

УДК 616-006.04

*А. М. Парсаданян, И. А. Чернопяткова***ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Сургутский государственный университет, г. Сургут,

Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, Тюменская обл., Российская Федерация

*A. M. Parsadanyan, I. A. Chernopiatova***TARGETED THERAPY OF HER2 – POSITIVE BREAST CANCER
(LITERATURE REVIEW)**

Surgut State University, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Area-Yugra, Tyumen Region, Russian Federation

Резюме. Актуальность. Согласно данным официальной статистики на территории России более полу-миллиона женщин состояло на учете у онколога с диагнозом рак молочной железы; ежегодно количество заболевших увеличивается. Но, в свою очередь, снижается смертность пациенток от рака молочной железы. Это связано с молекулярно-генетическим исследованием, открытием рецептора человеческого эпидермального фактора роста — HER2(ErbB2/neu) и внедрением такого вида лекарственной терапии — таргетная терапия. **Цель и задачи.** Рассмотреть эффект таргетной терапии при лечении HER2-положительного рака молочной железы (раннего и метастатического) как в 1 линии, так и 2-3 линии лечения. Особое внимание уделяется таргетной терапии раннего HER2-положительного рака молочной железы. **Результаты.** Проанализирован эффект основных таргетных препаратов на примере проводимых исследований как в России, так и за рубежом. **Выводы.** Выявлена и обоснована необходимость проведения данной терапии, продемонстрирована ее эффективность.

Ключевые слова: онкология, рак молочной железы, химиотерапия, таргетная терапия.

Abstract. Topicality. According to official statistics, in Russia more than half a million women were registered with an oncologist diagnosed with breast cancer; every year the number of cases is increasing. But, in turn, decreases the mortality of patients from breast cancer. This is due to the molecular-genetic research, the discovery of the receptor for human epidermal growth factor HER2(ErbB2/neu) and the introduction of this type of drug therapy — targeted therapy. **The purpose and objectives of the study.** The article seeks to examine the effect of targeted therapy in the treatment of HER2 — positive breast cancer (early and metastatic) as 1 line and 2-3 lines of treatment. Special attention is given to targeted therapy for early HER2 — positive breast cancer. **The insights and perspectives of research.** Analyze the effect of the main targeted drugs, for example, conducted research in Russia and abroad. Identified and the necessity of this therapy demonstrated its effectiveness.

Keywords: Oncology, breast cancer, chemotherapy, targeted therapy

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Чернопяткова Ирина Александровна
iris-integral@yandex.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Irina A. Chernopiatova
iris-integral@yandex.ru

Дата поступления 01.03.2017

Received 01.03.2017

Образец для цитирования:

Парсаданян А.М., Чернопяткова И.А. Таргетная терапия HER2-позитивного рака молочной железы. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №2, с. 182–193 DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-182-193

For citation:

Parsadanyan M.A., Chernopiatova I.A. Targeted therapy of HER2 – positive breast cancer (literature review). Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki = Jour. Ural Med. Acad. Science. 2017, no. 2, pp. 182–193. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-182-193 (In Russ.)

Согласно данным официальной статистики в 2013 г. на территории России более полумиллиона (562053) женщин состояло на учете у онколога с диагнозом РМЖ; ежегодно в нашей стране диагностируется не менее 50 000 новых случаев заболевания. Смертность от РМЖ в России в течение долгого времени была на стабильно высоком уровне (17,2 на 100 000 женского населения); однако в последние 2 года впервые отмечено некоторое снижение показателей смертности (до 15,9 на 100.000 населения). Эти позитивные результаты, безусловно, являются следствием улучшения ранней диагностики заболевания и активного использования адъювантного лекарственного лечения (химиотерапии, эндокринотерапии и таргетной терапии). Несмотря на эти обнадеживающие данные, 5-летний период наблюдения переживают всего 59% российских больных (для сравнения, в США 5-летний период наблюдения переживают 89%, а в Европе 85% больных РМЖ)[1].

Молекулярно-генетические исследования последних лет позволили идентифицировать несколько молекулярно-генетических подтипов рака молочной железы, отличающихся особенностями течения и прогноза, однако выполнение анализа генной экспрессии не всегда возможно в рутинной клинической практике. В 2009 г. была предложена упрощенная суррогатная модель молекулярно-генетической классификации рака молочной железы, основанная на показателях экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2 и уровня пролиферативной активности Ki67. Согласно международным и отечественным рекомендациям в настоящее время выделено 5 биологических подтипов рака молочной железы: люминальный А (высокодифференцированные раки ER+PR+HER2-Ki67<20%), люминальный В HER2-негативный (низкодифференцированные раки ER+PR+HER2-Ki67>20%), люминальный В HER2-позитивный (ER+PR+HER2+Ki67 любой), тройной негативный рак (ER-PR-HER2-Ki67 любой), нелюминальный HER2-позитивный (ER-PR-HER2+ Ki67 любой). Используемая классификация биологических подтипов опухоли неслучайна — в многочисленных исследованиях показано различное прогностическое и предсказывающее значение иммуногистохимических характеристик опухоли при раке молочной железы. В крупном американском исследовании Parise C.A. и соавт. проанализированы данные Калифорнийского Национального Канцер-регистра с включением более 61.000 женщин с первичным инвазивным РМЖ. Было показано, что 5-летняя выживаемость при люминальных HER2-негативных подтипах опухолей составляет 96%, а у больных с HER2-позитивным или тройным негативным подтипом — всего 76%. Причем, люминальный А подтип чаще отмечен у белокожих женщин в постменопаузе при I–II стадии заболевания. Люминальный В подтип РМЖ отличается более агрессивным течением ввиду высокой пролиферативной активности опухолевых клеток, более низкой экспрессии рецепторов стероидных гормонов

в опухоли и наличием экспрессии HER2 (при HER2+ подтипе). Эти характеристики обуславливают более высокий метастатический потенциал опухоли и менее благоприятный, по сравнению с люминальным А подтипом, прогноз болезни. Так, в исследовании Najafi B и соавт. показано, что у пациенток с РМЖ I–II стадии медиана прогрессирования при люминальном В подтипе существенно короче, чем при люминальном А. Тройной негативный подтип рака характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 в опухоли; это гетерогенная группа, включающая как неблагоприятный базальноподобный РМЖ, так и редкие благоприятные варианты опухолей (медуллярный, слизистый, аденокистозный и др.), также не экспрессирующие ER, PR и HER2 [2].

Рецептор человеческого эпидермального фактора роста — HER2(ErbB2/neu) — представитель семейства трансмембранных тирозинкиназ, включающего HER1(EGFR), HER3(ErbB3), HER4(ErbB4). Представители семейства HER вовлечены в осуществление широкого спектра процессов, контролирующих рост, выживание, дифференцировку и миграцию клеток, особенно в ходе процесса эмбриогенеза [3].

На данный момент определение HER2-статуса при РМЖ у пациенток является обязательным для всех стадий заболевания и необходимо для оценки прогноза и выработки оптимального лечебного алгоритма. Определение HER2-статуса в опухоли стандартизировано и выполняется на парафиновых блоках опухоли с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ) и при неопределенном результате анализа (HER2-2+) дополняется определением амплификации гена методом гибридизации *in situ* (FISH). ИГХ оценивается стандартно по шкале от 0 до 3+ в зависимости от интенсивности и выраженности мембранного окрашивания [4].

Основная причина смерти от РМЖ — прогрессирование заболевания с возникновением отдаленных метастазов. Поэтому системная цитотоксическая терапия является методом выбора в лечении РМЖ, которая не только улучшает результаты безрецидивной и общей выживаемости, но и позволяет значительно улучшить качество жизни.

До открытия Трастузумаба (таргетной терапии) цитотоксическая терапия РМЖ включала в себя химиотерапию и гормонотерапию. В США 5-летняя выживаемость больных с локальным РМЖ (без поражения регионарных лимфоузлов) достигла в этой стране 98% (в 1950-х гг. — 80%). При региональном распространении РМЖ 5-летняя выживаемость составляет 81%, больные с отдаленными метастазами живут 5 лет в 26% случаев. Общая выживаемость 5 лет всей когорты пациентов с любой стадией — 88% (в 2002 г. — 81%), 10 лет — 80% [5].

Первым таргетным препаратом, разработанным в 1992 г. для лечения HER-позитивного РМЖ, стал трастузумаб (Герцептин). Герцептин — гуманизированное моноклональное антитело, которое высокоизбирательно связывается с внеклеточным доменом рецеп-

тора HER2. В 1998 г. трастузумаб был зарегистрирован в качестве противоопухолевого препарата для лечения HER-позитивного метастатического РМЖ, сначала во 2–3 линии лечения метастатического РМЖ, затем как компонент 1-й линии терапии в комбинации с паклитакселем. Следующим важным этапом стала регистрация в 2006 г. трастузумаба в качестве первого таргетного препарата, одобренного для использования в адъювантном режиме у больных РМЖ [4].

Вариантами адъювантного назначения трастузумаба являются:

1) Последовательная стратегия: проведение антрациклинсодержащей ХТ (например, 4 АС), а затем трастузумаб в течение года.

2) Изначальная конкурентная стратегия: трастузумаб начинается одновременно с безантрациклиновым режимом ХТ и продолжается 1 год.

3) Последовательная ХТ: в начале — антрациклиновый этап, затем — безантрациклиновый (как правило, таксаны) с одновременным началом применения трастузумаба и продолжением до 1 года [1].

Существуют два равноэффективных режима введения трастузумаба. При еженедельном введении нагрузочная доза составляет 4 мг/кг и вводится внутривенно капельно в течении 90 мин. Поддерживающая доза составляет 2 мг/кг и вводится 1 раз в неделю. При режиме введения 1 раз в 3 недели нагрузочная доза составляет 8 мг/кг, далее препарат вводится каждые 3 недели в дозе 6 мг/кг внутривенно капельно в виде 90-минутной инфузии. Если предшествующая доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной инфузии [5].

В исследовании NSABPB-31 для адъювантной ХТ HER2+РМЖ на первом месте назначался режим АС(4 курса доксорубицин+циклофосфамид), а затем 4 курса паклитаксела в сочетании с трастузумабом или без него. Применение трастузумаба обеспечило достоверное улучшение показателей выживаемости, частота развития кардиотоксичности в этой группе составила 4,1% против 0,8% у больных, не получавших трастузумаб. Основным предиктивным фактором было состояние сердца до начала введения трастузумаба: при снижении функции выброса левого желудочка после окончания терапии доксорубицином сердечная недостаточность на фоне последующего применения трастузумаба развивалась с большей частотой. Другой изученной стратегией стало применение трастузумаба последовательно, т.е. после окончания всей адъювантной ХТ (исследования HERA). В этой программе больные с HER2+РМЖ после окончания адъювантной ХТ были рандомизированы на 3 группы: наблюдение, трастузумаб в течение 1 года и трастузумаб в течение 2 лет. После 3 лет наблюдения абсолютный выигрыш в БРВ в группе трастузумаба составил 6,3%, кроме того, отмечено достоверное улучшение общей выживаемости. Кардиотоксичность трастузумаба при монотерапии невысока, что и подтвердилось в данном исследовании: частота развития хронической сердечной недостаточности 3–4 степени была

минимальной и составила 0,6%, а значительное снижение функции выброса левого желудочка было отмечено у 7,8% больных, получавших трастузумаб. Кроме того, кардиотоксичность трастузумаба носила обратимый характер [6].

При сравнении показателей выживаемости у пациентов с HER-позитивными опухолями получено значимое преимущество в показателях безрецидивной выживаемости (БРВ) при проведении адъювантной терапии трастузумабом, причем разница в выживаемости становится прогностически значимой к 5-летнему периоду наблюдения (5-летняя БРВ при использовании трастузумаба — 89,9% и всего 71,5% — без терапии трастузумабом). В течение периода наблюдения умерли 12,5% пациенток в группе без трастузумаба и 4,3% в группе с трастузумабом. Различия в показателях общей выживаемости (ОВ) не достигли статистической значимости, но показатели 3- и 5-летней ОВ были существенно выше среди пациенток, получивших лечение с трастузумабом (100 и 92,5%), а у женщин в группе без трастузумаба составили 95,7 и 82% соответственно, табл. 1 [4].

Исследования, проведенные Shaheenah Dawood, Kristine Broglio, Aman U. Buzdar и другими докторами (были исследованы 2091 пациентка с раком молочной железы, диагностированным с 1991 по 2007, с известным HER2 статусом, не получавшие трастузумаб в адъювантном лечении; РМЖ была классифицирована на следующие три группы: HER2-отрицательный, HER2-позитивный без первой линии лечения трастузумаб, и HER2-положительный с первой линией лечения трастузумаб) дали такие результаты: медиана выживаемости для всей когорты составила 28,6 месяца (95% CI, 26.5 до 30.5 месяцев). Однолетняя выживаемость среди пациентов с HER2-негативным статусом, HER2-положительным статусом и лечением трастузумабом в первой линии, и HER2-положительным статусом и без лечения трастузумабом составила 75,1% (95% CI 72,9% до 77,2%), 86,6% (95% CI 80,8% до 90,8%) и 70,2% (95% CI 60,3% до 78,1%), соответственно, с различиями между тремя группами статистически значимыми ($p=0,028$; Рис. 1). Это представляет собой абсолютное увеличение выживаемости 1 года 11,5% при сравнении пациентов с HER2-положительным статусом, которые получили трастузумаб, с пациентами с HER2-отрицательным статусом. Точно так же, и по истечении 2-х лет, наблюдалась абсолютная разница 8,3%. Пятилетние оценки выживаемости были сходными у пациентов с HER2-отрицательным статусом и теми, которые получили трастузумаб с HER2-положительным статусом [7].

Таблица 1

Показатели БРВ, ОВ и ОСВ при HER2-позитивном РМЖ I стадии

Table 1

Indicators BRV, OS and OOS with HER2-positive breast cancer stage I

	Режимы лечения (число наблюдений) Modes of treatment (number of observations)	3-летняя, %/ 3-year-old, %	5-летняя, %/ 5-year-old, %	7-летняя, %/ 7-year-old, %	Суммарная, % Total, %
БРВ/ DFS	Без трастузумаба/ No trastuzumab (24)	95,8	71,5	66	71,5
	С трастузумабом/ Trastuzumab (21)	95,2	89,9	НД	94,1
	Достоверность/ Veracity	HR 0,290 (95 %CI 0,060-1,399), p = 0,01**			p < 0,001*
ОВ/ OS	Без трастузумаба/ No trastuzumab (24)	95,8	91,7	78,6	95,5
	С трастузумабом/ Trastuzumab (21)	95,2	95,2	НД	94,1
	Достоверность/ Veracity	HR 0,860 (95 %CI 0,067-10,998), p = 0,547**			p = 0,5*
ОСВ/ OSS	Без трастузумаба/ No trastuzumab (24)	95,8	82	78,6	86,3
	С трастузумабом/ Trastuzumab (21)	100	95,2	НД	95,2
	Достоверность/ Veracity	HR 0,495 (95 %CI 0,048-5,109), p = 0,04**			p = 0,02*

При сравнении показателей безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) у пациенток, получивших 1- и 2-годичную терапию трастузумабом, не было выявлено статистически значимых различий, показатели выживаемости были аналогичны (отношение рисков — ОР 0,99; 95 % доверительный интервал — ДИ 0,85–1,14; p=0,86). Однако доля кардинальных нежелательных явлений (НЯ) была значимо выше в группе 2-годичной терапии трастузумабом (8,2 % vs 4,9 %), при этом большинство НЯ проходило после отмены Герцептина.

В большинстве рандомизированных исследований по изучению прогностической роли режимов с трастузумабом (Герцептином) включены пациентки с РМЖ I–III стадии и не выделены подгруппы пациенток с минимальными размерами опухолей (T1a-b) и отсутствием поражения регионарных лимфоузлов (N0), хотя доля РМЖ I стадии увеличивается с каждым годом ввиду внедрения программ активного маммографического скрининга. Вопрос целесообразности назначения трастузумаба (Герцептина) при микрокарциномах (T1a и T1b) без поражения регионарных лимфоузлов изучался всего в нескольких исследованиях последних лет. Так, во французское исследование M. Rodrigues и соавт. (2010 г.) включены ретроспективные данные о 97 пациентках с HER2-положительными микрокарциномами (T1a-bN0M0), получивших лечение в трех крупных центрах (Centre Rene Huguenin, Institut Marie Curie и Institut Gustave Roussy) с 2002 по 2008 гг. Большинство (77 %) женщин имели размер инвазивной карциномы 5–10 мм (T1b) и 23 % — 0–5 мм (T1a). Адьювантная терапия трастузумабом была проведена в 42 % случаев. При медиане наблюдения в 29 мес в группе женщин, получивших адьювантную терапию трастузумабом, не было отмечено ни одного рецидива болезни, а в группе пациенток без трастузумаба отмечено системное прогрессирование заболевания у 9 % больных. БРВ у пациенток, получивших трастузумаб, составила 100 %, а у женщин без адьювантной терапии трастузумабом — 93,6 %, причем время до прогрессирования было минимально (14–20 мес) [4].

Из всех вышеприведенных исследований можно сделать вывод об эффективности таргетной терапии препаратом трастузумаб. При включении в схему трастузумаба при адьювантной химиотерапии или следующей после нее при раннем HER 2-положительном РМЖ увеличивается БРВ, ОВ и качество жизни, что позволяет перевести данное заболевание в длительную контролируемую форму.

На данный момент существует великое множество химиопрепаратов для системной терапии РМЖ, но большинство опухолей оказываются нечувствительными к данной химиотерапии. Роль трастузумаба (Герцептин) была описана выше. Ниже будет обзор на иные таргетные препараты, принимаемые в лечении метастатического HER2-позитивного РМЖ, как в монотерапии, так и в сочетании с трастузумабом.

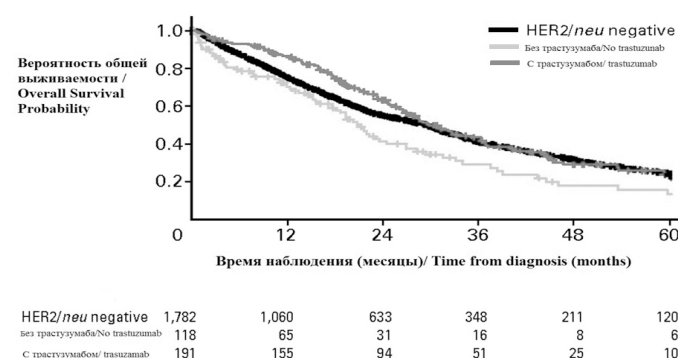


Рис. 1. Общая выживаемость по группам лечения.

Fig. 1. Overall survival by treatment groups.

Таблица 2

Оценка общей 1,2 и 5 годичной выживаемости

Table 2

Estimate of the total 1,2 and 5 year survival

Характеристика/ Characteristic	1-годичная общая выживаемость/1-year overall survival		2-годичная общая выживаемость/2-year overall survival		5-годичная общая выживаемость/5-year overall survival		P
	%	95 % CI	%	95 % CI	%	95 % CI	
Все/All	76,00	74 to 77,9	55,00	52,5 to 57,4	23,70	21 to 26,4	0,753
HER2							
Отрицательный/Negative	75,10	72,9 to 77,2	54,90	52,2 to 57,5	24,50	21,6 to 27,5	
Положительный/Positive	80,70	75,7 to 84,8	55,60	49,3 to 61,4	19,70	13,6 to 26,5	
Проходящие лечение/ Treatment							0,028
С трастузумабом/ With trastuzumab	86,60	80,8 to 90,8	63,20	55,4 to 69,9	23,40	15,4 to 32,5	
HER2 отрицательные/ HER2 negative	75,10	72,9 to 77,2	54,90	52,2 to 57,5	24,50	21,6 to 27,5	
Без трастузумаба/ Without trastuzumab	70,20	60,3 to 78,1	41,30	30,9 to 51,4	13,20	5,9 to 23,4	
Стадии/ Stage							< 0,0001
I	79,80	74,4 to 84,2	58,30	51,5 to 64,4	29,00	21,6 to 36,8	
II	73,20	69,6 to 76,5	50,80	46,5 to 55	21,90	17,7 to 26,5	
III	69,70	65,5 to 73,4	47,40	42,7 to 51,9	15,80	11 to 21,4	
IV	84,80	81,1 to 87,8	67,70	62,9 to 72	31,50	25,8 to 37,3	

Лапатиниб

Лапатиниб является малой синтетической молекулой, относящейся к ингибиторам тирозинкиназы. Это двойной тирозинкиназный ингибитор, который блокирует интрацеллюлярно передачу сигнала через HER1 и HER2 [3]. Он отличается от других быстрорастворимых ингибиторов тирозинкиназ более медленной диссоциацией с рецепторами (период диссоциации 50% лиганда из лиганд-рецепторного комплекса составляет приблизительно 300 мин). *In vitro* на четырех линиях опухолевых клеток было показано, что Лапатиниб усиливает действие фторурацила (активный метаболит капецитабина). Лапатиниб продемонстрировал значительную активность на линиях иммортализованных опухолевых клеток в средах, содержащих трастузумаб, что показывает отсутствие перекрестной резистентности между двумя лигандами HER2.

Биодоступность Лапатиниба зависит от приема пищи. Адсорбция после приема внутрь является неполной и вариабельной (коэффициент вариабельности площади под фармакокинетической кривой — около 70%). Препарат определяется в системном кровотоке в среднем через 0,25 ч (диапазон — 0,1,5 ч) [8].

Лапатиниб показан:

1) В сочетании с капецитабином при распространенном HER2-положительном РМЖ после антрациклинов, таксанов, трастузумаба; рекомендуемая суточная доза Лапатиниба — 1250 мг (5 таблеток) однократно ежедневно; рекомендуемая суточная доза капецитабина — 2000 мг/м² в 2 приема (каждые 12 ч.) ежедневно с 1-го по 14-й дни, каждые 21 день (капецитабин рекомендуется принимать с пищей или в течение 30 мин после приема пищи).

2) В сочетании с ингибиторами ароматазы при распространенном гормонзависимом HER2-

положительном РМЖ; рекомендуемая суточная доза Лапатиниба — 1500 мг (6 таблеток) однократно ежедневно; ингибиторы ароматазы используются в стандартных для каждого из препаратов дозах.

3) В сочетании с трастузумабом при распространенном HER2-положительном РМЖ; рекомендуемая суточная доза Лапатиниба — 1000 мг (4 таблетки) однократно ежедневно; рекомендуемая доза трастузумаба — 2 мг/кг 1 раз в 3 недели (нагрузочная доза 8 мг/кг) [9].

Лапатиниб рекомендуется принимать за 1 ч до или через 1 ч после еды. Рекомендуемую суточную дозу не следует делить на несколько приемов. Пропущенные дозы Лапатиниба не восполняются, то есть принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами, не следует [8]. В монотерапии Лапатиниб обладает невысокой противоопухолевой активностью и минимальной токсичностью [9]. В исследовании MA.31 с участием больных метастатическим РМЖ Лапатиниб уступил трастузумабу (оба препарата пользовались в сочетании с таксанами) по времени до прогрессирования (8,8 против 11,4 мес.), при этом режим с Лапатинибом оказался более токсичным за счет диареи [8]. Таким образом, Лапатиниб оценивается как менее эффективный и более токсичный по сравнению с трастузумабом препарат. Лапатиниб имеет клиническое преимущество при резистентности к трастузумабу. В III фазе клинического исследования показано преимущество Лапатиниба в комбинации с капецитабином у женщин с HER2(+) РМЖ, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после терапии трастузумабом. Добавление Лапатиниба значительно увеличивает время до прогрессирования, и выявляется тенденция к улучшению общей выживаемости. Кроме того, лечение было связано с уменьшением числа больных поражением ЦНС при первом ре-

цидиве заболевания. Этот препарат был одобрен FDA и Европейским агентством по оценке лекарственных препаратов и вошел в стандарт медицинской помощи. Последние данные также показали преимущество добавления Лапатиниба к паклитакселу в 1-линии терапии метастатического РМЖ [10]. Также рассмотрим данные, полученные от исследования ALTTO. ALTTO — крупно-многоцентровое исследование, в котором исследованы преимущества добавления молекулы рецептора тирозинкиназы Лапатиниба с трастузумабом при адьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы. ALTTO был основан на предположении о том, что терапевтический результат при HER2-позитивном раке молочной железы на ранней стадии может быть повышен за счет применения Лапатиниба. Исследователи ALTTO взяли за основу: монотерапия трастузумабом как в контрольной группе по сравнению с монотерапией Лапатинибом, комбинации трастузумаба и Лапатиниба и последовательность трастузумаб Лапатиниб.

Каковы основные результаты исследования? В первую очередь, первичная конечная точка испытания — безрецидивная выживаемость — не была достигнута. При медиане наблюдения 4,5 года, произошло снижение на 16%. Кроме того, не отразилось на улучшении общей выживаемости, в сравнении с только трастузумабом, 4-летняя общая выживаемость 95%, 95% и 94% для трех исследований [11].

ALTTO не показывал каких-либо существенных инцидентов, угрожающих жизни, выраженных токсических эффектов в схеме L (Лапатиниб) или L+T (Лапатиниб+трастузумаб); в частности, частота кардиотоксичности была низкой. Частота развития тяжелой гепатотоксичности тоже была низкой. Хотя в ALTTO представлены отрицательные результаты, выгода двойной блокады была продемонстрирована на поздних стадиях заболевания, комбинация L+T превосходит L, опираясь на увеличение безрецидивной выживаемости и общей выживаемости [12]. Среди наиболее клинически значимых побочных эффектов Лапатиниба — диарея (в большинстве случаев 1-2 степени, не приводит к отмене препарата), анорексия, тошнота и рвота, возможна гепатотоксичность, характерна кожная токсичность (сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, часто поражение ногтей пластинок), астения. Кардиотоксичность не характерна (наблюдается примерно у 6% больных, в 75% случаев имеет бессимптомное течение). При совместном применении с капецитабином в дополнении к вышеописанным явлениям могут возникать носовые кровотечения, алоpecia [8]. Таким образом, Лапатиниб оценивается как менее эффективный и более токсичный, по сравнению с трастузумабом, препарат.

Антагонисты белка теплового шока 90

Heatshockproteins (Hsps) — белок теплового шока. Данные протеины принимают участие в формировании трехмерной конформации вновь синтезированных полипептидов; молекулярные участники рецепторного пути регуляции апоптоза, элиминации по-

врежденных белковых молекул, а также участвуют в осуществлении транспорта через клеточные мембраны, процессах ассоциации-диссоциации внутриклеточных надмолекулярных комплексов, защите белков от агрегации. Роль Hsps в апоптозе неоднозначна: в одних случаях они обеспечивают выживание клетки, а в других — способствуют ее гибели. Одним из представителей семейства белков теплового шока является Hsp90. Известно, что белок теплового шока 90 обладает преимущественно антиапоптотическим эффектом и имеет большое значение в регуляции рецепторного и митохондриального путей апоптоза [13]. Белок теплового шока 90 (Hsp90) взаимодействует с HER2 через домен киназы и обладает стабилизирующим эффектом. Потеря функции Hsp90 приводит к деградации ряда ключевых белков-клиентов, включая HER2. Трастузумаб исследуется в сочетании с ингибитором Hsp90, танеспимицином. Предварительные данные в результате II фазы говорят, что данная комбинация приводит к клиническому эффекту у 63% больных метастатическим HER2(+) РМЖ [10]. Данные I фазы исследования комбинации ингибитора Hsp90 (Танеспимицин) в сочетании с Герцептином у пациентов с метастатическим HER2(+) РМЖ. Двадцать пять пациенток были распределены на 4 группы, в зависимости от дозировки Танеспимицина: 225 (n = 4), 300 (n = 3), 375 (n = 8), и 450 мг/м² (n = 10). Дозолимитирующая токсичность (ДЛТ) наблюдалась в третьей и четвертой группе (по 1 пациенту в каждой): спустя 2 недели появилась в 4 группе — общая слабость, во 2-ой группе — тошнота и анорексия (375 мг/м²) и развилась тромбоцитопения (450 мг/м²). Противоопухолевая активность была отмечена (частичный ответ, n = 1; незначительные реакции, n = 4; стабилизация заболевания ≥4 месяцев, то N = 4). Регрессия опухоли наблюдалась только у больных с HER2(+) метастатическим раком молочной железы [14]. Во II фазе исследования результаты по токсичности: по состоянию на 19 декабря 2007 года, исследование прошли 29 человек (средний возраст 54 лет, диапазон 31–71). Общие проявления токсичности: общая слабость (39%), диарея (33%), головокружение (24%) и головная боль (19%).

Токсичность, характерная для цитотоксической химиотерапии отсутствовала [15].

Танеспимицин плюс трастузумаб хорошо переносится и обладает противоопухолевой активностью у пациентов с HER2(+) раком молочной железы, прогрессирующие после проведения лечения трастузумабом.

Антиангиогенная терапия. Бевацизумаб

Ангиогенез, т.е. формирование сосудов, рассматривается сегодня как одно из ключевых звеньев формирования опухоли. Ангиогенез — сложный многоступенчатый процесс, который происходит не только в опухолевой, но и в нормальных тканях, в частности при беременности и заживлении ран. Ключевым звеном в этом процессе является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), представляющий собой лиганд рецептора VEGF, который регулирует рост но-

вых кровеносных сосудов [16]. Существуют данные, что ангиогенез и, в частности, гиперэкспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) играют существенную роль в прогрессии и метастазировании РМЖ. VEGF-гликопротеин, продуцируемый как нормальными, так и опухолевыми клетками, играет важную роль в физиологической и патологической регуляции образования новых сосудов VEGF ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток и поддерживает сохранение вновь образованных сосудов опухоли. Семейство VEGF представлено несколькими лигандами (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF) и рецепторами (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и др.), каждое из которых имеют особенности связывания. Так, связывание VEGF с рецептором VEGFR-2 ведет к димеризации рецептора, фосфорилированию тирозинкиназы и появлению внутриклеточных сигнальных молекул, которые ответственны за проницаемость, миграцию, пролиферацию и выживаемость клетки. Экспрессия VEGF является важным прогностически неблагоприятным фактором при РМЖ, ассоциированным с низкими показателями общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). Таким образом, VEGF является важной мишенью лекарственного подавления ангиогенеза опухолей [17]. Бевацизумаб — пока единственный зарегистрированный при РМЖ препарат антиангиогенной направленности — представляет собой рекомбинантные гиперхимерные моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются с лигандом и ингибируют биологическую активность VEGF. В исследовании E2100, результаты которого послужили основанием для регистрации препарата при диссеминированном РМЖ, была показана способность бевацизумаба в комбинации с паклитакселом существенно увеличивать частоту объективных эффектов (21,2% в группе лечения паклитакселом и 36,9% в группе лечения бевацизумабом в комбинации с паклитакселом; $p < 0,001$) и медиану времени до прогрессирования (5,9 мес. и 11,8 мес. при применении паклитаксела и комбинации «бевацизумаб + паклитаксел» соответственно; HR=0,60; $p < 0,001$). Однако ни в этом исследовании, ни в двух последующих (AVADO и RIBBON-1) препарат не влиял на общую выживаемость. Поэтому в последнее время к применению бевацизумаба при РМЖ стали относиться более сдержанно, хотя препарат продолжает изучаться в адъювантной терапии. Более актуальным на сегодняшний день является вопрос о поиске маркеров, которые позволили бы выделить популяцию больных РМЖ, наиболее чувствительных к данному препарату [16]. Бевацизумаб (Авастин) в комбинации с паклитакселом был одобрен FDA в качестве стандарта химиотерапии первой линии в лечении больных HER2-негативным диссеминированным раком молочной железы (РМЖ). Сразу несколько рандомизированных исследований III фазы посвящены оценке комбинации стандартной химиотерапии + трастузумаб ± бевацизумаб в первой линии лечения больных метастатическим РМЖ: AVEREL (доцетаксел/трасту-

зумаб ± бевацизумаб), BETH (доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб ± бевацизумаб или 3 цикла [доцетаксел] + 3 цикла [FEC*] / трастузумаб ± бевацизумаб), ECOG-E1105 (трастузумаб/паклитаксел ± карбоплатин ± бевацизумаб) и др. [18]. Бевацизумаб при метастатическом и рецидивирующем раке молочной железы: метаанализ рандомизированных исследований (AVEREL). В исследовании были задействованы 424 пациента. Большинство пациентов имели висцеральные метастазы, 43% имели безрецидивный интервал менее 12 месяцев. Данные токсичности представлены в Табл. 3.

Таблица 3

Токсические проявления комбинаций Доцетаксел + Трастузумаб \ Бевацизумаб + Доцетаксел + Трастузумаб
Table 3

The toxic manifestations of the combinations Docetaxel+Trastuzumab \ Bevacizumab+Docetaxel+Trastuzumab

Осложнения/Complications	Доцетаксел + Трастузумаб / Docetaxel + Trastuzumab % (n = 206)	Бевацизумаб + Доцетаксел + Трастузумаб / Bevacizumab + Docetaxel + Trastuzumab % (n = 215)
Нейтропения (степень ≥ 3) / Neutropenia (grade ≥ 3)	25,7	20,5
Фебрильная нейтропения (степень ≥ 3) / Febrile neutropenia (grade ≥ 3)	8,7	11,6
Артериальная гипертония (степень ≥ 3) / Hypertension (grade ≥ 3)	0,5	11,6
Кардиотоксичность (степень ≥ 3) / Cardiotoxicity (grade ≥ 3)	2,9	5,1
Протеинурия (степень ≥ 3) / Proteinuria (grade ≥ 3)	0	1,4
Кровотечения (степень ≥ 3) \ Bleeding (grade ≥ 3)	0,5	1,4
Перфорации ЖКТ (все степени) / Perforation of the digestive tract (all grades)	1,9	2,8
Свищи/абсцессы (все степени) / Fistulas/abscesses (all grades)	0	1,9
Венозные тромбозы (степень ≥ 3) / Venous thrombosis (grade ≥ 3)	2,9	1,9
Артериальные тромбозы (все степени) / Arterial thrombosis (all grades)	1,0	1,4

Молекулярно-генетические исследования привели к поиску и открытию новых мишеней для таргетной терапии HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ) и созданию нового направления терапии (двойной блокады рецепторов HER2).

Идея о двойной блокаде рецепторов семейства HER,

приводящая к невозможности образования димеров и активации HER2-опосредованных сигнальных путей, привела к появлению нового таргетного противоопухолевого агента — пертузумаба. Пертузумаб (Перьета), связываясь с рецептором HER2, ингибирует процесс димеризации между HER2 и другими рецепторами семейства HER, в том числе образование димера HER2:HER3, и блокирует лигандиндуцированные сигнальные пути, ассоциированные с опухолевым ростом (MAPK, PI3K). Наибольшая эффективность пертузумаба была продемонстрирована в сочетании с трастузумабом, что объясняется связыванием препаратов с разными доменами рецептора HER2 и взаимодополняющими механизмами действия. В результате чего комбинация пертузумаба и трастузумаба обеспечивает блокаду большего количества HER2-опосредованных внутриклеточных сигнальных каскадов, чем каждый из препаратов в отдельности, что ведет к более выраженному противоопухолевому эффекту [4].

Исследования, проводимые относительно препарата Пертузумаб

В исследовании CLEOPATRA показали, что сочетание пертузумаба с трастузумабом в комбинации с доцетакселом значительно улучшает время без прогрессирования и общую выживаемость у тех пациенток с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, которые ранее не получали лечения.

CLEOPATRA (NCT00567190) представляет собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы III; испытание на сравнение эффективности и безопасности пертузумаба + трастузумаба+доцетаксел, в сравнении с плацебо + трастузумаб в комбинации с доцетакселом в качестве первой линии терапии HER2-положительным РМЖ. Пациенты были в возрасте ≥ 18 лет с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, у них уже имелся местный рецидив, и они не получали ранее химиотерапию. Пациенты были случайным образом распределены (1:1) между двумя группами. Препараты вводили путем внутривенной инфузии в начале каждого 3-недельного цикла. Пертузумаб или плацебо вводили в начальной дозе 840 мг, после чего 420 мг поддерживающей дозы в течение последующих циклов. Трастузумаб назначали в дозе 8 мг/кг в первом цикле и 6 мг/кг в последующий период. Пертузумаб/плацебо и трастузумаб были даны каждый до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, изменения дозы были запрещены. Доцетаксел вводили в дозе 75 мг/м², дозировка могла быть увеличена до 100 мг/м² при хорошей переносимости, или снижалась из-за токсичности.

Результаты

Медиана времени до ухудшения были 18,4 и 18,3 недель, соответственно (примерно шесть циклов). В исследовании CLEOPATRA было показано, что сочетание пертузумаба и трастузумаба в комбинации с до-

цетакселом не имели никакого отрицательного влияния на общий уровень жизни и может продлить время до клинических проявлений прогрессирования. Эти данные свидетельствуют о клиническом преимуществе этого режима в качестве варианта для пациентов в первой линии терапии HER2-позитивного РМЖ [19].

Было проведено исследование TRYPHAENA с целью оценки переносимости данных препаратов и их эффективности. TRYPHAENA (NCT00976989) представляло собой рандомизированное многоцентровое открытое исследование II фазы, предназначенное для оценки переносимости и эффективности, связанной с трастузумабом и пертузумабом, в сравнении с антрациклинами или карбоплатином в неоадъювантной системной химиотерапии у больных с HER2-положительным раком молочной железы. Пациенты были случайным образом распределены на группы, в зависимости от схемы группа А: 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид (FEC) с последующим введением доцетаксела (Т), трастузумаба (Н) и пертузумаба (Р) получают в итоге $(FEC + H + P \times 3 \rightarrow T + H + P \times 3)$; Группа В: FEC с последующим Т + Н + Р $(FEC \times 3 \rightarrow T + H + P \times 3)$; и группа С: Т, карбоплатин, Н с Р $(TCH + P \times 6)$. После неоадъювантной терапии пациенты прошли операцию и продолжили терапию трастузумабом в течение 1 года. Они получили дополнительно адъювантную терапию (лучевая терапия, химиотерапия, гормональное лечение) в соответствии с международными стандартами лечения. Исследуемые препараты вводили внутривенно по 3-недельному графику и вначале последовательно: трастузумаб, с последующим пертузумаб, FEC, карбоплатин и доцетаксел. Трастузумаб был дан в начальной дозе 8 мг/кг, а затем 6 мг/кг; пертузумаб был дан в начальной дозе 840 мг, затем 420 мг. В группе А и В, дозы, вводимые были — 5-фторурацил: 500 мг/м²; эпирубицин: 100 мг/м²; циклофосфамид: 600 мг/м²; доцетаксел: 75 мг/м², увеличение дозировки до 100 мг/м², если не было токсических проявлений ранее. В группе С, карбоплатин вводили в дозе — AUC6 и доцетаксел в дозировке 75 мг/м². Снижение дозы для трастузумаба и пертузумаба не разрешалось, снижение дозы доцетаксела до 75 мг/м² затем до 60 мг/м² было разрешено. На момент публикации данных в июле 2012 года, все пациенты завершили лечение. Во время адъювантной терапии наиболее частыми побочными эффектами были кожные проявления и артралгии у >10% пациентов, также наиболее распространенным побочным эффектом во всех группах была нейтропения. Снижение систолической дисфункции ЛЖ и значительное снижение ФВ ($\geq 10\%$ от исходного уровня до <50%) был низким во всех группах. Два пациента (2,7%) в группе В испытали симптоматическое LVSD (одышка при физической нагрузке) во время неоадъювантной терапии. На протяжении всего лечения не было зафиксировано ни одного смертельного исхода, один пациент в группе А вышел из исследования, у пациента было прогрессирование заболевания. Еще пять смертельных случаев в течение периода наблю-

дения после проведенного лечения было из-за рецидива заболевания (группа А: 1, группа В: 2, группа С: 2). Объективный ответ был зарегистрирован в 89,6–94,7% пациентов. Клинический полный ответ был достигнут 50,7% пациентов в группе А, 28,0% в группе В, и 40,3% в группе С. Основная цель TRYPHAENA заключалась в оценке переносимости, особенно в отношении сердечной функции, на основании проведенных трех неoadъювантных схем лечения, сочетающих пертузумаб с трастузумаб и либо стандартно антрациклины или химиотерапия на основе платины для лечения первичного HER2-положительного рака молочной железы. Сочетание трастузумаба и пертузумаба в целом хорошо переносится, независимо от того, давались ли они последовательно или параллельно с антрациклинами, или в сочетании с карбоплатином [20].

По данным José Baselga и Karen A. Gelmon, анализирующих результаты II фазы исследования пертузумаба и трастузумаба, из 66 исследованных пациентов с HER2-положительным РМЖ, объективный ответ на терапию составил 24,2%, а клинический эффект составил 50%, у пяти пациентов (7,6%) наблюдался полный ответ, у 11 пациентов (16,7%) наблюдался частичный ответ, и у 17 пациентов (25,8%) наблюдается стабилизация процесса ≥ 6 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,5 месяцев. В исследовании участвовали женщины с распространенным HER2-положительным РМЖ, они получали трастузумаб в неделю (4 мг/кг нагрузочная доза, затем 2 мг/кг каждую неделю) или через каждые 3 недели (8 мг/кг нагрузочная доза, а затем 6 мг/кг каждые 3 недели) и пертузумаб каждые 3 недели (840 мг нагрузочной дозы, затем 420 мг через каждые 3 недели). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или чрезмерной токсичности. Осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдалось [21].

Подводя итоги, можно сделать вывод, что Пертузумаб хорошо переносится пациентами, имеет минимальные осложнения, которые не превышают средней степени тяжести. Но главное, что пертузумаб имеет эффективность при лечении HER2-позитивного РМЖ вне зависимости от распространенности процесса, преимущественно в I линии терапии.

В России данный препарат в комбинации с трастузумабом носит название Бейодайм. С 2016 года он включен в список ЖВЛНС.

Для противоопухолевой терапии HER2-положительного РМЖ в настоящее время появился новый класс лекарственных агентов — конъюгаты моноклонального антитела и химиопрепарата. Трастузумаб-эмантанзин (T-DM1), Кадсила — первый конъюгат таргетного моноклонального антитела трастузумаба, цитотоксического химиопрепарата (DM1) и связывающего агента (линкера). Препарат обладает уникальным механизмом действия за счет селективной противоопухолевой активности трастузумаба и адресной доставки высокоэффективного цитостатика; линкер предупреждает распад конъюгата при циркуляции в кровотоке, что обеспечивает снижение системной токсичности лечения. Механизм противоопухолевого действия T-DM1 складывается из эффектов трастузумаба и DM1 и является многоэтапным: на I этапе трастузумаб, связываясь с HER2-рецептором, осуществляет весь спектр своего противоопухолевого воздействия, а именно вызывает блокаду сигнальных путей HER2, активирующих рост опухоли, и маркирует опухолевую клетку для иммунной системы. Далее образовавшиеся комплексы поступают внутрь клетки посредством обычного эндоцитоза, где при участии внутриклеточных ферментов происходит разрушение линкера и высвобождение химиопрепарата DM1, который вызывает гибель клетки за счет нарушения полимеризации микротрубочек и остановки клеточного цикла [4].

В исследовании III фазы EMILIA терапия T-DM1 значительно увеличила медиану выживаемости без прогрессирования и медиану общей выживаемости. EMILIA представляет собой многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы, в которое был включен 991 пациент с зарегистрированным прогрессированием неоперабельного местнораспространенного или метастатического HER2-положительного РМЖ, ранее получавших лечение трастузумабом и таксанами; пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы T-DM1 и КЛ (капецитабин/лапатиниб); не допускалось применение T-DM1, Лапатиниба или капецитабина в анамнезе. Пациенты получали T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день или капецитабин 1000 мг/м² перорально 2 раза в день в дни 1–14 каждого 21-дневного цикла в комбинации с Лапатинибом 1250 мг перорально 1 раз в день в дни 1–21. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Из 991 пациента, включенного в исследование EMILIA, у 45/459 пациентов в группе T-DM1 и у 50/496 пациентов в группе КЛ в начале исследования были пролеченные или контролируемые метастазы в ЦНС. Медиана длительности наблюдения в популяции составила 19,1 месяца для T-DM1 и 18,6 месяцев для КЛ. Среди пациентов без метастазов в ЦНС в начале исследования прогрессирование со стороны ЦНС в группах T-DM1 и КЛ развилось у 2,0% (9/450) и 0,7% (3/446).

Среди 95 пациентов с метастазами в ЦНС в начале исследования прогрессирование со стороны ЦНС развилось у 22,2% (10/45) и 16% (8/50). В подгруппе пациентов с метастазами в ЦНС в начале исследования расчетная медиана выживаемости без прогрессирования в группе T-DM1 (5,9 месяцев) была такой же, как в группе КЛ (5,9 месяца). При этом медиана выживаемости без прогрессирования среди всех рандомизированных пациентов исследования EMILIA составляла 9,6 месяцев в группе T-DM1 и 6,4 месяца в группе КЛ. Медиана выживаемости без прогрессирования так же была одинаковой в группах T-DM1 и КЛ среди пациентов с метастазами в ЦНС в начале исследования. Не отмечалось значимых различий между группами

пами относительно медианы времени до усиления симптомов. На момент прекращения сбора данных отмечалась значительная разница в общей выживаемости в подгруппе пациентов с исходными метастазами в ЦНС. Расчетная медиана общей выживаемости составляла 26,8 месяцев для T-DM1 и 12,9 месяцев для КЛ. Эти результаты были сопоставимы с результатами общей выживаемости среди всех рандомизированных пациентов исследования EMILIA, где медиана общей выживаемости составила 30,9 месяца в группе T-DM1 и 25, 1 месяца в группе КЛ. [22] Стоит отметить, что эксперты рекомендуют проводить тера-

пию с T-DM1 во 2 линии терапии. На основании данных можно сделать вывод об эффективности данного препарата и его хорошей переносимости.

Благодаря проведенным крупным исследованиям таргетная терапия расширила рамки препаратов и их показаний к лечению. Большой арсенал таргетных препаратов позволил сохранить качество жизни больных, увеличить продолжительность жизни как общую, так и время до прогрессирования или увеличить время стойкой ремиссии, при этом будучи безопасными и малотоксичными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. I.V. Kolyadina, I.V. Poddubnaya, G.A. Frankand etc. Stage I Breast Cancer Heterogeneity. Biologicaland Predictive Value. Malignant Tumors, 2015;
2. Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., G.A. Frank I.V., Komov D.V., KArseladze A.I., Ermilova V.D., Vishnevskaya Y.V. Stage i Breast Cancer Heterogeneity: Biological and Predictive Value. Malignanttumours. 2015;1:31-40
3. V. F. Semiglazov, V. V. Semiglazov, A. G. Manikas. Breast cancer. Chemotherapy and targeted therapy. M.: Medpress-inform, 2012.- S. 360
4. И.В. Колядина, И.В. Поддубная. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований)//Современная онкология 2014, Том 1, №4, с.10-20
5. И.А. Чернопяткова. Таргетная терапия рака молочной железы и ее значимость//Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. Чебоксары 2015 – №3(5) – с.91-93
6. В.А.Хайленко, Д.В.Комова. Онкомамология.М.: МЕДпресс информ, 2015. – с.328.
7. Shanu Modi, Alison T. Stopeck, Michael S. Gordon. Phase II trial of the Hsp90 inhibitor tanespimycin (Tan) + trastuzumab (T) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) 2007.11.7960 Journal of Clinical Oncology 25, no. 34 (December 2007) 5410-5417.
8. Н.И. Переводчикова, М.Б.Стенина. Лекарственная терапия рака молочной железы. – М.: Практика, 2014. – 284 с
9. Н.И. Переводчикова, М.Б. Стенина. Практическое руководство по лекарственной терапии рака молочной железы. М.: Практика, 2014.- с.84
10. В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Г.Манихас. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2012.- с.360
11. George W. Sledge Jr . Adjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Detour on the Road to a Cure/Clinical of Oncology, April 1, 2016 vol. 34
12. Martine Piccart-Gebhart, Eileen Holmes, José Baselga and etc. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial/Clinical of Oncology, April 1,

REFERENCES

1. I.V. Kolyadina, I.V. Poddubnaya, G.A. Frankandetc. Stage I Breast Cancer Heterogeneity. Biologicaland Predictive Value. Malignant Tumors, 2015 (in Russ.)
2. Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., G.A. Frank I.V., Komov D.V., KArseladze A.I., Ermilova V.D., Vishnevskaya Y.V. Stage I Breast Cancer Heterogeneity: Biological And Predictive Value. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumoursis. 2015, no. 1, pp. 31-40 (in Russ.)
3. V.F. Semiglazov, V. V. Semiglazov, A. G. Manikas. Breast cancer. Chemotherapy and targeted therapy. M.: Medpress-inform, 2012, 360 p. (in Russ.)
4. I.V. Kolyadina, I. V. Poddubnaya. Modern possibilities of therapy of HER2-positive breast cancer(clinical trial materials). Journal of Modern Oncology. 2014, volume 1, no. 4, pp. 10-20 (in Russ.)
5. I.A. Chernopiatova. Targeted therapy of breast cancer and its significance. Current trends in scientific research: from theory to practice. Cheboksary 2015, no. 3(5), pp. 91-93 (in Russ.)
6. V.A. Khailenko, D. V. Komov. Oncomammology.M.: Medpress inform, 2015, 328 p. (in Russ.)
7. Shaheenah Dawood, Kristine Broglio, Aman U. Buzdar et al. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. Clinical of Oncology. 2010, volume 28, no. 1. January 1, pp. 92-98. doi: 10.1200/JCO.2008.19.9844.
8. N.I. Perevodchikova, M. B. Stenina. Drug therapy of breast cancer. M.: Practice, 2014. 284 p. . (in Russ.)
9. N. I. Perevodchikova, M. B. Stenina. A practical guide to drug therapy of breast cancer. M.: Practice, 2014. 84 p. . (in Russ.)
10. V.F. Semiglazov, V. V. Semiglazov, A. G. Manikas. Breast cancer. Chemotherapy and targeted therapy. M.: Medpress-inform, 2012, 360 p. (in Russ.)
11. George W. Sledge Jr. Adjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Detour on the Road to a Cure. Journal of Clinical Oncology, April 2016, no. 10, pp. 1021-1023. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.7511.
12. Martine Piccart-Gebhart, Eileen Holmes, José Baselga and etc. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Results From the Randomized

2016 vol. 34)

13. Н.В. Рязанцева, Е.В. Кайгородова, В.В. Новицкий. Молекулярные участники рецепторного пути регуляции апоптоза в опухолевых и нормальных лимфоцитах в условиях ингибирования белка теплового шока 90 in vitro. Сибирский онкологический журнал. 2011. №2 (44)
14. Shanu Modi, Alison T. Stopeck, Michael S. Gordon. Combination of Trastuzumab and Tanespimycin (17-AAG, KOS-953) Is Safe and Active in Trastuzumab-Refractory HER-2–Overexpressing Breast Cancer: A Phase I Dose-Escalation Study 2007.11.7960 Journal of Clinical Oncology 25, no. 34.
15. Shanu Modi, Alison T. Stopeck, Michael S. Gordon. Phase II trial of the Hsp90 inhibitor tanespimycin (Tan) + trastuzumab (T) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) 2007.11.7960 Journal of Clinical Oncology 25, no. 34 (December 2007) 5410-5417.
16. Стенина М.Б., Скрыпникова М.А. Таргетная терапия рака молочной железы. Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. 2011, №4, с. 42-45.
17. И.В.Колядина, И.В.Поддубная. Бевацизумаб при метастатическом и рецидивирующем раке молочной железы: метаанализ рандомизированных исследований. Современная онкология №1, том 12, 2010.
18. Луд А.Н., Ганьшина И.П. Бевацизумаб(Авастин) в лечении больных раком молочной железы Новые лекарственные средства и технологии; Фарматека. 2009, №18, С. 27-30.
19. J. Cortés, J. Baselga, Y.H. Im and etc. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. Annals of Oncology 24 (10): 2630-2635, July 17, 2013.
20. A. Schneeweiss, S. Chia, T. Hickish and etc. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of Oncology 24 (9): 2278-2284 May 22, 2013.
21. José Baselga, Karen A. Gelmon, Shailendra Verma. 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. Clinical of Oncology. March 1, 2010 vol. 28
22. I.E.Krop, N.U.Lin, K.Blackwell and etc. Трастузумаб эмтазин (T-DM1) в сравнении с комбинацией лапатини и капецитабина у пациентов с метастазами HER2-положительного рака молочной железы в ЦНС: ретроспективный дополнительный анализ в исследовании EMILIA. Annals of Oncology. Репринт Том 26(1): стр.113-119, 2015
- Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. Journal of Clinical Oncology, 2016, no. 10 (April 2016), pp. 1034-1042. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.1797
13. N. V. Ryazantseva, E. V. Kaigorodova, V.V. Novitsky et al.. Molecular participants in the receptor way the regulation of apoptosis in tumor and normal cells in terms of inhibiting heat shock protein 90 in vitro. Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal = Siberian Journal of Oncology. 2011, no. 2 (44), pp. 52-56. (in Russ.)
14. Shanu Modi, Alison T. Stopeck, Michael S. Gordon. Combination of Trastuzumab and Tanespimycin (17-AAG, KOS-953) Is Safe and Active in Trastuzumab-Refractory HER-2–Overexpressing Breast Cancer: A Phase I Dose-Escalation Study. Journal of Clinical Oncology 25, no. 34 (December 2007), pp. 5410-5417. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.7960.
15. Shanu Modi, Alison T. Stopeck, Michael S. Gordon. Phase II trial of the Hsp90 inhibitor tanespimycin (Tan) + trastuzumab (T) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) 2007.11.7960 Journal of Clinical Oncology 25, no. 34 (December 2007) 5410-5417.
16. Stenina M. B., Skripnikova M. A. Targeted therapy of breast cancer. Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology. 2011, no. 4, pp. 42-45. (in Russ.)
17. I. V. Kolyadina, I. V. Poddubnaya. Bevacizumab in metastatic and recurrent breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Modern Oncology No. 1, volume 12, 2010. (in Russ.)
18. A.N. Lud, I.P. Ganshina. Bevacizumab (avastin) In The Treatment Of Patients With Breast Cancer. New drugs and technologies. Farmateka. 2009, no. 18, pp. 27-30. (in Russ.)
19. Cortés J., Baselga J., Im Y.H. et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. Annals of Oncology. 2013, no. 24 (10), pp. 2630-2635, July 17. doi: 10.1093/annonc/mdt274.
20. A. Schneeweiss, S. Chia, T. Hickish et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of Oncology. No. 24 (9), pp. 2278-2284 May 22, 2013. doi: 10.1093/annonc/mdt182
21. José Baselga, Karen A. Gelmon, Shailendra Verma. 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. Clinical of Oncology. Journal of Clinical Oncology. March 2010, 28, no. 7, pp. 1138-1144. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2024
22. I. E. Krop, N. U. Lin, K. Blackwell et al. Amazin of trastuzumab (T-DM1) in comparison with combinations, lapatinib and capecitabine in patients with metastatic HER2-positive breast cancer in the Central nervous system: a retrospective further analysis of the study EMILIA. Ann Oncol. 2015, Jan, no. 26 (1), pp. 113-119. doi: 10.1093/annonc/mdu486. (in Russ.)

Авторы

Парсаданян Арарат Микичевич

ХМАО-Югры Сургутский государственный университет

д. м. н., профессор

Российская Федерация, 628412, г. Сургут, ул. Ленина, 1
doctor_pars@mail.ru

Чернопятова Ирина Александровна

ХМАО-Югры Сургутский государственный университет

аспирант

Российская Федерация, 628412, г. Сургут, ул. Ленина, 1
iris-integral@yandex.ru

Authors

Ararat M. Parsadanyan

Surgut State University

Dr. Sci. (Med.), Professor

Lenin Str., 1, Surgut, Russian Federation, 628412

doctor_pars@mail.ru

Irina A. Chernopjatova

Surgut State University

postgraduate student

Lenin Str., 1, Surgut, Russian Federation, 628412

iris-integral@yandex.ru