

# Перспективная терапия рака молочной железы люминального типа В: лапатиниб + ингибитор ароматазы

**С**овременные подходы к лечению рака молочной железы (РМЖ) предусматривают, с одной стороны, необходимость индивидуализации лечения (с учетом прогностических и предиктивных онкомаркеров), а с другой – принятия во внимание вероятности первичной и приобретенной химиорезистентности опухоли. Углубление знаний в области системной биологии, внедрение достижений фундаментальных наук в клиническую практику позволило доказать молекулярно-генетическую гетерогенность рака и на основе этого создать новые противоопухолевые препараты с уникальным механизмом действия, уменьшив вероятность избыточного или, наоборот, недостаточно эффективного лечения.

Примером современной эффективной противоопухолевой стратегии является изменение подходов к терапии РМЖ люминального типа В. Этот молекулярный подтип отличается тем, что сочетает характеристики гормоночувствительности и высокой пролиферативной активности и представлен клетками с одновременной экспрессией трех основных рецепторов, определяющих прогноз заболевания: ER+, PgR+, HER2+.

## Молекулярно-генетическая гетерогенность РМЖ

Основы учения о молекулярно-генетической гетерогенности РМЖ были заложены С.М. Perou и Т. Sorlie и обобщены в их работе Molecular portraits of human breast tumours, опубликованной в 2000 г. в журнале Nature. Клинические онкологи впервые узнали, что сочетание молекулярно-биологических характеристик злокачественной опухоли оказывает на исход заболевания такое же влияние, если не большее, чем клиническая стадия TNM. При ретроспективном анализе, который провел С.М. Perou, оказалось, что вероятность развития отдаленных метастазов при люминальном типе В РМЖ была выше, чем при люминальном типе А (ER+, PgR+, HER2-), а общая выживаемость – значительно ниже и сопоставима с таковой в случае HER2+ и тройного негативного рака, имеющих заведомо худший прогноз.

Сегодня классификация молекулярных подтипов РМЖ продолжает совершенствоваться. Различают люминальный А, люминальный В типы; HER2+ в люминальных клетках; HER2+ в базальных клетках; базальноподобный тип без мутации BRCA 1, 2; базальноподобный тип с мутацией BRCA 1, 2; Claudin low-тип и неклассифицируемый РМЖ. Современные классификации основаны на вариациях набора многочисленных экспрессируемых генов, количество которых в изучаемой панели постоянно возрастает – от 21 (OncotypeDX) до 97 (MapQuant).

Новые генные сигнатуры РМЖ уже предполагают наличие онкомаркеров второго уровня, не только отражающих состояние мембранных рецепторов опухолевой

клетки, но и характеризующих ее митогенные внутриклеточные пути, строму, микроокружение, а также состояние иммунной системы. Однако если целесообразность изучения генной сигнатуры в контексте индивидуальных подходов к терапии конкретного больного еще предстоит доказать в проспективных клинических исследованиях, то ключевая роль мембранных рецепторов ER, PgR и HER2 в прогрессировании РМЖ давно определена, что позволило считать эти белки объектом таргетной терапии.

## Роль эстрогенов и ER в канцерогенезе РМЖ. Антиэстрогены

О том, что симптомы РМЖ изменяются в зависимости от фазы менструального цикла, было известно еще в начале XIX ст. Несколько позже Schinzinger (1889) писал: «Можно ускорить старение женщин, удаляя яичники, что привело бы к атрофии грудных желез, уменьшению размеров опухоли и ее инкапсуляции в сморщенных тканях желез».

Эпоха гормонотерапии как научного метода в лечении РМЖ началась в 1896 г., после того как шотландский врач George Thomas Beatson в журнале Lancet опубликовал статью On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases, в которой он описал три случая клинической регрессии диссеминированного РМЖ после овариэктомии. Предложенный Beatson способ лечения оказался эффективным у 30% женщин, страдающих РМЖ. Сегодня можно утверждать, что все три оперированные им женщины имели люминальный тип опухоли, то есть опухоли были гормоночувствительными.

Только в 1924 г., спустя 30 лет после исторических операций Beatson, было установлено, что яичники вырабатывают эстрогены. Еще спустя почти 40 лет E. Jensen и H. Jacobson (1962) открыли, что эстрогены действуют на клетки через специфические рецепторы, количество которых в тканях-мишенях составляет 40 тыс. на клетку. В 1966 г. E. Jensen установил, что эстрогены действуют на раковые клетки молочной железы через те же рецепторы.

Логичным признанием роли гормонов в канцерогенезе различных видов рака было присвоение двух Нобелевских премий: С.В. Huggins за работы по эндокринно-индуцированной регрессии рака (1966) и E.W. Sutherland за разработки по изучению механизмов действия гормонов на злокачественную опухоль (1971).

В эти же годы произошло событие, переоценить значение которого в клинической онкологии невозможно. Благодаря работам A.L. Walpole (1963) и M.J.K. Harper (1965), которые проводили эксперименты на крысах с посткоитальным антиэстрогенным контрацептивом, появился первый эффективный противоопухолевый антиэстрогенный препарат – тамоксифен. В настоящее время этот препарат получают 1,5 млн женщин, страдающих РМЖ.

Метаанализ, проведенный в 1998 г., позволил уточнить некоторые особенности терапии тамоксифеном. В частности, окончательно установлено, что польза от лечения зависит не от пре- или постменопаузального статуса женщины, а от рецепторного статуса опухолевых клеток (ER±).

Следует отметить, что для снижения продукции эстрогенов при лечении гормоночувствительного РМЖ, помимо тамоксифена, изучались и другие терапевтические подходы.

## Ингибиторы ароматазы как способ подавления эстрогенов

Хирургическая овариэктомия (несколько позже – кастрация с помощью лучевой терапии) приводила к стойкому снижению продукции эстрогенов у женщин в пременопаузе. Для подавления продукции эстрогенов в постменопаузе в 1950-е гг. проводили другое хирургическое вмешательство – адреналэктомию. Такая тактика строилась на предположении, что в постменопаузе синтез эстрогенов происходит в надпочечниках. Несколько позже стало понятно, что надпочечники способствуют повышению уровня эстрогенов в крови и тканях не за счет синтеза последнего, а за счет выработки андрогенов (прекурсоров), которые превращаются в эстрогены в периферических тканях с помощью фермента ароматазы. С целью снижения продукции андрогенов были предприняты попытки медикаментозной адреналэктомии с помощью больших доз кетоканазола, однако терапевтический эффект был минимальным, по-видимому, из-за субоптимального подавления секреции андрогенов.

Лучшие клинические результаты были получены при использовании аминоглутетимида (первоначально его неудачно применяли в качестве противосудорожного средства). Вначале эффект препарата связывали с его токсическим действием на надпочечники, но позже выяснилось, что аминоглутетимид ингибирует фермент ароматазу и тем самым препятствует ароматизации андрогенов. Таким образом, аминоглутетимид оказался первым препаратом – ингибитором ароматазы, сопоставимым в какой-то мере с тамоксифеном по клиническому эффекту. Из-за своей токсичности препарат не нашел широкого применения. В скором времени появились ингибиторы ароматазы II поколения (форместан, фадрозол) и, наконец, высокоэффективные ингибиторы ароматазы III поколения (летрозол, анастрозол, экзестан), которые вывели гормонотерапию РМЖ на новый уровень.

Применение современных ингибиторов ароматазы, безусловно, расширило возможности терапии гормоночувствительного РМЖ, но, как оказалось, не позволило полностью решить проблему гормонорезистентности.

## Проблема резистентности гормоночувствительного РМЖ

Несмотря на определенные успехи гормонотерапии РМЖ, оставались нерешенными некоторые вопросы: почему иногда тамоксифен «не работает» даже при положительном гормональном рецепторном статусе опухоли и что делать при наступлении опухолевого прогрессирования во время лечения тамоксифеном?

Действительно, клиницистам известно, что у некоторых больных с предполагаемой гормоночувствительностью на фоне терапии антиэстрогенами в течение первых 2 лет после радикального лечения наступает прогрессирование. У части пациентов развивается ранняя (в течение 8-12 мес) рефрактерность к тамоксифену (хотя ER в опухолевых клетках сохраняются). Наконец, было доказано, что иногда гидрокситамоксифен (активный метаболит тамоксифена) повышает уровень эстрогенов в крови и выступает в качестве агониста, способствуя пролиферации опухолевых клеток.

Не так давно было показано, что причины гормонорезистентности у больных с ER+ и PgR+ обусловлены молекулярными



А.А. Ковалев

механизмами и зависят от одновременной активации HER2 и сигнального пути EGF, перекрестно взаимодействующего с путями ER. Оказалось, что не только экспрессия и активация HER ассоциируется с гормонорезистентностью. Каждый из рецепторов (и ER, и HER2) может определять перекрестный механизм устойчивости как к антиэстрогенам, так и к моноклональным анти-HER2 антителам.

Проблема первичной резистентности к терапии тамоксифеном также затрагивает вопросы фармакогеномики (индивидуальные различия превращения пролекарства в активный метаболит, обусловленные генетической или медикаментозной блокадой системы P450 и ее изоформ CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2D4), однако рассмотрение этого вопроса выходит за рамки настоящей статьи.

Тем не менее сегодня не вызывает сомнений, что для формирования наиболее эффективной стратегии лечения РМЖ необходимо учитывать молекулярный портрет опухоли и перекрестный механизм резистентности, обусловленный взаимодействием двух активированных сигнальных путей – ER и рецепторов EGF.

## Роль лигандов и тирозинкиназных рецепторов EGF в прогрессировании РМЖ

В 1960-х гг. во время активного изучения гормонов и их влияния на метаболизм клеток было сделано революционное открытие, предопределившее развитие онкологии на несколько десятилетий. S. Cohen обнаружил принципиально новый путь межклеточного взаимодействия и механизм контроля пролиферации, открыв и изучив новый белок – эпидермальный фактор роста (EGF). Вскоре его ученик G.F. Carpenter идентифицировал на мембранах клеток разных органов рецептор фактора роста (EGFR) и описал его структуру (G. Carpenter, S. Cohen, 1975). В частности, было установлено, что мембранные рецепторы входят в состав так называемого кинома (некоторые исследователи называют кинома человеческим органом). Рецепторы состоят из внеклеточного, трансмембранного и цитоплазматического (тирозинкиназного) доменов. Сам по себе рецептор не активен. Активация сигнальных путей происходит после связывания экстраклеточного домена рецептора с соответствующим лигандом и образования гомо-/гетеродимеров.

Позже было обнаружено, что тирозинкиназные мембранные рецепторы EGF представлены целым семейством (ErbB 1-4), а их роль в контроле пролиферации в физиологических условиях, а также во время канцерогенеза очень велика. Установлено, что в норме одна клетка



