

О.А. Суховерша  
В.А. Коссе

Дніпропетровська державна  
медична академія

Обласний онкоторакальний  
центр, Дніпропетровськ,  
Україна

#### Ключові слова:

недрібноклітинний рак легені,  
Her2/neu, цілеспрямована  
терапія молекулярної дії,  
Герцептин.

#### ВСТУП

Проблема лікування хворих на рак легені є однією з найбільш важливих та одночасно складних у сучасній онкології. Це зумовлено подальшим зростанням захворюваності та смертності, труднощами ранньої діагностики та невисокою ефективністю лікування. У більшості пацієнтів діагностується недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) та за давнини стадії захворювання, коли виконання радикального хірургічного втручання неможливе, а хіміо- та променева терапія мають лише паліативне значення. Незважаючи на впровадження сучасних методів діагностики та терапії, результати лікування, насамперед низькі показники довготривалого виживання (до 12–15%), не задовольняють онкологів [1–5]. При лікуванні розповсюдженого НДРЛ результати хіміотерапії (ХТ) на основі препаратів платини демонструють певне поліпшення виживаності пацієнтів, якості життя та економічну ефективність. Однак більшість онкологів не вважають ХТ ідеальним стандартним методом лікування НДРЛ. Цей «терапевтичний нігілізм» насамперед ґрунтується на мінімальних результатах поліпшення виживаності хворих. Результати проведених рандомізованих досліджень з вивчення різних подвійних комбінацій хіміопрепаратів вказують на те, що ефективність ХТ при НДРЛ досягнула плато; висловлюють сумніви про можливість її поліпшення шляхом додавання третього препарату або ж модифікацій режимів введення та чергування препаратів [4, 6–8].

У останні роки зусилля вчених зосереджені на розробці нових, патогенетично обґрунтованих методів терапії, основою яких є сучасні погляди на молекулярно-біологічні аспекти канцерогенезу. Досягнення у цій галузі сприяли розвитку якісно нового виду лікування *цілеспрямованої терапії молекулярної дії (targeted therapy, ЦТМД)*, що дозволяє перейти від емпіричного пошуку препаратів до корекції наслідків тих генетичних порушень, що відповідальні за пухлинну трансформацію та прогресію. Враховуючи патогенетичну суть ЦТМД основними її завданнями є: визначення мішеней впливу та рівня пошкоджень

## HER2/NEU ЯК МІШЕНЬ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ

**Резюме.** Узагальнені літературні дані щодо цілеспрямованої терапії молекулярної дії при недрібноклітинному раку легені з гіперекспресією Her2/neu. Проаналізовані можливі причини незадовільних результатів такої терапії та окреслені напрямки її розвитку. Обґрунтована доцільність одночасного цілеспрямованого впливу на різні молекулярні мішені.

у них; створення лікарських засобів, що коригують вказані порушення; максимальна індивідуалізація терапії на основі молекулярно-генетичних методів діагностики, які дозволяють визначити мішені впливу у конкретного хворого.

У ЦТМД можна виділити декілька основних напрямків: терапія сигнальної трансдукції, мета якої — інгібування клітинного циклу та ангиогенезу за допомогою інгібіторів з індивідуальною специфічністю щодо факторів росту та інших сполук-компонентів шляхів сигнальної трансдукції; імунотерапія із застосуванням моноклональних антитіл проти онкобілків; блокування трансляції онкопротеїнів комплексарними до їх мРНК антисенс-олігонуклеотидами. Основними напрямками ЦТМД є вплив на механізми ауто- та паракринної стимуляції пухлинного росту, регуляції клітинного циклу та/або апоптозу, неоваскулогенез, інтенсивність антипроліферативних сигналів, а також обмеження реплікативного, інвазивного та метастатичного потенціалу пухлинних клітин [9–15]. Багато з мішеней ЦТМД відносяться до елементів сигнальних шляхів (СШ) і пов'язані з функціонуванням онкогенів та генів-супресорів пухлинного росту (це їх продукти або вони регулюються останніми).

**Анти-Her2/neu ЦТМД злоякісних пухлин.** Показовою терапевтичною моделлю є представники сімейства тирозинкіназних рецепторів erbB/Her. Препарати молекулярної дії (ПМД), які створюються для впливу на дану категорію рецепторів, можна умовно розділити на 2 групи: моноклональні антитіла (МкАТ) до екстрацелюлярних доменів рецепторів та синтетичні інгібітори сигнальної трансдукції (СІСТ). Рекombінантні МкАТ блокують активність рецепторних онкобілків на післятрансляційному рівні або зв'язування екстрацелюлярного домену молекули рецептора з лігандом. У свою чергу СІСТ реалізують свою дію шляхом конкуренції з АТФ за АТФ-зв'язуючий домен тирозинкіназного рецептора і тим самим попереджують фосфорилування тирозинових залишків внутрішньоклітинних білків, а відтак блокують подальшу передачу сигналу до ядра клітини. Інгібування ПМД рецепторів

сімейства *erbB/Her* передбачає пригнічення проліферативного потенціалу пухлинних клітин, ангиогенезу в новотвореннях, протидію репарації ДНК після пошкодження хіміопрепаратами або опроміненням, зростання апоптозу [14–17].

З моменту доведення факту впливу на розвиток раку молочної залози (РМЗ) гіперекспресії *Her2/neu* сформувалась і розвинулась ідея її пригнічення для отримання пухлинної регресії. Одним з підходів була розробка рекомбінантних МкАТ до *Her2/neu*-рецепторів, які могли б блокувати передачу мітогенного сигналу. Першим ПМД цієї групи був *трастузумаб (Герцептин)* — комплекс (імунокон'югат) МкАТ p185 *Her2/neu* з екзотоксином *Pseudomonas* [18].

В експериментах *in vitro* на пухлинних клітинах раку яєчника та РМЗ людини встановили синергізм протипухлинної дії Герцептину та цисплатину, тіотефу, етопозиду, таксанів, доксорубіцину, метотрексату та вінбластину [19–20]. Подальші клінічні випробування Герцептину довели достовірне поліпшення виживаності хворих РМЗ при комбінації Герцептину з ХТ за наявності *Her2/neu*<sup>+</sup> пухлин [21–25]. Так, D.J. Slamon та співавтори у рандомізованому дослідженні ефективності антрациклін- або таксан-вмісної ХТ метастатичного РМЗ (*Her2/neu*<sup>+</sup>) показали, що включення Герцептину в схему ХТ підвищило рівень об'єктивної відповіді з 34 до 50%, збільшило час до прогресії з 4,6 до 7,4 міс, а також поліпшило медіану загальної виживаності з 20 до 25 міс ( $p < 0,05$ ) [24]. Аналогічні дані отримали M. Marty та співавтори у рандомізованому дослідженні II фази з вивчення ефективності комбінації Герцептину та доцетакселу у хворих на метастатичний РМЗ (*Her2/neu*<sup>+</sup>) порівняно тільки з ХТ. Медіана виживаності (МВ) підвищувалась при цьому з 22,7 до 31,2 міс ( $p = 0,0062$ ) [25]. На сьогодні Герцептин є стандартним препаратом для лікування хворих на РМЗ з гіперекспресією *Her2/neu*. Як правило, його призначають у комбінації з таксанами, вінорелбіном, препаратами платини. Ефект лікувального впливу Герцептину та його комбінації з ХТ корелює із ступенем експресії *Her2/neu*. Загальноновизнаним є принцип призначення Герцептину при РМЗ лише у випадках різко позитивного статусу (*Her2/neu*<sup>3+</sup>) пухлини [26].

**Антu-*Her2/neu* ЦТМД при НДРЛ.** Досягнення у розпізнанні ролі гіперекспресії *Her2/neu* при НДРЛ зумовили необхідність розробки патогенетично обґрунтованих шляхів лікування. Ще в 1996 р. L. Zhang і M.C. Hung [27] визначили, що застосування інгібіторів тирозинкіназної активності (емодін) сприяє подоланню хіміорезистентності у пацієнтів з НДРЛ з гіперекспресією *Her2/neu*. Наступним кроком вивчали як ПМД низькомолекулярні інгібітори тирозинкіназних рецепторів. Але першим препаратом, який включили, спираючись на оптимістичні результати лікування РМЗ, до програм лікування НДРЛ був Герцептин. Експериментальні

дані підтвердили його здатність зупиняти клітинний цикл у фазі G1 та інгібувати проліферацію клітин НДРЛ з підвищеною експресією *Her2/neu* [28, 29]. M. Pegram та співавтори [30], R. Kumar та співавтори [31], Ch. Huang та співавтори [32] також у експерименті продемонстрували наявність синергічної дії Герцептину з препаратами платини, гемцитабіном і вінорелбіном, а також адитивного ефекту з таксанами та вінбластином відносно до клітин НДРЛ. Найвищий синергічний ефект відзначали між Герцептином та гемцитабіном. У випадках НДРЛ з відсутністю експресії *Her2/neu* Герцептин не впливав на розподіл клітин за фазами клітинного циклу і клітинний ріст, не мав синергічної дії з хіміопрепаратами [29, 33]. Ці дані обґрунтували клінічні дослідження, результати яких у своїй переважній більшості були не надто оптимістичними.

Н.Т. Tran та співавтори [33, 34] дослідили ефективність комбінації Герцептину з цисплатином (75 мг/м<sup>2</sup> Д1) та гемцитабіном (1250 мг/м<sup>2</sup> Д1,8) у *Her2/neu*<sup>+</sup> хворих з метастатичним НДРЛ. Пацієнти отримували 6 курсів ХТ з Герцептином, з 3-тижневим інтервалом, а в подальшому — Герцептин щотижнево, до початку прогресування захворювання. Критерії включення хворих до протоколу: не тільки наявність гіперекспресії *Her2/neu*, підтвердженої імуногістохімічним (ІГХ) або ELISA-методами, а й адекватні показники серцевого викиду. Обстежили 279 хворих, у 43 (15,4%) виявлено гіперекспресію *Her2/neu* (2+/3+) за даним ІГХ. У 102 хворих використовували ІГХ- та ELISA-методи. Серед них гіперекспресію *Her2/neu* виявили у 20 (20%) методом ІГХ, однак лише у 7 вона була підтверджена ELISA ( $\geq 15$  mg/mL); і навпаки, при використанні ELISA гіперекспресію виявляли у 17 пацієнтів (17%), і лише у 6 з них вона була підтверджена ІГХ. У дослідження включили 21 пацієнта, проаналізовано результати лікування 19. Не відзначали підвищення токсичності ХТ від комбінації з Герцептином і випадків зниження фракції серцевого викиду більш ніж на 40%. Рівень об'єктивної відповіді становив 42%, ще у 42% відзначали стабілізацію процесу. Герцептин за даними фармакокінетичного аналізу не впливав на кліренс цисплатину та гемцитабіну, також не відзначали впливу хіміопрепаратів на фармакокінетику Герцептину. L.M. Krug та співавтори вивчили ефективність комбінації монохіміотерапії (паклітаксел 90 мг/м<sup>2</sup> або доцетаксел 36 мг/м<sup>2</sup> x 6 (кожні 8 тиж)) з Герцептином. У дослідження включили 97 пацієнтів з метастатичним НДРЛ, серед яких 45% мали *Her2/neu*<sup>+</sup>-пухлини (6 — з 3+, 12 — з 2+, 26 — з 1+). У клінічну групу увійшли 48 хворих: 23 одержували доцетаксел + Герцептин і 25 — паклітаксел + Герцептин. Загальна токсичність схем помірною, у пацієнтів не відзначали розвитку серцевої недостатності, за виключенням 2 випадків критичного зниження фракції викиду, що

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

потребувало відміни Герцептину. Рівень об'єктивної відповіді не відрізнявся як у клінічних групах (доцетаксел + Герцептин — 23%, паклітаксел + Герцептин — 26%), так і залежно від наявності Her2/neu (25% при Her2/neu<sup>+</sup>, 24% — при Her2/neu<sup>-</sup> НДРЛ). МВ та 1-річна виживаність при експресії Her2/neu становила 14 міс та 51%, а для Her2/neu<sup>-</sup> пацієнтів — 19 міс та 62% відповідно [35, 36].

Тільки в останні роки з'явилися окремі дослідження з певним позитивним результатом. С. J. Langer та співавтори провели рандомізоване дослідження II фази ECOG (№ 2598) з вивчення комбінації карбоплатину, паклітакселу і Герцептину у пацієнтів з метастатичним НДРЛ [16]. У дослідження включили 53 Her2/neu<sup>+</sup>-хворих (22 — з 1+, 23 — з 2+, і 8 — з 3+). Аналіз отриманих результатів показав задовільну переносність застосованої схеми лікування та відсутність поліпшення результатів довготривалої виживаності пацієнтів у випадку включення Герцептину (МВ — 10,1 міс, 1-річна виживаність — 42%). Однак у групі хворих з Her2/neu<sup>3+</sup> відзначали позитивну динаміку даних показників. Автори зробили висновок, що пацієнти з НДРЛ з гіперекспресією Her2/neu й ампліфікацією гена можуть бути об'єктом подальших досліджень III фази: ХТ versus ХТ + Герцептин.

Важливими стали результати першого мультицентрового рандомізованого дослідження II фази щодо застосування Герцептину у лікуванні розповсюдженого НДРЛ з гіперекспресією Her2/neu, опубліковані U. Gatzemeier та співавторами [37]. Дослідження було присвячене вивченню комбінації ХТ (цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup> (Д1) та гемцитабін (1250 мг/м<sup>2</sup> (Д1,8)) у поєднанні з Герцептином 4 мг/кг, з подальшим його введенням по 2 мг/кг/шотижнево до початку прогресування. Критеріями включення визначили наявність гіперекспресії Her2/neu (2+/3+) за даними ІГХ, ампліфікацію гена HER2/neu (FISH) або рівень рецепторів Her2/neu у сироватці крові  $\geq 15$  мг/мL (ELISA). За результатами скринінгу 619 хворих у дослідження включили 103 пацієнта, результати вивчені у 101 (50 — після ХТ і 51 — після ХТ з Герцептином). Рівень об'єктивної відповіді та час до прогресування в обох групах були подібними: 36% та 6,3 міс у групі ХТ + Герцептин і 41% та 7,2 міс у групі тільки з ХТ. Включення Герцептину суттєво не підвищувало токсичність ХТ, лише у 3 хворих відзначали зростання кардіотоксичності із зниженням фракції викиду лівого шлуночка  $> 15\%$ , що призвело до серцевої недостатності у одного пацієнта. Не відзначали також змін концентрації Герцептину у сироватці крові при поєднанні з цисплатином та гемцитабіном. Автори роблять висновок про задовільну переносимість комбінації Герцептину та вищезазначених хіміопрепаратів і перспективність подальших досліджень її ефективності у пацієнтів з гіперекспресією Her2/neu<sup>3+</sup>, підтвержену FISH-методом. Окремо відзначене достовірне покращання рівня об'єктивної

відповіді на ХТ з Герцептином (83 проти 36%) та часу до прогресування захворювання (8,5 проти 6,1 міс) у 6 хворих з гіперекспресією Her2/neu<sup>3+</sup>, підтвердженою FISH-методом.

Таким чином, остаточно роль Герцептину у лікуванні розповсюдженого НДРЛ не визначено, але встановлено, що його комбінація з ХТ є безпечною та перспективною відносно як підвищення рівня об'єктивної відповіді пухлин на лікування, так і покращання виживаності пацієнтів. Перспективи подальшого клінічного використання Герцептину для лікування НДРЛ пов'язані з більш глибоким вивченням механізмів гіперекспресії Her2/neu, визначенням її кореляції з клінічним перебігом та ефективністю лікування, можливим синергізмом з дією існуючих протипухлинних препаратів, використанням Герцептину, як носія деяких цитолітичних агентів (фактора некрозу пухлин) [16, 26, 38].

Іншим ПМД, перспективним для лікування Her2/neu-позитивних НДРЛ є пертузумаб, створений на основі гіпотези про комплексну дію ErbB2 і ErbB1 у канцерогенезі раку легень. Пертузумаб (rhuMAB 2C4) — рекомбінантні МкАТ до Her2/neu нового класу ПМД Dimerization Inhibitor або (HDI), що інгібують димеризацію Her2/neu з ліганд-активованими EGFR, Her3 і Her4. Порівняно з Герцептином пертузумаб має інший епітоп і проявляє активність відносно Her2/neu-позитивних пухлин, навіть у разі відсутності ампліфікації гена *HER2*. Основою його дії є попередження гомо- або гетеродимеризації рецепторів, а також блокування СШ ErbB1 [39, 40, 41]. Ефективність препарату відносно НДРЛ продемонстрована у доклінічних дослідженнях *in vitro*. Проводяться клінічні мультицентрові дослідження II фази. За даними R. Herbst та співавторів монотерапія пертузумабом (1-ше введення 840 мг, наступні по 420 мг кожні 3 тиж) 33 пацієнтів з метастатичним або рецидивним НДРЛ, які раніше отримували ХТ (24 — плоскоклітинний рак (ПР) і 46% — аденокарцинома (АК)), не супроводжувалась високою токсичністю [42]. Незважаючи на відсутність об'єктивної відповіді на лікування, у 52% хворих відзначали стабілізацію процесу (середня тривалість ремісії — 3 міс), а у 25% пацієнтів — зменшення сумарних розмірів пухлинних вогнищ на 25% і недостовірне зростання середньої тривалості життя.

**Перспективи ЦТМД для НДРЛ з гіперекспресією Her2/neu.** Оцінка ролі анти-Her2/neu-ПМД у цілому і Герцептину зокрема у ЦТМД НДРЛ можлива лише у рамках рандомізованих досліджень III фази, що ускладнюється обмеженими можливостями відбору хворих та триваючою дискусією щодо його методології. Так, досі немає єдності відносно включення у дослідження пацієнтів з поширеним НДРЛ виключно з гіперекспресією Her2/neu (3+ чи з 2+/3+), необхідності підтвердження ампліфікації гена методом FISH. Враховуючи, що гіперекспресія



Her2/neu і одночасно ампліфікація гена при НДРЛ виявляються значно рідше, ніж при РМЗ, це може бути поясненням низької ефективності ЦТМД Герцептином у хворих НДРЛ [43].

З точки зору багатьох дослідників, впровадження анти-Her2/neu ПМД може йти двома шляхами: або використовуючи досвід застосування при РМЗ, або враховуючи специфічні особливості НДРЛ. У першому випадку, аналогічно РМЗ, у подальші дослідження анти-Her2/neu ПМД (трастузумаб, пертузумаб) можуть бути включені хворі з гіперекспресією Her2/neu (3+ або 2+), підтвердженою FISH. Основа при цьому — концепція інгібіції онкогенної активності Her2/neu [44]. Попередні дані U. Gatzemeier та співавторів [37] підтверджують, що застосування Герцептину підвищує рівень об'єктивної відповіді на ХТ у хворих з гіперекспресією Her2/neu<sup>3+</sup> або FISH+. Дослідження ефективності його застосування у комбінації з паклітакселом та карбоплатіном для лікування при Her2/neu<sup>+</sup> НДРЛ наразі ведуться у рамках багатьох міжнародних наукових проєктів. Також проводяться рандомізовані дослідження комбінації гемцитабін + Герцептин (University of Colorado), доцетаксел + Герцептин (Southwest Oncology Group), монотерапія Герцептином (Cancer and Leukemia Group B 98-10) [16].

Інший можливий шлях — розробка анти-Her2/neu ЦТМД з урахуванням молекулярно-біологічних особливостей НДРЛ. У цьому зв'язку слід відзначити декілька моментів. Гіперекспресія Her2/neu можливо задіяна у канцерогенезі НДРЛ у тісному комплексі із змінами інших елементів СШ, факторів росту. Так, відомо, що злаякісна трансформація бронхіального епітелію, індукована ErbB2, потребує коекспресії EGFR і що гіперекспресія ErbB2 при цьому насправді працює як коактиватор ErbB1 [45]. Причиною неефективності анти-Her2/neu ЦТМД НДРЛ може бути гетерогенний характер захворювання, з мутаціями різних генів, що призводить до втрати контролю над клітинним циклом та одночасної активації СШ, зв'язаних не тільки з Her2/neu, але й іншими рецепторами. У свою чергу втрата експресії Her2/neu може викликати появу нових мутацій, змінити механізм активації СШ або призвести до активації його СШ. Тому патогенетично виправданим є застосування або декількох ПМД, що впливають на різні ланки СШ, або єдиного мультитаргетного препарату. Гіперекспресія Her2/neu і ErbB1 при НДРЛ задіяна як ко-активатор в розвитку лікарської резистентності, насамперед до цисплатину, який є основним препаратом ХТ першої лінії при НДРЛ. Інгібіція саме цих тирозинкіназ дозволяє уникнути хіміорезистентності до платини у клітинних культурах [46–48].

**Мультитаргетні анти-Her2/neu ПМД.** Наведені вище припущення зумовили створення мультитаргетних анти-Her2/neu-ПМД. Серед них — лапатиніб (GW572016), низькомолекулярний

тирозинкіназний інгібітор (TKI), специфічний відразу до Her2/neu і EGFR [62]. Препарат демонструє активність у відношенні ряду солідних пухлин, у тому числі РМЗ, НДРЛ і проходить клінічні випробування II фази. Наступний крок — створення ran-ErbB TKI — CI 1033, специфічного відразу до всіх 4 рецепторів сімейства. Даний препарат наразі вивчається у монорежимі та у поєднанні з ХТ у клінічних дослідженнях (I–II фаза) пацієнтів з НДРЛ, РМЗ, раком сечового міхура [50–52]. Токсичність CI 1033 невисока і порівняна з такою для анти-EGFR TKI (діарея, висипання на шкірі, тромбоцитопенія, алергічні прояви) [53]. Важливими є експериментальні та клінічні підтвердження щодо ефективності CI 1033 при НДРЛ з резистентністю до анти-EGFR TKI (імітаніб, гефітініб, ерлотиніб), яка зумовлена мутацією *EGFR*, *BCR-ABL* та *KIT* [54, 55].

Паралельно розробляються інші «мультитаргетні» підходи до лікування при НДРЛ. Виявили, що проангіогенні молекули (зокрема VEGF), взаємодіючи з пухлинними клітинами, здатні активувати рецептори Her2/neu та СШ, пов'язані з ними [56–58]. Це пояснює наявність певного антиангіогенного ефекту, який проявляють окремі анти-ErbB TKI. Так, Y. Izumi та співавтори на моделі прищеплення мишам РМЗ людини з гіперекспресією Her2/neu відзначили здатність Герцептину викликати редукцію діаметру судин у прищеплених пухлинах та знижувати проникність їх стінки для пухлинних клітин [59]. Більш того, під впливом інших TKI (гефітініб [60], РК1166 [58, 61, 62]) зареєстровано зменшення продукції пухлиною проангіогенних молекул та інгібіцію неоангіогенезу. Таким чином, з метою посилення антиканцерогенних властивостей обґрунтованим є поєднання анти-ErbB TKI (з їх антиангіогенною та антипроліферативною активністю) та анти-VEGFR інгібіторів. Це з успіхом продемонстрували на прикладі комбінації РК1166 та РТК787/ZK222584 на експериментальній моделі НДРЛ [63, 64]. Першим мультитаргетним ПМД цієї групи став АЕЕ 788, що проявляє активність відносно рецепторів EGF, Her2/neu і VEGF [50, 65, 66]. Доцільність даного підходу підтверджена у експериментальних дослідженнях АЕ 788 на культурах тканин *in vitro* та *in vivo*, результати яких показали, що реалізація ефекту препарату здійснюється шляхом інгібіції не тільки рецепторів на поверхні пухлинних клітин, а й ферментативного фосфорилування рецепторів EGF [67–69]. Ця комплексність дії АЕ 788 зумовлює його антипроліферативний вплив на пухлинні клітини, включно з випадками гіперекспресії EGFR та Her2/neu [61].

**Хіміогенетична та хіміорадіогенетична терапія при НДРЛ.** Пухлинні клітини здатні швидко мутувати, виробляючи резистентність до більшості видів терапевтичного впливу. Наприклад, для багатьох злаякісних пухлин характерним є мутація гена-супресора p53, що дозволяє їм уникнути апоптозу

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

при пошкодженні ДНК. У разі ЦТМД, пухлини також здатні швидко набувати резистентності шляхом необхідної мутації, яка дозволяє уникнути цілеспрямованого впливу ПМД. Згідно з існуючою точкою зору, максимальна ефективність лікування при НДРЛ з гіперекспресією Her2/neu може бути досягнута при поєднанні патогенетичної ЦТМД з хіміо- (доцетаксел, вінорелбін, гемцитабін та ін.) або хіміопроменевою терапією, що суттєво посилює їх кумулятивний вплив на пухлину, у тому числі через затримку розвитку резистентності [19, 30–32]. Наприклад, доцетаксел, на відміну від інших препаратів, основою дії яких є пошкодження ДНК, проявляє протипухлинну активність відносно пухлин з мутаціями p53 за рахунок стабілізації продукта гена-супресора пухлинного росту p27<sup>KIP1</sup> та індукції p-53-незалежного апоптозу. Інші нові протипухлинні препарати (PS-341) здатні пригнічувати деградацію білків p53, p27 і cdk2, транскрипцію антиапоптотичного білка Bcl-2, а відтак сприяти відновленню апоптозу [19]. Існують літературні дані щодо розробки методик хіміогенетичної та хіміорадіогенетичної терапії хіміорезистентного та метастатичного НДРЛ з гіперекспресією Her2/neu [70–72]. Як встановили J.N. Giannios, E. Michailakis, для хіміорезистентного НДРЛ характерною є гіперекспресія не тільки Her2/neu, але й K-Ras, цикліну D1 (PCD), а також анеуплоїдність ДНК, що корелює з високим проліферативним індексом [70]. Саме за участю PCD відбувається проходження клітинного циклу і відповідно активація СШ, що розпочинається з Her2/neu і K-Ras. Автори з метою подолання хіміорезистентності онкоцитів на першому етапі лікування застосовували ПМД SV-22 (антисенс-олігонуклеотид), що пригнічує трансляцію PCD, а відтак інгібує Her2/neu — K-Ras СШ. Завдяки цьому підвищувалась ефективність подальшої ХТ вінорелбіном, що має антимиотичну дію. В іншому варіанті J.N. Giannios та співавтори як ПМД використовували рекомбінантні МкАТ до рецепторів Her2/neu, які при зв'язуванні з комплементарними рецепторами викликали не тільки пригнічення передачі відповідного сигналу, але й (за умов проникнення всередину клітини комплексу рецептор-МкАТ) і подальші зміни у регуляції проліферації і апоптозу [71]. У результаті проведеного лікування відзначали зміни експресії генів-супресорів (p53, INK4a, VHL, BRCA2), онкогену HER2, генів ангиогенних факторів, відновлення регуляції p21, p27, Ваg; завдяки синергічному антиангиогенному і протипухлинному впливу підвищувався ефект ХТ [72].

Таким чином, ґрунтуючись на молекулярній поліклоновості пухлин, оптимізація лікування НДРЛ передбачає насамперед його індивідуалізацію з урахуванням молекулярного профілю пухлини конкретного хворого. Розвиток сучасних технологій зумовлює стрімке зростання існуючих знань про молекулярно-генетичні особливості раку легень, ключові елементи його виникнення, а відтак і про нові мішені для протипухлинного впливу. Саме

тому зростає актуальність молекулярної діагностики раку, яка дозволить насправді індивідуалізувати прогноз та лікувальну тактику хворого.

## ВИСНОВКИ

Проведений аналіз результатів експериментальних та клінічних досліджень дозволяє зробити наступні висновки.

1. Гіперекспресія Her2/neu є важливим елементом канцерогенезу НДРЛ і є перспективною мішенню для ЦТМД.

2. Підвищення ефективності анти-Her2/neu ПМД потребує адекватного відбору пацієнтів для лікування, ґрунтуючись на достовірній оцінці рівня та механізму гіперекспресії Her2/neu.

3. Перспективним напрямком анти-Her2/neu ЦТМД при НДРЛ уявляється створення мульти-таргетних препаратів на основі більш детального дослідження механізмів канцерогенезу та розробка методик хіміогено- і хіміорадіогенотерапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. МОЗ України, УНДІОР та національний канцер-реєстр України. «Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України в 2002 р.» К, 2003.
2. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future. J Clin Oncol 2005; 23: 3175–85.
3. Bonomi Ph. Current Strategies in the Management of Lung Cancer. Oncology, 2005; 19: 1667–8.
4. Movsas B. Will Future Progress in Non-Small-Cell Lung Cancer Be Step by Step or by Leaps and Bounds? J Clin Oncol 2005; 23 (25): 5859–61.
5. Greil R. Рак легких — глобальная проблема. Онкологическое обозрение 2006; 1 (1): 2–4.
6. Bunn PA, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. Clin Cancer Res. 1998; 5: 1087–100.
7. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomised phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001; 19: 3210–8.
8. Pisters KM, Le Chevalier T. Adjuvant Chemotherapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 3270–8.
9. Тюляндин СА. Молекулярная патология рака легкого: новые терапевтические возможности. Практ онкология 2000; 3: 43–8.
10. Новик АА, Камилова ТА, Цыган ВН. Новая парадигма и новые мишени терапии рака. Вопросы онкологии 2003; 49 (6): 695–704.
11. Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical Implications. Thorax 2003; 58: 892–900.
12. Bonomi Ph. Current Strategies in the Management of Lung Cancer. Oncology 2005; 19: 1667–8.
13. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57–70.
14. Колпин БП. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор). Биохимия 2000; 65: 5–33.
15. Носов ДА. Механизмы регуляции внутриклеточной передачи сигнала и апоптоза: успехи и неудачи целенаправленной терапии. VIII Российский Онкологический Конгресс,

22–24.11.2004 г., М, [http://www.rosoncweb.ru/library/8th\\_conf/16.htm](http://www.rosoncweb.ru/library/8th_conf/16.htm)

16. **Langer CJ, Stephenson P, Thor A, et al.** Trastuzumab in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Is there a role? Focus on Eastern Cooperative Oncology Group Study 2598. *J Clin Oncol* 2004; **22** (7): 1180–7.

17. **Ferrone M, Motl SE.** Trastuzumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Pharmacother* 2003; **37**: 1904–8.

18. Herceptin (Trastuzumab) full prescribing information. Genentech, Inc. South San Francisco, CA, USA, September 1998.

19. **Pegram MD, Lopez A, Konecny G, et al.** Trastuzumab and chemotherapeutics: Drug interactions and synergies. *Semin Oncol* 2000; **27** (11): 21–5.

20. **Shepard HM, Lewis GD, Saarp JC, et al.** Monoclonal antibody therapy of human cancer: taking the HER2 protooncogene to the clinic. *J Clin Immunol* 1991; **11**: 117–27.

21. **Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shah S, et al.** Addition of herceptin (humanized anti-HER-2 antibody) to first line chemotherapy for HER-2 overexpressing metastatic breast cancer (HJER2/MBC) markedly increased anti cancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: 989 (abstr 377).

22. **Baselga J, Norton L, Albanell J, Kim YM, Mendelson J.** Recombinant anti-HER2 antibody (herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998; **58**: 2825–31.

23. **Agus DB, Bunn PA, Franklin W, et al.** HER-2/neu as a therapeutic target in non-small cell lung cancer, prostate cancer, and ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; **27** (6 Suppl 11): 53–63, 92–100.

24. **Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shah S, et al.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; **344**: 783–92.

25. **Marty M, Cognetti D, Maraninchi D, et al.** Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer given as first-line treatment: Results of a randomized phase II trial by the M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4265–74.

26. **Vogel ChL, Tan-Chiu E.** Trastuzumab Plus Chemotherapy: Convincing Survival Benefit or Not? *J Clin Oncol* 2005; **23** (19): 4247–50.

27. **Zhang L, Hung MC.** Sensitization of HER-2/neu-overexpressing non-small cell lung cancer cells to chemotherapeutic drugs by tyrosine kinase inhibitor emodin. *Oncogene* 1996; **12** (3): 571–6.

28. **Skrepnik N, Araya JC, Qian Z, et al.** Effects of anti-erbB-2 (HER-2/neu) recombinant oncotoxin AR209 on human non-small cell lung carcinoma grown orthotopically in athymic nude mice. *Clin Cancer Res* 1996; **2**: 1851–7.

29. **Bunn PA, Helfrich B, Soriano AF, et al.** Expression of Her-2/neu in human Lung Cancer cell lines by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and its relationship to in vitro cytotoxicity by Trastuzumab and chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 3239–50.

30. **Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al.** Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; **18**: 2241–51.

31. **Kumar R, Mandal M, Vadlamudi R.** New insights into anti-HER-2 receptor monoclonal antibody research. *Semin Oncol* 2000; **27** (11): 84–91.

32. **Huang Ch, Stephenson P, Langer CJ, et al.** Trastuzumab in combination with paclitaxel/carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: Final report of ECOG 2598. *Lung Cancer* 2003; **41** (2): 251.

33. **Tran HT, Herbst RS, Glisson BS, et al.** Herceptin in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with HER2 overexpressing, untreated, advanced, non-small-cell lung cancer

(NSCLC): Final report of a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; **21**: 307a.

34. **Zinner R, Glisson BS, Pisters KM, et al.** Cisplatin and gemcitabine combined with herceptin in patients with HER-2 overexpressing, untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; **20**: 328a (abstr 1307).

35. **Krug LM, Miller VA, Crapanzano JP, et al.** Randomized phase II trial comparing trastuzumab plus weekly docetaxel versus trastuzumab plus weekly paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; **29** (Suppl 1): 57.

36. **Patel JD, Krug LM, Crapanzano J, et al.** Clinical characteristics and outcomes of patients with advanced NSCLC treated with trastuzumab plus either weekly docetaxel or paclitaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; **21**: 305a (abstr 1218).

37. **Gatzemeier U, Groth G, Butts C, et al.** Randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin with or without trastuzumab in Her2-positive nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; **15**: 19–27.

38. **Andre F, Le Chevalier T, Soria JC.** Her2-neu: a target in lung cancer? *Ann Oncol* 2004; **15**: 3–4.

39. **Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al.** Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004; **5** (4): 317–28.

40. **Allison DE, Ng C, Derynck MK, et al.** Pharmacokinetics of pertuzumab (rhuMab 2C4) in phase II studies of ovarian, breast, prostate, and lung cancers. *J Clin Oncol* 2005; **23** (suppl 16): 173s (abstract 2532).

41. **Johnson BE, Jänne PA.** Rationale for a Phase II Trial of Pertuzumab, a HER-2 Dimerization Inhibitor, in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 4436–40.

42. **Herbst R, Davies A, Johnson B, et al.** Efficacy and safety of single agent pertuzumab (rhuMab 2C4), a HER dimerization inhibitor, in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients after prior chemotherapy. *Lung Cancer* 2005; **49** (Suppl 2): S62.

43. **Mass RD, Sanders C, Charlene K, et al.** The concordance between the clinical trials assays (CTA) and fluorescence in situ hybridization (FISH) in the herceptin pivotal trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; **19**: 75a.

44. **Altundag K, Altundag O, Morandi P, Gunduz M.** Targeted Therapy for Targeted Patients: Trastuzumab in Adjuvant Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol* 2005; **23** (6): 1325.

45. **Fernandes A, Hamburger AW, Gerwin BI, et al.** ErbB-2 kinase is required for constitutive stat 3 activation in malignant human lung epithelial cells. *Int J Cancer* 1999; **83**: 564–70.

46. **Tsai CM, Yu D, Chang KT, et al.** Enhanced chemoresistance by elevation of p185neu levels in HER-2/neu-transfected human lung cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 1995; **87**: 682–4.

47. **Zhou H, Liu L, Lee K, et al.** Lung tumorigenesis associated with erb-B-2 and erb-B-3 overexpression in human erb-B-3 transgenic mice is enhanced by methylnitrosourea. *Oncogene* 2002; **21**: 8732–40.

48. **Gieseg MA, de Bock C, Ferguson LR, et al.** Evidence for epidermal growth factor receptor-enhanced chemosensitivity in combinations of cisplatin and the new irreversible tyrosine kinase inhibitor CI-1033. *Anticancer Drugs* 2001; **12**: 683–90.

49. **Spector NL, Xia W, Burris H, et al.** Study of the Biologic Effects of Lapatinib, a Reversible Inhibitor of ErbB1 and ErbB2 Tyrosine Kinases, on Tumor Growth and Survival Pathways in Patients With Advanced Malignancies. *J Clin Oncol* 2005; **23** (11): 2502–12.

50. **Buter J, Giaccone G.** EGFR inhibitors in lung cancer. *Oncology* 2005; **19** (13): 1707–11.

51. **Tiseo M, Loprevite M, Ardizzoni A.** Epidermal growth factor receptor inhibitors: a new prospective in the treatment of lung cancer. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2004; **4** (2): 139–48.

52. **Garland LL, Hidalgo M, Mendelson DS, et al.** A phase I clinical and pharmacokinetic study of oral CI-1033 in combination



with docetaxel in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2006; **15** (14): 4274–82.

53. **Calvo E, Tolcher AW, Hammond LA, et al.** Administration of CI-1033, an irreversible pan-erbB tyrosine kinase inhibitor, is feasible on a 7-day on, 7-day off schedule: A phase I pharmacokinetic and food effect study. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (21): 7112–20.

54. **Carter TA, Wodicka LM, Shah NP, et al.** Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102** (31): 11011–6.

55. **Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, et al.** HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell* 2006; **10** (1): 25–38.

56. **Goldman CK, Kim J, Wong WL, et al.** Epidermal growth factor stimulates vascular endothelial growth factor production by human malignant glioma cells: A model of glioblastoma multiforme pathophysiology. *Mol Biol Cell* 1993; **4**: 121–33.

57. **Maity A, Pore N, Lee J, et al.** Epidermal growth factor receptor transcriptionally up-regulates vascular endothelial growth factor expression in human glioblastoma cells via a pathway involving phosphatidylinositol 3'-kinase and distinct from that induced by hypoxia. *Cancer Res* 2000; **60**: 5879–88.

58. **Petit AMV, Rak J, Hung MC, et al.** Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol* 1997; **151**: 1523–30.

59. **Izumi Y, Xu L, Di Tomaso E, et al.** Tumor biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature* 2002; **416**: 279–80.

60. **Wakeling AE, Guy SP, Woodburn JR, et al.** ZD 1839 (Iressa): An orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res* 2002; **62**: 5749–54.

61. **Traxler P.** Tyrosine kinases as targets in cancer therapy — successes and failures. *Exp Opin Ther Targets* 2003; **7**: 215–34.

62. **Bruns CJ, Solorzano CC, Harbison MT, et al.** Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling by a novel tyrosine kinase inhibitor leads to apoptosis of endothelial cells and therapy of human pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2000; **60**: 2926–35.

63. **Wood JM, Bold G, Buchdunger E, et al.** PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res* 2000; **60**: 2178–89.

64. **Brandt R, O'Reilly T, Wood J, Cozens R.** Combined inhibition of EGF-receptor and VEGF-receptor kinases produces profound anti-tumor efficacy against experimental cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002; **43**: 5352.

65. **Traxler P, Allegrini PR, Brandt R, et al.** AEE788: A dual family epidermal growth factor receptor/ErbB2 and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with antitumor and antiangiogenic activity. *Cancer Res* 2004; **64** (14): 4931–41.

66. **Martinelli E, Takimoto CH, van Oosterom AT, et al.** AEE788, a novel multitargeted inhibitor of ErbB and VEGF receptor family tyrosine kinases: Preliminary phase I results. *J Clin Oncol* 2005; **23** (Suppl 16): 201s.

67. **Mendelsohn J.** Targeted therapy: the epidermal growth factor receptor. *Prog Anti-Cancer Chemother* 1999; **2**: 106–11.

68. **Mendelsohn J, Baselga J.** The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene*, 2000; **19**: 6550–65.

69. **Zhang H, Richter M, Green M.** Therapeutic monoclonal antibodies for the ErbB family of receptor tyrosine kinases. *Cancer Biol Ther* 2003; **2** (4 Suppl 1): S122–6.

70. **Giannios J, Michailakis E.** Combined chemogene treatment of cyclinD1 antisense ORN (SV-22) and vinorelbine eradicates by PCD chemoresistant aneuploid NSCLC overexpressing K-Ras and HER-2/neu after their DNA pattern changes to diploid. *Lung Cancer* 2003; **41** (Suppl 2): S288.

71. **Giannios J, Michailakis E.** rhuMab HER-2/neu and vinorelbine eradicates aneuploid and chemoresistant NSCLC overexpressing cyclinD1, HER-2/neu and Ras via ADCC, CMC, anoikis, PCD and inhibition of angiogenesis. *Lung Cancer* 2003; **41** (Suppl 2): S245.

72. **Giannios J, Michailakis E, Ginopoulos P.** Combined ADM of antisense chemoradioimmunotherapy (ACRIT) consisting of antiHER2 scFv linked onto high energy radioisotopes and triplex forming oligonucleotides (TFO) targeted to DNMT1 and conjugated to vinorelbine tartrate induce apoptosis in metastatic NSCLC characterised by hypermethylated oncosuppressor genes VHL, p53, p16, RASSF1A, Rar-b2, TIMP3, PTEN, H-cadherin, BRCA2, p14ARF and overexpression of HIF-1, VEGF, MMP-2, MMP-9, Glut-1, IGF1R, bcl-2, cdc25c, Raf-1, TGFa, UPAR, c-met and EGFR. *Lung Cancer* 2005; **49** (Suppl 2): S369.

## HER2/NEU AS A TARGET FOR THERAPY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

*O.A. Sukhovsha, V.A. Kosse*

**Summary.** *Literature is summarized dealing with directed molecular therapy (DMT) in non-small cell lung cancer with Her2/neu hyperexpression. Possible causes of poor results of this therapy are analyzed and outlooks for its development are outlined. It is shown that simultaneous directed action on various molecular targets may be a promising approach.*

**Key Words:** non-small cell lung cancer, Her2/neu, directed molecular therapy, Herceptin.

**Адреса для листування:**

Суховерша О.А.

49102, Дніпропетровськ, вул. Ближня, 31

Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4

E-mail: sukhovsha@ukr.net