

*Семиглазов В.Ф.<sup>1</sup>, Палтуев Р.М.<sup>3</sup>, Семиглазов В.В.<sup>3</sup>, Семиглазова Т.Ю.<sup>1</sup>, Николаев К.С.<sup>1</sup>, Донских Р.Н.<sup>1</sup>, Комяхов А.В.<sup>3</sup>, Дашиян Г.А.<sup>1</sup>, Криворотько П.В.<sup>1</sup>, Манихас А.Г.<sup>4</sup>, Табагуа Т.Т.<sup>1</sup>*

## Преодоление резистентности к терапии HER2 – сверхэкспрессирующего рака молочной железы (обзор)

1 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург; 2 Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», г. Санкт-Петербург; 3 Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург; 4 СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

*Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V., Semiglazova T.YU., Nikolaev K.S., Don R.N., Komayhov A.V., Dashan G.A., Krivorotko P.V., Manikhas A.G., Tabagua T.T.*

## Overcoming resistance to therapy HER2 - overexpressing breast cancer (Review)

### Резюме

Несмотря на эффективность трастузумаба в адьювантной терапии, существует группа пациентов, у которых развивается рецидив заболевания. При наличии отдалённых метастазов резистентность развивается неизбежно. В настоящее время множество HER2-таргетных агентов находится в стадии клинического исследования: моноклональные антитела, малые молекулы и конъюгатантитело-лекарственное средство. Концепция двойной анти-HER2 блокады уже внедрена в клиническую практику, при этом пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселомутверждён в качестве терапии первой линии метастатического РМЖ. Трастузумаб-DM1, анти-HER2 конъюгатантитело-лекарственное средство, является активным агентом, в настоящее время находящимся в стадии клинических испытаний. Некоторые молекулярные механизмы резистентности к блокаторам HER2 рассматриваются как терапевтические мишени, и проводится разработка экспериментальных соединений.

**Ключевые слова:** Рак молочной железы, HER2+, резистентность

### Summary

Despite the efficacy of trastuzumab in the adjuvant setting, there is a group of patients who develop recurrent disease. The presence of distant metastases resistance develops inevitable. Currently, many of HER2- targeted agents, is under clinical trials of monoclonal antibodies, and small molecule - konyugatyanitfelo medicament. The concept of dual anti-HER2 blockade has already been introduced into clinical practice, with pertuzumab in combination with trastuzumab and dotsetakselomutverzhden as first-line therapy for metastatic breast cancer. Trastuzumab-DM1, anti-HER2 -konyugatantifelo medicament active agent is currently in the process of clinical testing. Several molecular mechanisms of resistance to HER2 blockers are considered as therapeutic targets, and conducted experimental development compounds.

**Key words:** Breast cancer, HER2+, resistance

### Введение

Рецептор эпидермального фактора роста 2 (EGFR2; HER2/new, ErbB2), трансмембранный рецептор II типа, представляет собой хорошо изученный онкоген, опосредующий множество онкогенных эффектов через взаимосвязанную активацию PI3K/Akt/mTOR и Ras/Raf/MEK/ERK -сигнальных путей [Yarden Y et al., 2001]. Амплификация гена и/или гиперэкспрессия белка обнаруживается примерно у 20% больных РМЖ и отвечает за агрессивный биологический фенотип заболевания и более худшие клинических исходы [Slamon DJ et al., 1987].

Внедрение трастузумаба, гуманизованного моноклонального антитела, направленного на IV домен HER2, представляет собой первую значительную веху в развитии анти-HER2-таргетных агентов. Трастузумаб является основным блокирующим HER2 агентом при всех стадиях HER2-позитивного РМЖ, изменяющим при этом естественную историю заболевания [Arteaga CL et al., 2011]. Лапатиниб является еще одним важным анти-HER2-блокатором и представляет собой двойной EGFR/HER2 обратимый ингибитор тирозинкиназы (ИТК), утвержденный в настоящее время также в сочетании с капецитабином или летрозолом для лечения пациентов

с HER2-позитивным метастатическим РМЖ (МРМЖ) [Arteaga CL et al., 2011].

Несмотря на противоопухолевую активность этих двух агентов, у определённой подгруппы пациентов с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ отмечаются рецидивы, при метастатическом заболевании первичная или вторичная резистентность развивается неизбежно. Данный факт диктует необходимость разработки новых методов лечения с использованием множества новых анти-HER2-таргетных агентов с различными механизмами действия, находящихся в настоящее время на этапе клинического изучения. Одним из перспективных подходов является двойная анти-HER2 блокада.

Трастузумаб и лапатиниб обладают комбинированным механизмом HER2 блокады, и доклинические исследования показали синергическое взаимодействие между этими двумя агентами: была показана повышенная антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ) и усиленная индукция апоптоза на моделях опухолейксенотрансплантатов [Xia W et al., 2005; Scaltriti M et al., 2009].

Комбинированное применение трастузумаба и лапатиниба при метастатическом РМЖ было оценено в III фазе исследования EGF104900, которое рандомизировало пациентов, получавших трастузумаб, на получение только лапатиниба или лапатиниба в сочетании с трастузумабом. Результаты двойного HER2 блокирования привели к значительному увеличению медианы безрегрессивной выживаемости (mPFS; 11,1 недели против 8,1 недели,  $p = 0,011$ ) и общей выживаемости (OS; 14 месяцев против 9,5 месяцев,  $p = 0,026$ ), несмотря на значительный перекрест (52%) [Blackwell KL et al., 2012]. Токсичность режима лапатиниб + трастузумаб была приемлемой, отмечалось повышение частоты диарей 1 и 2 степени ( $p = 0,03$ ) и более высокая частота 20% -ного снижения фракции выброса левого желудочка (LVEF; 5,4 против 2,1%) по сравнению с монотерапией лапатинибом.

В неоадьювантном исследовании III фазы Neo-ALTT0 (Neo-Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization trial) 455 пациентов с HER2-позитивным операбельным РМЖ были рандомизированы на получение лапатиниба, трастузумаба или их комбинации до 6 недель. После этого периода больные получали комбинацию анти HER2-агентов с паклитакселом в течение последующих 12 недель. Двойная HER2-блокада показала более значительное повышение частоты pCR по сравнению с группами, получавшими монотерапию трастузумабом или лапатинибом (pCR 51,3% против 29,5% против 24,7%, соответственно,  $p = 0,0001$  для группы трастузумаб+лапатиниб против монотерапии трастузумабом) [Baselga J et al., 2012]. Полные патоморфологические регрессии (pCR) наблюдались чаще у пациентов с гормон-рецептор-негативным РМЖ. Не было отмечено выраженной сердечной дисфункции; в группе, получавшей лапатиниб отмечалась 3 и 4 степень нежелательных явлений (AEs) и более высокая частота отмены лечения.

Комбинированное применение трастузумаба и лапатиниба в настоящее время изучается в ряде клинических

исследований адьювантной терапии. В исследовании ALTT0 (NCT00490139) – количество больных в III фазе исследования превышало 8300 пациентов - сравнивалась эффективность монотерапии лапатинибом, монотерапии трастузумабом, трастузумаба с последующим применением лапатиниба и комбинация трастузумаб+лапатиниб у пациентов с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ. Первичной конечной целью данного исследования является сравнение показателей безрецидивной выживаемости (DFS) между группами, получавшими монотерапию трастузумабом или комбинацию препаратов. Важно отметить, что первый промежуточный анализ исследования ALTT0 привел к закрытию группы, получавшей монотерапию лапатинибом, так как оказалось маловероятным, что результаты в данной группе окажутся лучше минимально допустимых пределов [Bosovic I et al., 2011].

### Трастузумаб и пертузумаб

Пертузумаб, являясь человеческим моноклональным антителом, связывается с доменом II димеризации HER2, блокируя лиганд-индуцированную HER2/HER3 гетеродимеризацию [Franklin MC et al., 2004]. Эта димеризация является важным молекулярным событием, отвечающим за злокачественную прогрессию клеток HER2-позитивного РМЖ через свою потенциальную способность активировать сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR. Доклинические данные свидетельствуют о синергическом эффекте пертузумаба в комбинации с трастузумабом, и продолжаются клинические исследования, оценивающие стратегию двойной HER2 блокады [Scheuer W et al., 2009].

Исследование CLEOPATRA (Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab; NCT00567190) представляет собой рандомизированное клиническое исследование III фазы, включавшее 808 пациентов с HER2-позитивным МРМЖ, ранее не получавших лечение, которые были рандомизированы на получение или комбинации доцетаксела плюс трастузумаб или комбинации той же схемы с пертузумабом [Baselga J et al., 2012]. Двойная блокада HER2 продемонстрировала значительно более высокие показатели выживаемости без прогрессии (PFS), (mPFS 18,5 против 12,4 месяцев, HR 0,65; 95% CI, от 0,5 до 0,75,  $p < 0,001$ ). Промежуточный анализ OS продемонстрировал тенденцию в пользу группы, получавшей пертузумаб. Второй анализ OS, проводимый среди 69% запланированных случаев для окончательного анализа, показал достоверное преимущество в пользу группы, получавшей пертузумаб (mOS не было достигнуто в сравнении с 37,6 месяцами в группе плацебо; HR 0,66, 95% CI, 0,52-0,84,  $p = 0,0008$ ) [Swain SM et al., 2012]. ORR равнялся 69,3% в контрольной группе и 80,2% в группе, получавшей пертузумаб. Следует отметить, что только 10% пациентов, включенных в исследование CLEOPATRA, получали трастузумаб как часть (нео) адьювантной терапии. Тем не менее, исследовательский анализ не выявил различий в эффективности у больных, получавших пертузумаб в соответствии с первичной терапией трастузумабом. Что касается токсичности, диарей, сыпи, мукозиты, фебриль-

ная нейтропения и сухость кожи любой степени наблюдались чаще в группе, получавшей пертузумаб. Профили кардиальной безопасности между двумя группами были сопоставимы. Левожелудочковая систолическая дисфункция 3 степени и выше была отмечена у 2,8% пациентов в контрольной группе и у 1,2% пациентов в группе, получавшей пертузумаб. На основании этих результатов пертузумаб утверждён для применения в терапии первой линии при HER2-положительном МРМЖ, в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

Пертузумаб был также оценен в комбинации с трастузумабом в неoadъювантном режиме. В исследовании II фазы NeoSphere (Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in Early Regimen Evaluation; NCT00545688) 417 пациентов были рандомизированы на получение четырех циклов (12 недель) одного из следующих четырех режимов предоперационной химиотерапии: трастузумаб плюс пертузумаб плюс доцетаксел; трастузумаб плюс доцетаксел; пертузумаб плюс доцетаксел; или трастузумаб плюс пертузумаб [Gianni L et al., 2012]. Частота pCR (главная цель данного исследования) равнялась 45,8% для триплета, 29% в группе трастузумаб плюс доцетаксел, 24% в группе пертузумаб плюс доцетаксел, и 16,8% в группе, получавшей комбинацию пертузумаб плюс трастузумаб без химиотерапии. Во всех группах частота pCR выше в подгруппе женщин с ER-негативным РМЖ, при этом частота pCR равнялась 27,3% для женщин, получающих комбинацию пертузумаб плюс трастузумаб без химиотерапии. Данные результаты дают основание предполагать, что от 17% до 27% женщин с HER2-положительным РМЖ могут избежать назначения цитотоксической химиотерапии.

Указанные клинические данные по эффективности привели к проведению проспективных многоцентровых клинических исследований III фазы по оценке эффективности пертузумаба в адъювантном режиме: Adjuvant Pertuzumab and Herceptin in Initial Therapy of Breast Cancer, BIG 4-11 (APHINITY; NCT01358877). Проект APHINITY является продолжающимся международным исследованием, в котором около 4800 пациентов с ранними стадиями HER2-положительного РМЖ рандомизированы на получение либо трастузумаба, либо трастузумаба с пертузумабом в сочетании с цитотоксической химиотерапией.

## Низкомолекулярные ингибиторы

Нератиниб являясь пероральным, необратимым ингибитором пан-HER тирозинкиназ (TKI, EGFR/HER1, HER2 и HER4), находится в стадии клинического исследования. Исследование II фазы оценивало эффективность нератиниба у пациентов с HER2-положительным МРМЖ, которые ранее либо получали терапию трастузумабом (66 пациента) или не получали (70 пациентов) [Burstain HJ et al., 2010]. Нератиниб продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность, при этом 16-недельный показатель выживаемости без прогрессирования (PFS) составил 59% для пациентов, которые предварительно получали трастузумаб и 78% для пациентов, которые не получали трастузумаб. Медиана PFS равнялась 22,3

и 39,6 недель, соответственно. Наиболее частыми побочными явлениями были диарея (чаще 3 и 4 степени), тошнота, рвота и слабость. Не наблюдалась кардиотоксичность 3 или 4 степени на фоне терапии нератинибом. Также оценивалась эффективность нератиниба в комбинации с трастузумабом в исследовании I/II фазы, включающем 45 пациентов, которые предварительно получали терапию трастузумабом по поводу HER2-положительного МРМЖ [Swaby R et al., 2009]. В данном исследовании отмечалась значимая противоопухолевая активность, при этом 16-недельный показатель выживаемости без прогрессирования (PFS) был достигнут у 47% и показатель mPPS составил 19 недель. Не наблюдалось новых проявлений токсичности.

Афатиниб является еще одним перспективным пероральным необратимым ингибитором пан-HER TKI, находящимся в стадии клинического исследования. Одногрупповое исследование II фазы, оценивающее эффективность афатиниба у 41 пациентов, получавших предварительно терапию трастузумабом по поводу HER2-положительного МРМЖ, при среднем количестве до трех линий химиотерапии (интервал 0-15) [Hickish T et al., 2010]. В данном исследовании была продемонстрирована значимая клиническая активность, при этом у четырех пациентов (10%) был отмечен частичный регресс (PR), у 15 пациентов (37%) стабилизация процесса как наилучший ответ и показатель mPFS достиг 15,1 недели (95% CI, от 8,1 до 16,7 недель). Наиболее частыми побочными явлениями 3 степени были диарея и сыпь. В настоящее время продолжаются исследования, оценивающие эффективность афатиниба при HER2-положительном РМЖ (табл. 3). В исследовании III фазы (LUX-Breast 1, NCT01125566) пациенты с HER2-положительным МРМЖ были рандомизированы на получение комбинации афатиниба плюс винорельбин или комбинации трастузумаб плюс винорельбин в качестве первой или второй линии терапии.

## Иммуноконъюгат

T-DM1 является конъюгатом антитело-лекарственное средство, состоящим из DM1, который является антимикротрубочковым агентом производным майтансиноида, связанным с трастузумабом через неразрушенные тиоэфирные связи. T-DM1 доставляет данный сильнодействующий цитотоксический агент конкретно к HER2-экспрессирующим клеткам. Как только T-DM1 связывается с HER2 на поверхности клетки, комплекс T-DM1-HER2 активируется, и антитело - компонент протеолитически разрушается, выпуская DM1 в цитоплазму [Erickson HK et al., 2006]. Важно отметить, что T-DM1 сохраняет биологическую активность трастузумаба (т.е. блокаду HER2-сигнального пути и индукцию антитело-зависимой клеточной цитотоксичности) [Lewis Phillips GD et al., 2008]. Эти свойства являются биологическим основанием для дальнейшего изучения T-DM1 при HER2-положительном РМЖ.

Недавно представлены результаты рандомизированного исследования II фазы, в котором 137 ранее не по-

лучавших лечения пациентов были рандомизированы на получение или T-DM1, или трастузумаба с доцетакселом [EA Perez et al., 2010]. T-DM1 продемонстрировал значимое увеличение mPFS по сравнению с контрольной группой. (14,2 против 9,2 месяцев,  $p = 0,035$ ), тогда как не отмечалось никаких существенных различий в показателе ORR (64% для T-DM1 против 58% для контрольной группы), или в показателе CBR (75% для T-DM1 против 81% в контрольной группе). Профиль токсичности T-DM1 был сравнительно благоприятным по сравнению с токсичностью при стандартном лечении, при этом частота нейтропении 3 или 4 степени равнялась 5,8% и 61%, а частота алопеции равнялась 4,3% и 67%, соответственно.

В 2012 г. опубликованы положительные результаты рандомизированного исследования III фазы EMILIA (NCT00829166) [Verma S et al., 2012], подтверждающие противоопухолевую активность T-DM1 при HER2-позитивном МРМЖ. В этом исследовании 991 пациент, получавших ранее трастузумаб и таксаны, были рандомизированы на получение препарата T-DM 1 или лапатиниба плюс капецитабин. Независимый анализ показал, что в группе, получавшей T-DM1, отмечалось значительное увеличение показателя безрегрессивной выживаемости (mPFS) по сравнению с группой, получавшей комбинацию лапатиниб плюс капецитабин (9,6 против 6,4 месяцев, HR 0,65; 95% CI, от 0,55 до 0,77,  $p < 0,001$ ). Показатель ORR также был выше в группе, получавшей T-DM1 (43,6 % против 30,8 %,  $p < 0,001$ ), так же как и медиана длительности ответа (12,6 месяцев против 6,5 месяцев). Во втором промежуточном анализе значение медианы OS (mOS) превзошло пороговое значение отсутствия эффективности (30,9 против 25,1 месяцев, HR 0,68; 95% CI, от 0,55 до 0,85,  $p < 0,001$ ) в группе, получавшей T-DM1. Частота токсичных явлений 3-й или 4-й степени в общем была ниже в группе, получавшей T-DM1 (41 % против 57%). В группе, получавшей T-DM1, чаще отмечались случаи тромбоцитопении и повышения уровня печеночных ферментов и реже диарея, тошнота, рвота и ладонно – подошвенный синдром по сравнению с группой, получавшей лапатиниб плюс капецитабин.

Хотя результаты исследования EMILIA продемонстрировали достоверные доказательства в пользу применения препарата T-DM1 в качестве препарата выбора во второй линии терапии HER2-позитивного МРМЖ, другое рандомизированное исследование III фазы MARIANNE (NCT01120184) пытается доказать возможность использования T-DM1 в первой линии терапии. В исследовании MARIANNE, включающем 1092 пациента, сравнивается эффективность комбинаций T-DM1 плюс пертузумаб, T-DM1 плюс плацебо и трастузумаб плюс таксаны. Третье исследование III фазы TH3RESA (NCT01419197) оценивает эффективность T-DM1 в третьей и последующих линиях терапии. В этом исследовании пациенты с HER2-позитивным МРМЖ, получавшие ранее трастузумаб, лапатиниб или химиотерапию были рандомизированы на получение T-DM1 или терапии по выбору врача. Другие продолжающиеся исследования II фазы в настоящее время изучают возможность и/или противоопухоле-

вый потенциал T-DM1 в адьювантной (NCT01196052) и неоадьювантной терапии (NCT01745965) HER2-позитивного РМЖ.

## Блокаторы PI3k/Akt/mTOR-сигнального пути

PI3k/Akt/mTOR представляет собой внутриклеточный сигнальный путь передачи сигнала, дерегулирующийся при РМЖ и потенциально отвечающий за развитие резистентности к анти-HER2-блокирующим агентам [Berns K et al., 2007]. На сегодняшний день эверолимус и его аналоги представляют собой наиболее клинически значимые таргетные препараты, направленные на данный сигнальный путь. В настоящее время продолжается два исследования III фазы, оценивающих эффективность эверолимуса при HER2-позитивном МРМЖ: исследование BOLERO-1 (NCT00876395), оценивающее эффективность триплета эверолимуса, трастузумаба и капецитабела в первой линии терапии, и исследование BOLERO-3 (NCT01007942), оценивающее дополнительное значение винорельбина в комбинации с двумя таргетными агентами у пациентов, предварительно получавших лечение. Важно отметить, что клиническая активность аналогов эверолимуса объясняется их молекулярных механизмом действия, который заключается в ингибировании mTORC1, в то время как mTORC2 остаётся не повреждённым [O'Reilly KE et al., 2006]. Для преодоления этого ограничения в настоящее время проводятся исследования многих таргетных препаратов, блокирующих различные молекулярные компоненты сигнального пути PI3K/Akt/mTOR при HER2-позитивном РМЖ, а именно пан-блокаторы PI3K, блокаторы селективных изоформ PI3K, селективные блокаторы mTORC1/2, двойные блокаторы PI3K/mTOR и ингибиторы Akt [Sledge GW et al., 2012].

## Экспериментальные стратегии анти-HER2 – блокады

Понимание молекулярной биологии HER2-позитивного РМЖ в сочетании с уточнением молекулярных механизмов резистентности к HER2-блокирующим агентам может привести к разработке эффективных таргетных препаратов. Продолжающиеся исследования комбинированного применения анти-HER2-таргетных агентов с соединениями, блокирующими другие сигнальные пути должны в дальнейшем улучшить клинические исходы у пациентов с HER2-позитивным РМЖ. Представляется перспективным сочетание анти-HER2 терапии с препаратами, блокирующими рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R). Перекрёстный механизм HER2 и IGF-1R хорошо изучен. Ингибирование IGF-1R восстанавливает чувствительность к трастузумабу на до-клинических моделях [Nahta R et al., 2005; Huang X et al., 2010]. В настоящее время продолжаются клинические испытания, оценивающие эту гипотезу. Другим рациональным подходом является комбинированная блокада HER2 и SRC. SRC представляет собой не связанную с клеточным рецептором тирозинкиназу, и является одним из общих механизмов развития резистентности к тра-

струзумабу, как приобретенной, так и развившейся *de novo* [Zhang S et al., 2011]. Блокирование SRC в комбинации с трастузумабом показывает повышенную синергическую противоопухолевую эффективность трастузумаба при трастузумаб-резистентных опухолях *in vivo*, что свидетельствует о потенциальной клинической значимости данного подхода. HER3, как уже было показано в доклинических испытаниях, является еще одной рациональной молекулярной мишенью при HER2-позитивном РМЖ. HER3 является потенциальным активатором PI3K/Akt сигнального пути, и, как было показано, его активация происходит при HER2-блокаде [Garrett JT et al., 2011]. В недавнем докладе сообщалось, что двойная HER2-блокада не полностью выключает функцию HER3 в клетках HER2 –позитивного РМЖ, и таким образом, добавление анти-HER3-таргетных моноклональных антител к двойной комбинации либо трастузумаб/пертузумаб или трастузумаб/лапатиниб может привести к увеличению противоопухолевой активности [Garrett JT et al., 2013].

## Заключение

Имеющиеся данные подтверждают противоопухолевый потенциал вновь разработанных анти-HER2-таргетных препаратов при HER2-позитивном РМЖ. Двойная HER2 блокада привела к клиническому успеху как при неoadъювантной терапии, так и при терапии метастатического РМЖ. Изучение новых анти-HER2 конъюгативантител-лекарственное средство будет способствовать разработке новых вариантов лечения для таких пациентов, достигая потенциальной эффективности химиотерапии в сочетании с HER2 блокадой. Дальнейшие варианты лечения должны

быть направлены на изучение молекулярных механизмов преодоления резистентности к анти-HER2 агентам. Несмотря на эффективность трастузумаба в адъювантной терапии, существует группа пациентов, у которых развивается рецидив заболевания. При наличии отдалённых метастазов резистентность развивается неизбежно. В настоящее время множество HER2-таргетных агентов находится в стадии клинического исследования, например: моноклональные антитела, малые молекулы и конъюгативантител-лекарственное средство. Концепция двойной анти-HER2 блокады уже внедрена в клиническую практику, при этом пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселомутвержден в качестве терапии первой линии метастатического РМЖ. Трастузумаб-DM1, анти-HER2 конъюгативантител-лекарственное средство, является активным агентом, в настоящее время находящимся в стадии клинических испытаний. Некоторые молекулярные механизмы резистентности к блокаторам HER2 рассматриваются как терапевтические мишени, и проводится разработка экспериментальных соединений. ■

*Семизлазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семизлазов В.В., Семизлазова Т.Ю., Николаев К.С., Донских Р.Н., Комяхов А.В., Дашин Г.А., Криворотько П.В., Манихас А.Г., Табагуа Т.Т. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург; Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», г. Санкт-Петербург; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург; СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург*

## Литература:

1. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 200; Vol.2: pp.127-137.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; Vol.235: pp.177-182.
3. Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne OK, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011; Vol.9: pp.16-32.
4. Xia W, Gerard CM, Liu L, et al. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene*. 2005; Vol.24: pp.6213- 6221.
5. Scaltriti M, Verma C, Guzman M, et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. *Oncogene*. 2009; Vol.28: pp.803-814.
6. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. 2012; Vol.30: pp.2585- 2592.
7. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012; Vol.379: pp.633-640.
8. Bozovic I, Capelan M, De Azambuja E. Accrual target reached and changes after IDMC recommendation. *Breast International Group Newsletter* 2011. December 2011; Vol.13(2): p.21.
9. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*. 2004; Vol.5: pp.317-328.
10. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res*. 2009; Vol.69: pp.9330-9336.
11. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*. 2010; Vol.28: pp.1138-1144.
12. Baselga J, Cortes J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; Vol.366: pp.109-119.
13. Swain SM, Kim S, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study with

- pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBS). San Antonio Breast Cancer Symposium, 2012; abstract P5-18-26.
14. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvantpertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomisedmulticentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; Vol.13: pp.25-32.
  15. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2 positive breast cancer. *J ClinOncol.* 2010; Vol.28: pp.1301-1307.
  16. Swaby R, Blackwell KL. Neratinibin combination with trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer: A phase I/II study. *J ClinOncol.* 2009; Vol.27: p.15s (suppl; abstr 1004).
  17. Hickish T, Wheatley D, Lin N, et al. Use of BIBW 2992, a novel irreversible EGFR/HER 1 and HER2 tyrosine kinase inhibitor to treat patients with HER2-positive metastatic breast cancer after failure of treatment with trastuzumab. *Cancer Res.* 2010; Vol.69: pp.5060-5060.
  18. Erickson HK, Park PU, Widdison WC, et al. Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer Res.* 2006; Vol.66: pp.4426-33.
  19. 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; Vol.68: pp.9280-9290.
  20. EA Perez, L Dirix, J Kocsis, et al. Efficacy and safety of trastuzumab-DM1 versus trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer patients with no prior chemotherapy for metastatic disease: preliminary results of a randomized, multicenter, open-label phase 2 study. 35th ESMO Congress.2010; abstract LBA3.
  21. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumabemtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; Vol.367: pp.1783-1791.
  22. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell.* 2007; Vol.12: pp.395-402.
  23. O'Reilly KE, Rojo F, She Q-B, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res.* 2006; Vol.66: pp.1500-1508.
  24. Sledge GW, Cardoso F, Winer EP, et al. A Dickens tale of the treatment of advanced breast cancer: the past, the present, and the future. *ASCO Educational Book.* 2012; pp.28-38.
  25. Nahta R, Yuan LXH, Zhang B, et al. Insulin-like growth factor-I recep-tor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. *Cancer Res.* 2005; Vol.65: pp.1118-11128.
  26. Huang X, Gao L, Wang S, et al. Heterotrimerization of the growth factor receptors erbB2, erbB3, and insulin-like growth factor-1 receptor in breast cancer cells resistant to herceptin. *Cancer Res.* 2010; Vol.70: pp.1204-1214.
  27. Zhang S, Huang W-C, Li P, et al. Combating trastuzumab resistance by targeting SRC, a common node downstream of multiple resistance pathways. *Nature Medicine.* 2011; Vol.17: pp.461-469.
  28. Garrett JT, Olivares MG, Rinehart C, et al. Transcriptional and post- translational up-regulation of HER3 (ErbB3) compensates for inhibition of the HER2 tyrosine kinase. *ProcNatlAcadSci U S A.* 2011; Vol.108: pp.5021-5026.
  29. Garrett JT, Sutton CR, KubaMG, et al. Dual blockade of HER2 in HER2 - overexpressing tumor cells does not completely eliminate HER3 function. *ClinCanRes.* 2013; Vol.19: pp.610-619.