора циклинзависимых киназ (p27);

7) анатомическая резистентность (например, наличие гематоэнцефалического барьера).

Вторым препаратом анти-Her-2 терапии, зарегистрированным для клинического применения, стал лапатиниб (Тайверб®) — двойной ингибитор тирозинкиназных рецепторов ErbB1 (EGFR) и ErbB2 (Her-2). В отличие от трастузумаба, действующего на уровне экстрацеллюлярного домена Her-2, лапатиниб «работает» интрацеллюлярно, на уровне тирозинкиназного домена рецептора. В пре-клинических исследованиях препарат продемонстрировал отсутствие перекрестной резистентности с трастузумабом [17].

На основании результатов рандомизированного клинического исследования III фазы EGF100151 [18] доказана эффективность применения комбинации лапатиниба с капецитабином при Her-2-позитивном распространенном РМЖ с прогрессированием на фоне трастузумаба. Продemonстрировано, что назначение лапатиниба с капецитабином после прогрессии на трастузумабсодержащей терапии позволяет достичь медианы времени до прогрессирования 6,2 мес по сравнению с 4,3 мес при лечении только капецитабином ($p=0,00013$). Для использо-

вания в клинической практике был зарегистрирован режим лапатиниб в дозе 1250 мг ежедневно + капецитабин — 2000 мг/м² с 1-го по 14-й дни 21-дневного цикла.

Доказанная эффективность лапатиниба у сильно предрасположенных пациентов, ранее получавших терапию трастузумабом, послужила основанием для изучения препарата в 1-й линии лечения распространенного РМЖ. В исследовании EGF30008 показана высокая эффективность использования комбинации лапатиниба в дозе 1500 мг/сут и ингибитора ароматазы летрозол — 2,5 мг/сут у пациенток с Her-2-позитивным РМЖ в постменопаузе и с экспрессией рецепторов стероидных гормонов. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинированной терапии составила 8,2 мес по сравнению с 3 мес в группе монотерапии летрозолом ($p=0,019$) [19]. В исследовании EGF104535 продемонстрировано значимое преимущество в показателях не только беспрогрессивной, но и общей выживаемости — 27,8 мес на фоне комбинации таргетного агента лапатиниба в дозе 1500 мг/сут и цитостатика паклитаксела в еженедельном режиме по 80 мг/м² по сравнению с 20,5 мес при монотерапии паклитакселем в тех же дозировках ($p=0,0005$).

В завершившихся и текущих исследованиях показана высокая активность лапатиниба в отношении метастазов в центральную нервную систему у больных с Her-2-позитивным РМЖ [20–22]. Являясь малой молекулой, препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает эффективную терапевтическую концентрацию в спинномозговой жидкости.

По результатам клинических исследований доказан низкий уровень кардиотоксичности лапатиниба, что послужило одним из оснований для проведения исследований лапатиниба при раннем РМЖ — в адьювантном и неоадьювантном режимах. В настоящее время проводятся 2 исследования по эффективности адьювантных (ALTTO, TEACH) и неоадьювантных (NeoALTTO, CHERLOB) режимов [23].

Вдохновляющие данные завершенных исследований эффективности и безопасности лапатиниба послужили поводом для изучения препарата в сочетании с другими комбинаторными агентами, такими как цитостатики винорельбин и доцетаксел, блокатор эстрогеновых рецепторов фазлодекс, блокатор неоангиогенеза пазопаниб.

Сегодня все более актуальной и обоснованной становится теория так называемой двойной блокады Her-2-рецептора. Дополнительные исследования ведутся для оценки эффективности комбинации лапатиниба с трастузумабом [24–26]. В клиническом исследовании III фазы EGF104900

продемонстрировано значительное преимущество во времени выживаемости без прогрессирования на фоне комбинации лапатиниба с трастузумабом по сравнению с таковым при использовании лапатиниба в режиме монотерапии: 12 и 8,1 нед соответственно ($p=0,008$) [26].

На данном этапе на стадии клинических исследований находятся 2 таргетных препарата — пертузумаб и нератиниб, имеющие принципиально иные механизмы действия в отношении передачи ростовых сигналов через Her-2.

Пертузумаб — моноклональное антитело, направленное против альтернативного домена II Her-2-рецептора и блокирующее димеризацию Her-2 с Her-1 и -3, в результате чего происходит блокада проведения пролиферативных сигналов через димеры Her-1/Her-2 и Her-3/Her-2 [27, 28]. В ряде исследований II фазы показана эффективность применения пертузумаба после терапии трастузумабом [29, 30], однако наилучшие результаты получены при использовании комбинации этих двух моноклональных антител [31]. Так, из 66 включенных в исследование больных РМЖ контроля над болезнью (полная ремиссия + частичная ремиссия + стабилизация на протяжении > 6 мес) удалось добиться в 50 % случаев, причем у 17 пациенток длительная стабилизация была достигнута при медиане времени до прогрессирования 5,5 мес. При оценке переносимости данной комбинации случаев прекращения лечения из-за развития кардиальной токсичности не зарегистрировано.

Полученные результаты легли в основу рандомизированного исследования III фазы по изучению эффективности использования комбинации пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела в 1-й линии лечения диссеминированного Her-2-позитивного РМЖ (CLEOPATRA).

Применение еще одного препарата, нацеленного на Her-2 (нератиниб), изучается в исследованиях

III фазы для лечения распространенного и раннего РМЖ. Это малая молекула, необратимый пан-Her-ингибитор, воздействующий на Her-1, -2, -4-рецепторы [32, 33].

Одним из перспективных направлений развития терапии молекулярно-направленного действия было создание конъюгатов моноклональных антител с цитостатиками. На сегодняшний день клинические испытания проходит препарат T-DM1 — конъюгат трастузумаба с производным мейтензина, обладающего способностью стабилизировать микротрубочки.

В исследовании I.E. Krop et al. [34] использование T-DM1 у 110 больных с Her-2-позитивным РМЖ, получивших всевозможные варианты терапии, в том числе несколько линий трастузумабсодержащих режимов и лапатиниб, позволило добиться объективного ответа в 33 % случаев, а контроля над болезнью — в 45 %. При этом медиана времени до прогрессирования составила 7,3 мес.

На данном этапе продолжается исследование III фазы EMILIA, в котором сравнивают эффективность применения T-DM1 и комбинации лапатиниба с капецитабином у больных метастатическим Her-2-позитивным РМЖ после прогрессирования на 1-й линии терапии [23].

В исследовании III фазы MARIANNE сравнивается эффективность монотерапии T-DM1, комбинации его с пертузумабом и применения герцептина в сочетании с таксанами у пациенток с метастатическим Her-2-позитивным РМЖ, ранее не получавших лечения [23]. Новые результаты исследования, касающиеся безопасности и эффективности терапии, ожидаются.

В заключение хотелось бы отметить перспективность применения препаратов анти-Her-2-терапии в лечении гиперэкспрессирующего Her-2-позитивного РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gasparini G., Longo R., Torino F. et al. Therapy of breast cancer with molecular targeting agents. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 4):28–36.
2. Roskoski R. Jr. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;319:1–11.
3. Stern D.F. Tyrosine kinase signalling in breast cancer: ErbB family receptor tyrosine kinases. *Breast Cancer Res* 2000;2:176–83.
4. Lin N.U., Winer E.P. New targets for therapy in breast cancer: small molecule tyrosine kinase inhibitors. *Breast Cancer Res* 2004;6:204–10.
5. Riese D.J. 2nd, Stern D.F. Specificity within the EGF family/ErbB receptorfamily signaling network. *Bioessays* 1998;20:41–8.
6. Mills G.B., Lu Y., Fang X. et al. The role of genetic abnormalities of PTEN and the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in breast and ovarian tumorigenesis, prognosis, and therapy. *Semin Oncol* 2001;28(Suppl 16):125–41.
7. Salomon D.S., Brandt R., Ciardiello F. et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19:183–232.
8. 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;235:177–82.
9. Tsutsui S., Ohno S., Murakami S. et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its relationship to the estrogen receptor status in 1029 patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;71:67–75.
10. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707–12.

11. Cho H.S., Mason K., Ramyar K.X. et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 2003;421:756–60.
12. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
13. Smith I., Procter M., Gelber R.D. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
14. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
15. Nahta R., Yu D., Hung M.C. et al. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:269–80.
16. Pegram M.D. Challenges in HER2-positive breast cancer. Educational book. ASCO 2011:8–13.
17. 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.
18. Cameron D., Casey M., Press M. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(3):533–43.
19. Johnston S., Pippen J.Jr., Pivov X. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538.
20. Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C. et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1993–9.
21. Boccardo F., Kaufman B., Baselga J. et al. Evaluation of lapatinib (Lap) plus capecitabine (Cap) in patients with brain metastases (BM) from HER2-breast cancer (BC) enrolled in the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) and French Authorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):64; abstr 1094.
22. Lin N.U., Diéras V., Paul D. et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1452–9.
23. www.clinicaltrials.gov
24. Rugo H.S., Franco S., Munster P. et al. A phase II evaluation of lapatinib (L) and bevacizumab (B) in HER2+ metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):51; abstr 1042.
25. Slamon D., Gomez H.L., Kabbinnar F.F. et al. Randomized study of pazopanib + lapatinib vs. lapatinib alone in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):45; abstr 1016.
26. O'Shaughnessy J., Blackwell K.L., Burstein H.J. et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):44; abstr 1015.
27. Bernard-Marty C., Lebrun F., Awada A., Piccart M.J. Monoclonal antibody-based targeted therapy in breast cancer: current status and future directions. *Drugs* 2006;66:1577–91.
28. Agus D.B., Gordon M.S., Taylor C. et al. Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2534–43.
29. Hayes D.F., Yamauchi H., Broadwater G. et al. for the Cancer and Leukemia Group B. Circulating HER-2/erbB-2/c-neu (HER-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 8662. *Clin Cancer Res* 2001;7:2703–11.
30. 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;28(7):1138–44.
31. Cortés J., Baselga J., Petrella T. et al. Pertuzumab monotherapy following trastuzumab-based treatment: activity and tolerability in patients with advanced HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):1022.
32. Rabindran S.K., Discafani C.M., Rosfjord E.C. et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res* 2004;64:3958–65.
33. Wong K.K., Fracasso P.M., Bukowski R.M. et al. A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:2552–8.
34. Krop I.E., Mita M., Burris H.A. et al. A phase I study of weekly dosing of trastuzumab-DM1 (T-DM1) in patients with advanced HER2+ breast cancer. Presented at: 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–14, 2008 San Antonio, TX. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):1029; abstr 3136.