

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ)

В.Ф. Семиглазов¹, Г.А. Дашян¹, В.В. Семиглазов²,
Р.М. Палтуев¹, А.Г. Манихас³, А.А. Бессонов¹, А.М. Ермаченкова¹,
Д.Е. Щедрин¹, Т.Т. Табагуа², И.А. Гречухина¹, П.В. Криворотко¹,
Р.В. Донских¹, Т.Ю. Семиглазова¹, В.В. Коларькова¹

¹ ФГУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

² СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³ ГУЗ "Городской клинический онкологический диспансер", Санкт-Петербург

Растущее понимание молекулярных явлений, происходящих при раке, привело к выявлению большого числа новых мишеней и параллельно к развитию множества новых методов противораковой терапии. Таргетная терапия сфокусирована на специфических молекулах в злокачественной клетке, включая ключевые молекулы, вовлеченные в процессы клеточной инвазии, метастазирования, апоптоза, контроля клеточного цикла и опухолевого ангиогенеза. Множество таргетных препаратов проходит испытания в клинических исследованиях. В данной статье представлены наиболее перспективные исследования новых таргетных средств и их комбинаций с традиционными цитостатиками.

Ключевые слова: рак молочной железы, таргетная терапия, цитостатики

Growing understanding of molecular events in cancer has led to the identification of a large number of new targets in parallel with development of many new methods of cancer treatment. Targeted therapy is focused on specific molecules in cancer cells, including the key molecules involved in processes of cell invasion, metastasis, apoptosis, cell cycle control, and tumor angiogenesis. Various targeted drugs are being tested in clinical trials. This article presents the most promising new research of targeted drugs and their combinations with conventional cytostatic agents.

Key words: breast cancer, targeted therapy, cytostatic agents

Введение

Хотя существует множество препаратов для системной терапии метастатического рака молочной железы (РМЖ), большинство опухолей в конечном счете остаются нечувствительными к такому лечению. В последние годы в арсенале онкологов появилось несколько средств таргетной терапии, которые улучшают исходы у пациентов с солидными опухолями. Одним из них является трастузумаб (Герцептин) – моноклональное антитело, направленное против рецептора человеческого эпидермального фактора роста (HER2), показавшее себя как эффективное средство при лечении женщин с HER2-позитивным РМЖ [54]. Другой таргетный препарат, лапатиниб (Тайверб), – селективный обратимый двойной ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР; HER1) и HER2.

Следующее моноклональное антитело – бевацизумаб, направленное против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF – vascular endothelial growth factor), недавно утверждено FDA (Food and Drug Administration) для лечения больных РМЖ [22, 42]. Однако

большинство таргетных средств, зарекомендовавших себя перспективными в лечении РМЖ, все еще находятся на стадии преclinical или ранней клинической проверки. В данной статье представлен обзор имеющейся информации относительно средств таргетной терапии для лечения РМЖ. Трастузумаб исключен из этого обзора, поскольку его роль в лечении РМЖ четко установлена.

Семейство рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR)

EGFR (epidermal growth factor receptor) – это трансмембранный тирозинкиназный рецептор фактора роста, часто экспрессирующийся в эпителиальных опухолях. При РМЖ EGFR играет важную роль в развитии клеточной пролиферации и злокачественном росте [63].

Семейство EGFR состоит из четырех гомологичных рецепторов: ERBB-1 (EGFR/HER1), ERBB-2 (HER2-neu), ERBB-3 (HER3) и ERBB-4 (HER4). Три рецептора участвуют в развитии рака, роль ERBB-4 остается менее ясной. Шесть лигандов, извест-

ных как EGF-подобные лиганды, связываются с EGFR. После этого рецептор EGFR активируется путем димеризации между двумя идентичными рецепторами (гомодимеризация) или между различными рецепторами одного семейства (гетеродимеризация). Димеризация приводит к фосфорилированию нескольких внутриклеточных каталитических субстратов, включая компоненты Ras/Raf/митоген-активированного протеинкиназного (МАП) пути, фосфатидилинозитол-3-киназное PI3K/Akt/PTEN семейство и другие важные сигнальные пути, которые регулируют апоптоз, синтез белка, клеточную пролиферацию. Морфология внеклеточного пространства четвертого EGFR практически идентична, но отличается в функциональном смысле. Например, ERBB-3 снижает активность киназы, но может гетеродимеризоваться с другими ERBB-рецепторами. ERBB-2/ERBB-3-димер, который считается самым активным ERBB-сигнальным димером, является фундаментальным для ERBB-2-переходного сигнала в опухоли с ERBB-2-амплификацией.

EGFR и HER2 часто гиперэкспрессированы при РМЖ, что связано с агрессивным клиническим течением и неблагоприятным исходом [25]. Кроме того, гиперэкспрессия EGFR была обнаружена в половине случаев трижды негативных опухолей молочной железы [46].

Прямые EGFR-ингибиторы: гефитиниб и эрлотиниб

Гефитиниб (Иресса) — это небольшая молекула, которая обратимо ингибирует аутофосфорилирование тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR и нисходящие сигналы [1, 6]. При изучении эскалации дозы (I фаза) у 88 больных с множественными солидными опухолями максимально переносимая доза (МПД) составила 1000 мг/сут, при этом наблюдалась III степень диареи и III степень сонливости [4]. Наиболее частыми побочными эффектами были акнеподобная сыпь и диарея.

Были проведены многоцентровые исследования II фазы, в которых сравнивали монотерапию гефитинибом и комбинацию гефитиниба с химио- или гормонотерапией при РМЖ. Монотерапия гефитинибом оказалась недостаточно эффективной. Хотя исследования комбинации лечебных средств не были рандомизированными, гефитиниб не увеличил эффективность терапии и время до прогрессирования.

Опубликован последний анализ двух рандомизированных исследований II фазы, сравнивавших терапию анастрозолом или тамоксифеном в комбинации с гефитинибом и терапию анастрозолом или тамоксифеном в комбинации с плацебо [15]. В обоих исследованиях больные с гормоночувствительной опухолью имели более длительную безрецидивную выживаемость при гормонотерапии в комбинации с гефитинибом.

Эрлотиниб (Тарцева) — это небольшая молекула, которая обратимо ингибирует тирозинкиназу рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR и препятствует рецепторному аутофосфорилированию [51]. Предклинические исследования показали, что и эрлотиниб, и гефи-

тиниб ингибируют *in vitro* пролиферацию РМЖ, а наибольшие эффекты проявляются в популяции HER2-позитивных клеток [1].

В клиническом исследовании монотерапии эрлотинибом больных метастатическим РМЖ основными побочными эффектами были акнеподобная сыпь, диарея и астения [18]. Один из 69 пациентов имел частичный ответ. В исследовании эскалации дозы эрлотиниба с капецитабином и доцетакселом у пациентов с метастатическим РМЖ общий ответ на терапию равнялся 67 %; у 2 больных был полный; у 12 — частичный ответ [58]. Лечение в целом хорошо переносилось. Наиболее общими побочными эффектами были подающиеся симптоматической терапии кожные и желудочно-кишечные нарушения. Запланированы исследования комбинации эрлотиниба с доцетакселом [34] с комбинацией винорельбин + капецитабин [60] с бевацизумабом [17].

С учетом данных, полученных на предклинических моделях мышей-ксенографтов, пациенты с инвазивным РМЖ I–IIIa стадий получали терапию эрлотинибом в дозе 150 мг/сут перорально от 6 до 14 дней [23]. Наблюдалось снижение экспрессии Ki67 при гормоночувствительных опухолях, но не в опухолях, гиперэкспрессирующих HER2 или трижды негативных.

Трастузумаб-DM1

Трастузумаб-DM1 (Т-DM1) является первым антитело-конъюгатом на основе трастузумаба, состоит из трастузумаба, связанного с антимикротубулиновым препаратом майтанзином (также известным как DM1). Т-DM1 проявляет активность в моделях-ксенографтах HER2-позитивных трастузумабрезистентных опухолей [38]. Исследование I фазы Т-DM1 у ранее леченных пациентов с HER2-гиперэкспрессированным метастатическим РМЖ показало клиническую активность в дозе 4,8 мг/кг каждые три недели. Рекомендованная доза для II фазы исследования составляла 3,6 мг/кг каждые три недели [43]. В последних отчетах исследования Т-DM1 II фазы у 112 больных HER2-

положительным метастатическим РМЖ, лечившихся трастузумабом, лапатинибом или их комбинацией, зарегистрированы обнадеживающие результаты. Независимая группа подтвердила 25 %-ный общий ответ (28 больных) и 34 %-ную клиническую эффективность (38 больных) [61].

В настоящее время продолжаются два исследования Т-DM1 III фазы. В одном из них изучают эффективность терапии Т-DM1 против стандартной терапии лапатинибом и капецитабином в качестве терапии второй линии для пациентов с HER2-позитивным метастатическим РМЖ. В другом исследовании сравнивают терапию доцетакселом в комбинации с трастузумабом и монотерапию Т-DM1 в качестве терапии первой линии у больных HER2-позитивным метастатическим РМЖ.

EGFR-ингибиторы в комбинации с препаратами, влияющими на другие пути

Подавление EGFR/HER1-фосфорилиции анти-EGFR-препаратами не всегда коррелирует с противоопухолевыми эффектами. Это говорит о том, что опухолевая пролиферация может контролироваться альтернативными факторами роста при наличии EGFR-ингибиторов и что противоопухолевая активность анти-EGFR-препаратов может быть улучшена путем их комбинации с веществами, влияющими на другие сигнальные пути (Н.Е. Jones, 2004). К сожалению, несколько исследований больных РМЖ, посвященных изучению таких препаратов в качестве монотерапии, показали неудовлетворительные результаты [4].

Двойные EGFR и HER2-ингибиторы

Интерес к роли EGFR в HER2-амплифицированных опухолях возрос с возникновением двойных тирозинкиназных ингибиторов, которые взаимодействуют с несколькими EGFR-компонентами. Вот почему лапатиниб в последнее время стали изучать более активно. К двойным EGFR-HER2-ингибиторам также относятся цетуксимаб, канертиниб, нератиниб и пертузумаб.

Лапатиниб

Лапатиниб — это селективный обратимый двойной РЭФР-HER2-ингибитор. Лапатиниб имеет более медленную скорость диссоциации от РЭФР, чем эрлотиниб и gefитиниб, что пролонгирует его действие [62].

Тринадцатого марта 2007 г. комбинация лапатиниба с капецитабином была утверждена FDA для лечения пациентов с распространенным HER2-позитивным метастатическим РМЖ, в прошлом лечившихся антрациклинами, таксанами и трастузумабом [22]. В исследовании лапатиниба I фазы наиболее частыми побочными эффектами были диарея и сыпь, токсических эффектов IV степени не встречалось [7]. Четыре из 59 пациентов с трастузумаб-резистентным заболеванием, включая двух с воспалительным РМЖ, имели частичный ответ, все больные имели высокую экспрессию активированного фосфорилированного HER2.

Комбинация лапатиниба с капецитабином

В основном исследовании, результаты которого позволили одобрить лапатиниб, показало, что комбинация этого препарата с капецитабином увеличивает безрецидивную выживаемость в сравнении с монотерапией капецитабином у пациентов с местнораспространенным или метастатическим HER2-позитивным РМЖ [13]. Исследование было завершено преждевременно из-за того, что первичный анализ показал, что добавление лапатиниба приводит к снижению риска прогрессирования заболевания на 51 %. Среднее время до прогрессирования у больных, получавших лапатиниб + капецитабин и капецитабин + плацебо, составило 8,4 и 4,4 месяца соответственно (отношение рисков [ОР] — 0,49; 95 % доверительный интервал [ДИ] — от 0,34 до 0,71; $p < 001$). Одиннадцать пациентов в группе капецитабина имели прогрессирование с метастазами в головной мозг, в то время как в группе комбинированной терапии метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) были зафиксированы у четырех больных ($p = 10$).

У трети больных с HER2-позитивным метастатическим РМЖ,

получавших трастузумаб, прогрессирование заболевания сопряжено с метастатическим поражением ЦНС [13]. Малые молекулы, такие как лапатиниб, способны проникать через гематоэнцефалический барьер. В недавно проведенном исследовании II фазы у больных HER2-позитивным РМЖ с метастазами в головной мозг частота объективного ответа (уменьшение размеров метастазов в головном мозге ≥ 50 %) составила 6 % для больных, получавших только лапатиниб, и 20 % для больных, получавших лапатиниб и капецитабин. Более того, 21 % больных, получавших только лапатиниб, и 40 % больных, получавших комбинированную терапию, имели минимум 20 %-ное уменьшение размеров очагов метастатического поражения ЦНС [40].

Были высказаны опасения по поводу потенциальной кардиотоксичности лапатиниба, но недавно проведенный объединенный анализ данных 3689 больных, получавших лечение лапатинибом, показал достаточно низкую частоту кардиотоксических эффектов. В основном они сводились к бессимптомному снижению объема фракции выброса левого желудочка [50].

Доклинические исследования показали синергизм между действием лапатиниба и трастузумаба на клеточных линиях РМЖ с гиперэкспрессией HER2 и ксенографтных моделях. Предварительные результаты рандомизированного исследования III фазы применения лапатиниба с добавлением трастузумаба или без него у больных после нескольких линий лечения метастатического РМЖ продемонстрировали синергизм и удлинение времени до прогрессирования при применении комбинированной терапии [48]. В настоящее время ведется крупное исследование по применению лапатиниба и трастузумаба в качестве адъювантной терапии ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization), а также небольшое исследование по применению лапатиниба и трастузумаба в качестве неоадъювантной системной терапии (Neo-ALTTO) у больных HER2-позитивным ранним РМЖ.

Лапатиниб в сочетании с гормонотерапией

Все больше данных говорят в пользу того, что взаимодействие между сигнальными путями рецепторов эстрогенов, HER2, EGFR и рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1 — Insulin-like Growth Factor) играет ключевую роль в формировании вторичной резистентности к гормонотерапии [31, 45].

В доклинической модели лапатиниб восстанавливал чувствительность к тамоксифену гормоночувствительного, но резистентного к тамоксифену РМЖ [12]. В настоящее время планируется проведение нескольких исследований, оценивающих эффективность лапатиниба в сочетании с гормонотерапией.

В исследовании III фазы EGF3008 летрозол применялся в качестве монотерапии или в сочетании с лапатинибом у больных гормон-рецептор-позитивным, HER2-позитивным метастатическим РМЖ. Комбинированная терапия приводила к 29 %-ному снижению риска прогрессирования заболевания ($p = 019$), среднее время до прогрессирования увеличилось с 3,0 до 8,2 месяца [28]. В настоящее время проводится крупное европейское исследование II фазы по изучению применения летрозола в качестве монотерапии или в сочетании с лапатинибом в качестве неоадъювантной терапии больных гормоночувствительным HER2-негативным операбельным РМЖ (исследование LET-LOB) [21]. Лапатиниб также эффективен при применении больными воспалительными формами РМЖ как в качестве монотерапии, так и в сочетании с паклитаксолом [15].

Пертузумаб

Изучение крайне важной роли ERBB-3 в передаче сигнала различных димеров и блокировании ERBB-2-зависимого сигнального пути при помощи фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K-Akt) открыло прекрасную возможность разработки ингибиторов тирозинкиназы со специфической активностью, направленной против ERBB-3 [2]. Однако разработка специфических ингибиторов тирозинкиназы против HER3 осложняется тем, что

ERBB-3 обладает низкой киназной активностью. Пертузумаб — антитело против ERBB-2, подавляющее сигнальный путь ERBB-3 за счет блокирования лигандобусловленной гетеродимеризации HER2 в HER3. Доклинические наблюдения на нескольких клеточных линиях РМЖ показали, что взаимодействие с ERBB-3 может быть более эффективным, нежели подавление EGFR в случае амплификации HER2 [37]. У больных раком яичников высокий уровень экспрессии ERBB-3 коррелировал с худшими показателями выживаемости по сравнению с гиперэкспрессией ERBB-2 [57].

Нератиниб

Недавно полученные предварительные данные продемонстрировали впечатляющую противоопухолевую активность среди больных РМЖ с амплификацией HER2, ранее получавших лечение трастузумабом. Нератиниб является высокоселективным ингибитором EGFR и ERBB-2. Ожидается получение отдаленных данных, и планируются новые исследования.

Анти-HER2-тирозинкиназы нового поколения

В настоящее время ведется разработка нового поколения анти-HER2-тирозинкиназ. Среди новых агентов — ЕКВ-569 и ВВW 2992, которые в настоящее время изучаются в клинических испытаниях [20, 44].

В настоящее время также исследуются биспецифичные (эртумаксомаб) [35] и триспецифичные антитела против ERBB-2. За последние десять лет существенно вырос терапевтический арсенал средств против рецепторов семейства EGFR, особенно при HER2-позитивном РМЖ. Результаты клинических исследований указывают на то, что использование комбинированной терапии против HER2 обладает потенциально большей эффективностью по сравнению с применением одного агента. Например, комбинация двух анти-HER2-препаратов, лапатиниба и трастузумаба, оказывается более эффективной, нежели монотерапия лапатинибом у больных, запоровавшихся после лечения трастузумабом [48]. Одновременная экспрессия

рецепторов эстрогенов и HER2 определяется у больных РМЖ примерно в 50 % случаев HER2-положительных опухолей. Доклинические данные дают основание предполагать, что гиперэкспрессия HER2 свидетельствует о первичной резистентности к гормонотерапии. Однако новые клинические данные говорят о том, что сочетание анти-HER2-терапии и гормонотерапии в настоящее время может рассматриваться как более предпочтительный вариант лечения [33].

RAS/MEK/ERK-пути

RAS (суперсемейство GTPases) является ключевым регуляторным ферментом различных биологических функций и делится на пять семейств: Ras, Rho, Rab, Sarl /Arf и Ran. Чуть менее 5 % больных РМЖ имеют мутации гена Ras, описана гиперактивация белка Ras при РМЖ [47]. Гиперэкспрессия Rho при РМЖ ассоциирована с регионарным и отдаленным метастазированием, а также с воспалительной формой РМЖ [59].

Типифарниб — ингибитор фарнезилтрансферазы, тормозит рост РМЖ MCF-7 (End DW). В I фазе исследования в монорежиме типифарниб был использован в дозах до 1300 мг два раза/сут в течение 5 дней каждые 2 недели без существенной токсичности [65]. Для II фазы исследования авторы рекомендовали снизить дозу типифарниба до 500 мг в том же режиме.

Во II фазе исследования типифарниба у больных гормоночувствительным метастатическим РМЖ, имевших прогрессирование заболевания после двух линий гормонотерапии, у 10 % пациентов наблюдался частичный ответ и у 25 % — стабилизация [29]. Основными побочными эффектами терапии были нейтропения, тромбоцитопения и нейротоксические явления. В другом исследовании применялась комбинация типифарниба с доксорубицином и циклофосфамидом в качестве неoadъювантной терапии пациентов с местнораспространенным РМЖ, после четырех циклов больные подвергались хирургическому лечению [55]. Как показали серии биопсий, после лечения 5 из 32 пациентов имели в первичной опухоли ингибирование

на 50 % фарнезилтрансферазы в первичной опухоли и 7 из 21 больного — полный лекарственный патоморфоз, который произошел у пациентов с ER-позитивными опухолями.

Во II фазе рандомизированного исследования 120 пациентов с метастатическим РМЖ, у которых не было ответа на антиэстрогеновую терапию, комбинация типифарниба с летрозолом не привела к увеличению объективного ответа [30]. Однако во II фазе другого исследования больных метастатическим РМЖ без предшествующей терапии комбинация типифарниба с фулвестрантом привела к стабилизации процесса в 51,6 % случаев [39].

PI3K/АКТ — цель ингибиторов рапамицинового пути

PI3K-сигнальный путь имеет большое значение для ключевых клеточных функций: роста, пролиферации, развития, ангиогенеза и подвижности [10]. Последние исследования показывают, что у пациентов со злокачественной опухолью амплификация, мутация и транслокация приводят к активации в PI3K/АКТ/MTOR-пути [29]. Активация мутации PI3K была описана примерно в 40 % первичных опухолей молочной железы, что свидетельствует о важности PI3K в канцерогенезе при РМЖ [27]. Три MTOR-антагониста изучаются при РМЖ [41]: эверолимус, ингибитор mTOR с лучшей пероральной доступностью, чем сиролимус; темсиролимус и дефоролимус (AP23573), нерапамициновый аналог предшественника, испытанный в I и II фазах клинических испытаний и показавший многообещающие результаты в нескольких типах опухолей, включая саркому. Все три препарата показали активность при РМЖ в доклинических исследованиях [36]. Результаты первой фазы исследования эверолимуса и темсиролимуса показали низкий уровень побочных эффектов.

Эверолимус

Эверолимус (Cetican) был разработан в попытке улучшить фармакокинетические характеристики сиролимуса, в частности увеличить биодоступность при пероральном приеме. Во II фазе рандомизированного исследования в

неоадьювантном режиме при сравнении комбинации эверолимуса с летрозолом у пациентов ER-положительным РМЖ [5] с летрозолом + плацебо наблюдалось существенное повышение частоты клинических ответов (68 против 59 %; $p = 0,0616$).

Темсиролимус

Темсиролимус (Torigel) — водорастворимый эфир сиролимуса с противоопухолевой активностью в доклинических моделях РМЖ [64]. В I фазе исследования у пациентов с распространенным заболеванием еженедельное внутривенное введение темсиролимуса (7,5 до 220,0 мг/м²) осложнялось тромбоцитопенией [52].

В ходе II фазы исследования пациентов с местнораспространенным или метастатическим РМЖ при еженедельном внутривенном введении темсиролимуса (75 или 250 мг) у 13,8 % наблюдалась стабилизация процесса. Наиболее частыми побочными эффектами были эмукозиты, макулопапулезная сыпь и тошнота [9]. Предварительные результаты II фазы исследования комбинации темсиролимуса с летрозолом или летрозол в монорежиме показали стабилизацию процесса (82 и 83 % для непрерывного и прерывного приема темсиролимуса и 79 % для летрозола в монорежиме) [3], но предположительно показатели выживаемости без прогрессирования могут повыситься при комбинированной терапии [8].

В III фазе исследования более чем у 1200 пациенток в постменопаузе с

ER-положительным метастатическим РМЖ в качестве первой линии терапии применялся летрозол с или без темсиролимуса [11]. Исследование было прекращено после промежуточного анализа, показавшего отсутствие преимущества комбинированной терапии. Исследования темсиролимуса в комбинации с другими препаратами продолжаются.

Ингибиторы инсулиноподобного фактора роста

Система IGF включает комплекс регуляторных сетей, состоящий из двух рецепторов, двух лигандов и IGF-связывающих белков. Несколько моноклональных антител (CP-751, 856, AMG 479 и IMC-A12) находится в стадии клинических испытаний лечения РМЖ [24].

Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1

Поли(АДФ-рибоза)-полимераза-1 (PARP-1) является одним из важнейших ферментов в клеточной пролиферации и репарации ДНК. Несколько PARP-1-ингибиторов было исследовано преclinически как повышающие эффективность химио- и радиотерапии. Предварительный анализ II фазы рандомизированного исследования комбинации гемцитабина и карбоплатина с или без ингибитора PARP-1 (BSI-201) у пациентов с трижды негативным метастатическим РМЖ показал повышение частоты объективных ответов и повышение выживаемости

без прогрессирования и общей выживаемости с BSI-201 [49].

Олапариб (Olaparib) — новый ингибитор PARP с высокой активностью у пациентов с РМЖ, яичников и предстательной железы с мутацией BRCA1 или BRCA2 (P.C. Fong). Результаты I фазы исследования показали, что у 12 из 19 пациентов наблюдалась стабилизация процесса, а у 9 пациентов был частичный ответ по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). У 9 из 24 пациентов, получавших 400 мг олапариба ежедневно, наблюдался частичный ответ по RECIST; у 19 % пациентов были зарегистрированы побочные эффекты III или IV степени токсичности, включая усталость (11 %), тошноту (2 %) и рвоту (5,5 %). Другие ингибиторы PARP (ABT-888, AG014699 и MK4827) в настоящее время проходят II фазу исследования.

Будущие направления

За последнее десятилетие произошли серьезные изменения в лечении РМЖ, в т. ч. более широко стала применяться таргетная терапия. Однако в монотерапии таргетные препараты показывают низкую активность. Кроме того, отбор пациентов для таргетной терапии остается сложной задачей, т. к. не хватает надежных биомаркеров для прогнозирования действия большинства таргетных агентов. В связи с этим необходимо более глубоко изучать молекулярную биологию, сигнальные пути, определяющие патогенез этого многоликого и наиболее частого онкологического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anido J, Matar P, Albanell J, et al. ZD1839, a specific epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor, induces the formation of inactive EGFR/HER2 and EGFR/HER3 heterodimers and prevents heregulin signaling in HER2-overexpressing breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2003;9:1274–83.
2. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2445–59.
3. Baselga J, Fumoleau P, Gil M, et al. Phase II, 3-arm study of CCI-779 in combination with letrozole in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer: Preliminary results. *J Clin Oncol* 2004;22:14.
4. Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002;20:4292–302.
5. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2630–37.
6. Baselga J. Targeting the epidermal growth factor receptor: A clinical reality. *J Clin Oncol* 2001;19:41–4.
7. Burris HA, Hurwitz HI, Dees EC, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005;23:5305–13.
8. Carpenter JT, Roche H, Campone M, et al. Randomized 3-arm, phase II study of temsirolimus in combination with letrozole in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:16s.
9. Chan S, Scheulen ME, Johnston S, et al. Phase II study of temsirolimus (CCI-779), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;23:5314–22.

10. Cheng JQ, Lindsley CW, Cheng GZ, et al. The Akt/PKB pathway: Molecular target for cancer drug discovery. *Oncogene* 2005;24:7482–92.
11. Chow LSY, Jassem J, Baselga J, et al. Phase III study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97:abstr 6091.
12. Chu I, Blackwell K, Chen S, et al. The dual ErbB1/ErbB2 inhibitor, lapatinib (GW572016), cooperates with tamoxifen to inhibit both cell proliferation- and estrogen-dependent gene expression in antiestrogen-resistant breast cancer. *Cancer Res* 2005;65:18–25.
13. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:639–43.
14. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639–48.
15. Cristofanilli M, Boussen H, Ben Ayed F, et al. A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:5.
16. Cristofanilli M, Schiff R, Valero V, et al. Exploratory subset analysis according to prior endocrine treatment of two randomized phase II trials comparing gefitinib with placebo in combination with tamoxifen or anastrozole in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:15.
17. Dickler M. Phase II trial of erlotinib (OSI-774), and epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor, and bevacizumab, a recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor (VEGF), in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:14s.
18. Dickler MN, Cobleigh MA, Miller KD, et al. Efficacy and safety of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:115–21.
19. End DW, Smets G, Todd AV, et al. Characterization of the antitumor effects of the selective farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in vivo and in vitro. *Cancer Res* 2001;61:131–37.
20. Erlichman C, Hidalgo M, Boni JP, et al. Phase I study of EKB-569, an irreversible inhibitor of the epidermal growth factor receptor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:2252–60.
21. Frassoldati A, Guarneri V, Piacentini F, et al. Letrozole versus letrozole plus lapatinib (GW572016) in hormone-sensitive, HER2-negative operable breast cancer: A double-blind, randomized, phase II study with biomarker evaluation (EGF109077-LAP107692/LETLOB). *Clin Breast Cancer* 2008;8:97–100.
22. Geyer CE, Foster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;356:2733–43.
23. Guix M, Granja Nde M, Meszoely I, et al. Short preoperative treatment with erlotinib inhibits tumor cell proliferation in hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:897–906.
24. Haluska P, Shaw HM, Batzel GN, et al. Phase I dose escalation study of the antiinsulin-like growth factor-I receptor monoclonal antibody CP-751,871 in patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:5834–40.
25. Harris AL, Nicholson S, Sainsbury JR, et al. Epidermal growth factor receptors in breast cancer: Association with early relapse and death, poor response to hormones and interaction with neu. *J Steroid Biochem* 1989;34:123–31.
26. Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:988–1004.
27. Isakoff SJ, Engelman JA, Irie HY, et al. Breast cancer associated PI3KCA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells. *Cancer Res* 2006;65:10992–11000.
28. Johnston S, Pippen Jr, Pivot 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;27:5538–46.
29. Johnston SR, Hickish T, Ellis P, et al. Phase II study of the efficacy and tolerability of two dosing regimens of the farnesyl transferase inhibitor, R115777, in advanced cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2492–99.
30. Johnston SR, Semiglazov VF, Manikhas GM, et al. A phase II, randomized, blinded study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib combined with letrozole in the treatment of advanced breast cancer after antiestrogen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:327–35.
31. Jones HE, Gee JM, Hutcheson IR, et al. Growth factor receptor interplay and resistance in cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:S45–S51.
32. Jones HE, Goddard L, Gee JM, et al. Insulinlike growth factor-I receptor signalling and acquired resistance to gefitinib (ZD1839; Iressa) in human breast and prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:793–814.
33. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529–37.
34. Kaur H, Silverman P, Singh D, et al. Toxicity and outcome data in a phase II study of weekly docetaxel in combination with erlotinib in recurrent and/or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:18s.
35. Kiewe P, Hansmuller S, Kahlert S, et al. Phase I trial of the trifunctional anti-HER2 anti-CD3 antibody ertumaxomab in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:3085–91.
36. Lane HA, Wood JM, McSheehy PM, et al. MTOR inhibitor RAD001 (Everolimus) has antiangiogenic/vascular properties distinct from a VEGFR tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2009;15:1612–22.
37. Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: Implications for targeted therapy. *Cancer Res* 2009;68:5878–87.
38. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68:9280–90.
39. Li T, Christos PJ, Sparano JA, et al. Phase II trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib plus fulvestrant in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: New York Cancer Consortium Trial P6205. *Ann Oncol* 2009;20:642–47.
40. Lin NU, Dieras 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;15:1452–59.
41. Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:2278–87.
42. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666–76.
43. Modi S, Beeram M, Krop IE, et al. A phase I study of trastuzumab-DM1, a first-in-class HER2-antibody drug conjugate, in patients with advanced HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:48s.
44. Mom C, Eskens F, Gietema J, et al. Phase I study with BIBW 2992 an irreversible dual tyrosine kinase inhibitor of epidermal growth factor receptor 1 (EGFR) and 2 (HER2) in a 2 week on 2 week off schedule. *J Clin Oncol* 2006;24:18s.
45. Nicholson RI, Hutcheson IR, Knowlden JM, et al. Non endocrine pathways and endocrine resistance: Observations with antiestrogens and signal transduction inhibitors in combination. *Clin Cancer Res* 2004;10:3465–54S.
46. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367–74.
47. O'Regan RM, Khuri FR. Farnesyl transferase inhibitors: The next targeted therapies for breast cancer?

- Endocr Relat Cancer 2004;11:191–205.
48. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, 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;26:44s.
49. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin in patients with metastatic triple negative cancer: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2009;27:18s.
50. Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: Pooled analysis of 3,689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clinic Proc* 2008; 83:679–86.
51. Pollack VA, Savage DM, Baker DA, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor-associated tyrosine phosphorylation in human carcinomas with CP-358,774: Dynamics of receptor inhibition in situ and antitumor effects in athymic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:739–48.
52. Raymond E, Alexandre J, Faivre S, et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2336–47.
53. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
54. Slamon DJ, 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.
55. Sparano JA, Moulder S, Kazi A, et al. Targeted inhibition of farnesyltransferase in locally advanced breast cancer: A phase I and II trial of tipifarnib plus dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2006;24:3013–18.
56. Takai Y, Sasaki T, Matozaki T. Small GTP-binding proteins. *Physiol Rev* 81:153–208, 2001.
57. Tanner B, Hasenclever D, Stern K, et al. ErbB-3 predicts survival in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 24:4317–23, 2006
58. Twelves C, Trigo JM, Jones R, et al. Erlotinib in combination with capecitabine and docetaxel in patients with metastatic breast cancer: A dose-escalation study. *Eur J Cancer* 2008;44:419–26.
59. van Golen KL, Davies S, Wu ZF, et al. A novel putative low-affinity insulin-like growth factor factor-binding protein, LIBC (Lost in inflammatory breast cancer), and RhoC GTPase correlate with the inflammatory breast cancer phenotype. *Clin Cancer Res* 1999;5:2511–19.
60. Venturini M, Catzeddu T, Del Mastro L, et al. Erlotinib given sequentially to capecitabine and vinorelbine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer patients: A dose finding study. *J Clin Oncol* 2004;22:14s.
61. Vogel CL, Burris HA, Limentani S, et al. A phase II study of trastuzumab-DM1, a HER2 antibody conjugate, in patients with HER2 metastatic breast cancer: Final results. *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
62. Wood ER, Truesdale AT, McDonald OB, et al. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): Relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res* 2004;64:6652–59.
63. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:127–37.
64. Yu K, Toral-Barza L, Discafani C, et al. mTOR, a novel target in breast cancer: The effect of CCI-779, an mTOR inhibitor, in preclinical models of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:249–58.
65. Zujewski J, Horak ID, Bol CJ, et al. Phase I and pharmacokinetic study of farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in advanced cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:927–41.

Информация об авторах:

Семиглазов Владимир Федорович – член-корр. РАМН, профессор, руководитель хирургического отдела и отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России. E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

Дашян Гарик Альбертович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России. E-mail: dgarik@mail.ru;

Семиглазов Владислав Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии СПбГМУ им. академика И.П. Павлова. E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

Палтуев Руслан Маликович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития России. E-mail: paltuev@mail.ru;

Манихас Алексей Георгиевич – кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №1 СПбГУЗ “Городской клинический онкологический диспансер”, Санкт-Петербург. Тел. 8 (812) 234-68-94;

Бессонов Александр Алексеевич – клинический ординатор отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России;

Ермаченкова Анастасия Михайловна – аспирант отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России;

Щедрин Дмитрий Евгеньевич – аспирант отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России;

Табазуа Тенгиз Тенгизович – аспирант отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России;

Гречухина Ирина Александровна – клинический ординатор отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России;

Криворотько Петр Владимирович – кандидат медицинских наук, начальник медицинской части ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России;

Донских Роман Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий клинко-диагностическим отделением ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России;

Семиглазова Татьяна Юрьевна – старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России;

Коларькова Вера Витальевна – аспирант отделения опухолей молочной железы ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России