

ПРИБРЕТЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИ-HER2 АГЕНТАМ: ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И СПОСОБЫ РЕШЕНИЯ

ACQUIRED RESISTANCE TO ANTI-HER2 AGENTS: CAUSES AND SOLUTIONS

I. Krivokhizhin
A. Parsadanyan

Summary. In today's modernizing world, breast cancer continues to occupy a leading position among all malignant neoplasms. At the same time, the presence of HER2+ status in breast cancer patients indicates an unfavorable course of the disease and a worse prognosis. With the advent of targeted drugs in the medical community, primarily trastuzumab, the relationship of the disease with the presence of HER2+ status has completely changed. But at the same time, resistance to anti-HER2 drugs is regularly found in the routine work of an oncologist, in particular, in the long-term treatment of metastatic breast cancer. In this regard, many resistance mechanisms have been identified in order to create new anti-HER2 agents and introduce them into clinical practice. This article presents the central mechanisms of resistance to anti-HER2 agents, ways to resolve them, and in addition presents a clinical case of a patient who has developed resistance to treatment.

Keywords: breast cancer, resistance, anti-HER2 agents, dimerization, tyrosine kinase pathway, lapatinib, trastuzumab.

Кривохижин Игорь Викторович

Аспирант, «Сургутский государственный университет»; Врач-онколог, «Сургутская окружная клиническая больница»

KrivokhizhinIV@surgutokb.ru

Парсаданян Арарат Микичович

д.м.н. профессор,

«Сургутский государственный университет»;
главный внештатный специалист онколог,

«Сургутская окружная клиническая больница»

doctor_pars@mail.ru

Аннотация. В современном модернизирующем мире — рак молочной железы продолжает занимать лидирующие позиции среди всех злокачественных новообразований. При этом, наличие HER2+ статуса у больных раком молочной железы свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и более худшем прогнозе. С появлением в медицинском сообществе таргетных препаратов, в первую очередь трастузумаба, полностью изменило отношение болезни с наличием HER2+ статуса. Но при этом, в рутинной работе врача онколога регулярно встречается устойчивость к анти-HER2 препаратам, в частности, при длительном лечении метастатической формы рака молочной железы. По этому поводу выделено множество механизмов устойчивости с целью создания новых анти-HER2 агентов и внедрения их в клиническую практику. В данной статье представлены центральные механизмы устойчивости к анти-HER2 агентам, пути их разрешения, в добавлении представлен клинический случай ведения пациента, у которого возникла резистентность к лечению.

Ключевые слова: рак молочной железы, резистентность, анти-HER2 агенты, димеризация, тирозинкиназный путь, лапатиниб, трастузумаб.

Введение

Рак молочной железы является одной из ведущих онкологических патологий и самой частой причиной смертности от рака среди женского населения во всем мире. В мировой статистике рак молочной железы занимает 2 место по заболеваемости среди обоих полов составляет 46,8 % [10]. Рак молочной железы — гетерогенное заболевание с множеством внутренних подтипов опухоли. Эти подтипы различаются по экспрессии генов опухоли и фенотипу и обычно делятся на четыре основных типа: люминальный А, люминальный В, HER-2-положительный и тройной негативный (или базальноподобный). HER-2-положительный подтип относят к одному из самых агрессивных подтипов, отличающихся более плохим прогнозом и метастазированием [5]. Глубокое изучение биологии HER2-рецептора, механизмов воздействия анти-HER2-препаратов на опухолевую клетку, а также выделение механизмов резистентности к терапии значительно улучшили прогноз пациентов.

Внедрение анти-HER2-препаратов в предоперационные схемы терапии значительно изменило прогнозы для пациентов с HER2-положительным раком молочной железы. [12]. ем не менее, рецидивы продолжают происходить у значительной части пациентов. Эти рецидивы можно дополнительно классифицировать как «приобретенная резистентность (ПР) к анти-HER2-терапии». В настоящее время сложно дать точное определение ПР, поскольку это связано с трудностью определения момента, когда наступает резистентность — то есть, когда происходит первый рецидив после применения анти-HER2-агентов. Тем не менее, исходя из клинического опыта и большинства исследований, можно выделить временные рамки для оценки ПР после анти-HER блокады: прогрессирование болезни во время адъювантной терапии, рецидив на протяжении 3 месяцев после последнего введения анти-HER2 агентов, а также рецидив в течение 6 месяцев после последнего введения трастузумаба и/или других анти-HER2 препаратов [13].

Биологические аспекты HER2

HER2 является частью семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). В это семейство также входят рецепторы EGFR (или HER1), HER3 и HER4. Уникальной особенностью HER2 является то, что он может образовывать гетеродимеры с любым из указанных трех рецепторов, поскольку не имеет собственного лиганда [1]. Кроме этого, когда происходит фосфорилирование тирозина путем демиризации HER2 с альтернативными группами рецепторов HER семейства, активируется определенный ряд сигнальных путей, которые участвуют в клеточной пролиферации, дифференцировке, а также конечном итоге — ингибировании апоптоза. Именно димеризация HER2 с активацией тиразинкиназных путей приводят развитию злокачественной опухоли. Гиперэкспрессия и амплификация гена HER2, расположенного на 17 хромосоме происходит приблизительно у 25 % инвазивных опухолей молочной железы [2]. Это говорит о том, насколько актуально на сегодняшний день развитие анти-HER2 агентов и внедрение их в клиническую практику.

Механизмы резистентности к анти-HER2 агентам

В текущем мире изучено немало механизмов устойчивости к анти-HER2 терапии. Наиболее исследуемыми являются следующие [5]:

- препятствие для связывания анти-HER2 агента с HER2 рецептором;
- усиление передачи нижерасположенных сигнальных путей HER2;
- передача сигналов в ядро клетки иными путями;
- неудача в запуске иммунных механизмов для уничтожения опухолевых клеток.

Однако, следует сказать, что большинство механизмов устойчивости были идентифицированы на доклинических исследованиях и еще не были подтверждены в клинических образцах.

Препятствие для связывания анти-HER2 агента с HER2 рецептором

p95HER2 — это активная усеченная форма рецептора HER2, которая также способна обладать тирозинкиназной активностью, при всем при этом, данная форма не имеет внеклеточного домена и сайта для связывания с трастузумабом. В связи с этой структурой p95HER2 активно передает сигнал внутрь клетки, что нельзя сказать по отношению к лапатинибу. Данный агент, по мнению авторов, ингибирует фосфорилирование p95HER2 и тем самым, снижает передачу сигнала внутрь клетки и ингибирует рост и дальнейшее деление опухолевой клетки [20]. Недавние исследования показали, что опухоли, экспрессирующие активный фрагмент p95HER2, так называ-

емый p95HER2/611CTF, способны реагировать на трастузумаб в комплексе с ХТ. В проводимых исследованиях *In vitro* Beatriz Moranco et al. было установлено, что химиотерапевтические препараты могут увеличивать чувствительность к трастузумабу у пациентов с ксено-трансплантатами, позитивными по p95HER2/611CTF. Это может быть связано со стабилизацией HER2, вызванной применением химиотерапии. [3].

Муцин 4 (MUC4) — является гликозилированным мембранно-связанным гликопротеидом, который способен препятствовать связыванию с HER2 рецептором. В подтверждение данному механизму группа ученых в доклинических исследованиях наблюдали, что присутствие MUC4 было связано с маскировкой эпитопа для трастузумаба и снижением способности связывать антитела [4]. Для того, чтобы подавить экспрессию MUC4 и увеличить шансы связывания с рецептором HER2 ученые использовали в своем исследовании РНК-интерференцию.

CD44 — трансмембранный рецептор для гиалуроновой кислоты. Вместе они создают полимерный комплекс. Данный комплекс в связанном состоянии способен закрывать или перекрывать сайт для анти-HER2 препарата, тем самым создавая резистентность к лечению. В открепленном состоянии олигосахариды гиалуроновой кислоты подавляют рост опухолевых клеток *in vivo* и индуцируют апоптоз. При этом, ряд авторов считает, что связывание эндогенного гиалуронана с CD44 способствует активации PI3K/Akt пути, тем самым активируя рост опухолевых клеток [5].

Усиление передачи нижерасположенных сигнальных путей HER2

Ген PTEN — опухолевый супрессор. Играет ключевую роль в регуляции сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, дефосфорилируя PIP-3 с образованием PIP-2, что приводит к инактивации PI3K [14]. Потеря гена PTEN описана в нескольких опухолях, в том числе опухолях молочной железы — до 50 % случаев. Потеря гена PTEN приводит к гиперактивации этого пути, что приводит к клеточной трансформации и онкогенезу. В опухолях утрата гена PTEN может происходить различными способами, включая не только изменения в генетической последовательности, но и удаление генов, подавление процесса транскрипции путем метилирования промотора. Потеря гена PTEN чаще всего наблюдается при глиобластоме, раке щитовидной железы, молочной железы, раке тела матки, колоректальном раке и меланоме. Пациенты с метастатическим раком молочной железы, у которых отсутствует ген PTEN и имеется гиперэкспрессия HER2, имели значительно более низкий эффект от терапии трастузумабом, чем пациенты с опухолями, в которых ген PTEN сохранен [14].

Клинические исследования показывают, что опухоли с мутацией гена PTEN могут быть чувствительны к ингибиторам PARP. В исследовании I фазы ингибиторы PARP на примере нирапариба у большинства пациентов с метастатическим раком предстательной железы был отмечен значительный клинический ответ. Эти результаты могут свидетельствовать о чувствительности рака простаты с мутацией PTEN к ингибиторам PARP. [15].

В медицинском обществе известно, что мутация PIK3Ca — способна вызвать гиперактивацию альфа-изоформы (p110α) фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). PI3K инициирует пролиферацию и устойчивость к апоптозу клетки. При нарушении регуляции PI3K инициируется активность АКТ, что приводит к активации нижестоящих белков, в конечном итоге приводя к неконтролируемому клеточному и опухолевому росту. Активирующие мутации PIK3Ca обнаруживаются примерно у 30–40 % онкобольных [16].

Результаты исследования показали, что статус PIK3Ca может повлиять на выживаемость пациентов с HER-2-положительным раком молочной железы. В рамках исследования CLEOPATRA анализ биомаркеров показал, что мутация PIK3Ca связана с неблагоприятными показателями выживаемости у пациентов с прогрессирующим HER2-положительным раком молочной железы. Эти результаты подчеркивают важность генетических факторов в прогнозировании клинических исходов у данной категории пациентов. Однако добавление пертузумаба приносит пользу всем пациентам, независимо от статуса PIK3Ca [17].

Обнаружение мутации PIK3Ca у пациентов с раком молочной железы связано с увеличением агрессивности опухоли и значительно снижает безрецидивную выживаемость по сравнению с пациентами без наличия мутации ($p < 0,05$). Медиана 5-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с диким типом PIK3CA не была достигнута, в то время как для пациентов с мутацией PIK3CA+ составила 35,8 месяца. Эти данные подчеркивают важность мониторинга PIK3Ca как потенциального прогностического системного маркера. [18].

Передача сигналов в ядро клетки иными путями

Рецептор инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-IR) — трансмембранный рецептор (гликопротеид), обладающий тирозинкиназной активностью и часто экспрессируется на опухолевых клетках молочной железы. Данный рецептор коэкспрессируется с HER2 рецептором, передавая внутрь клетки сигналы с целью пролиферации и метастазирования опухолевой клетки, и тем самым вызывая устойчивость к анти-HER2 терапии [18]. В своем доклиническом исследовании авторы наблюдали в присутствии гетеродимеров IGF-IR/ HER2 полное

отсутствие эффекта от действия трастузумаба. Browne et al. в своем эксперименте *in vitro* подавляли экспрессию IGF-IR с помощью малой интерферирующей-РНК или ингибировали активность тирозинкиназы, тем самым улучшался ответ на таргетный агент (трастузумаб) [7]. Клиническое исследование, проведенное Harris et al., в котором оценивали клинические преимущества, безопасность и потенциальные факторы предикторы ответа на неоадьювантное лечение трастузумабом в сочетании с винорелбином у пациенток с первично-операбельным HER2-положительным раком молочной железы. Было замечено, что наличие экспрессии IGF-IR на поверхности опухолевой клетки связано с более низкой частотой ответа (50 % по сравнению с 97 %; $P = 0,001$) [8]. Данные исследования говорят о возможной необходимости воздействия на IGF-IR — как на возможный медиатор резистентности к трастузумабу и возможную терапевтическую мишень у пациентов с устойчивым к таргетным агентам.

c-MET — тирозинкиназный рецептор, который активно экспрессируется протоонкогеном MET на поверхности опухолевой клетки молочной железы совместно с HER2 рецептором. При связывании с фактором роста гепатоцитов (HGF) c-MET димеризируется и передает сигнальный импульс в клетку активируя путь akt/PI3K. В своем исследовании *in vivo* авторы показали, что в большей степени низкокодифференцированные инвазивные клеточные линии показывают высокую экспрессию рецепторов c-MET, что связано с неблагоприятным прогнозом по сравнению с опухолями без наличия c-MET. Опухоли молочной железы с экспрессией HER2 совместно с экспрессией c-MET подавляют действие анти-HER2 агентов. Подавление экспрессии рецепторов c-MET за счет РНК-интерференции — улучшает действие трастузумаба на опухолевую клетку [9].

Неудача в запуске иммунных механизмов для уничтожения опухолевых клеток

Антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) является клеточно-опосредованным иммунным ответом, при котором иммунные клетки вызывают гибель клеток, если специфические антитела прикрепляются к клеточной мембране. Иммунные механизмы активируются при взаимодействии фрагментов кристаллизирующихся (Fc) доменов антител, которые связаны с опухолевыми клетками, и Fc-рецепторами (FcR), продуцируемыми иммунными клетками. Естественные киллеры (NK) посредством FcR связывается с Fc опухолевых клеток, что приводит к активации ADCC пути и гибели опухолевой клетки. Однако, наличие генного полиморфизма, под действием которого экспрессируются аминокислоты валина или фенилаланина на поверхности (FcR), будет являться причиной развития резистентности к анти-HER2 терапии. При попытке улучшить связь FcR

с антителом ученые использовали сочетание методов дизайна белков на основе структуры с использованием вычислительных методов и высокопроизводительного скрининга белков для оптимизации возможности терапевтических антител связываться с FcR. Инженерные варианты Fc с улучшенной аффинностью и специфичностью к FcR обладали повышенной цитотоксичностью *in vitro* [19].

Заключение

Устойчивость к анти-HER2 агентам может возникать в процессе лечения как первично-операбельного, мета-

статического рецидивирующего, так и метастатического РМЖ *de novo*. Это опасное явление, способное ускорить прогрессирование заболевания или значительно ухудшить качество жизни пациентов. Глубокое понимание механизмов резистентности играет ключевое значение в разработке стратегий их преодоления, а также для создания инструментов, которые позволят провести эффективный отбор пациентов для точечного лечения, которое, в конечном итоге, могло бы отсрочить данную резистентность.

ЛИТЕРАТУРА

- Olayioye MA. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members. *Breast Cancer Res.* 2001;3(6):385–9. doi: 10.1186/bcr327. Epub 2001 Oct 4. PMID: 11737890; PMCID: PMC138705.
- Emde A, Köstler WJ, Yarden Y; Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean arEa (AROME). Therapeutic strategies and mechanisms of tumorigenesis of HER2-overexpressing breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Dec;84 Suppl 1(Suppl 1):e49–57. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.09.002. Epub 2010 Oct 15. PMID: 20951604; PMCID: PMC3038194.
- Parra-Palau JL, Moranchó B, Peg V, Escorihuela M, Scaltriti M, Vicario R, Zacarias-Fluck M, Pedersen K, Pandiella A, Nuciforo P, Serra V, Cortés J, Baselga J, Perou CM, Prat A, Rubio IT, Arribas J. Effect of p95HER2/611CTF on the response to trastuzumab and chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Sep 24;106(11):dju291. doi: 10.1093/jnci/dju291. PMID: 25253614; PMCID: PMC4271027.
- Nagy P, Friedländer E, Tanner M, Kapanen AI, Carraway KL, Isola J, Jovin TM. Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line. *Cancer Res.* 2005 Jan 15;65(2):473–82. PMID: 15695389.
- Ghatak S, Misra S, Toole BP. Hyaluronan oligosaccharides inhibit anchorage-independent growth of tumor cells by suppressing the phosphoinositide 3-kinase/Akt cell survival pathway. *J Biol Chem.* 2002 Oct 11;277(41):38013–20. doi: 10.1074/jbc.M202404200. Epub 2002 Jul 26. PMID: 12145277.
- Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, Pollak M. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst.* 2001 Dec 19;93(24):1852–7. doi: 10.1093/jnci/93.24.1852. PMID: 11752009.
- Browne BC, Crown J, Venkatesan N, Duffy MJ, Clynes M, Slamon D, O'Donovan N. Inhibition of IGF1R activity enhances response to trastuzumab in HER-2-positive breast cancer cells. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):68–73. doi: 10.1093/annonc/mdq349. Epub 2010 Jul 20. PMID: 20647220.
- Harris LN, You F, Schnitt SJ, Witkiewicz A, Lu X, Sgroi D, Ryan PD, Come SE, Burstein HJ, Lesnikoski BA, Kamma M, Friedman PN, Gelman R, Iglehart JD, Winer EP. Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 Feb 15;13(4):1198–207. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1304. PMID: 17317830.
- Shattuck DL, Miller JK, Carraway KL 3rd, Sweeney C. Met receptor contributes to trastuzumab resistance of Her2-overexpressing breast cancer cells. *Cancer Res.* 2008 Mar 1;68(5):1471–7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5962. PMID: 18316611.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Aug;1856(1):73–85. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.002. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071880.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Erratum in: *Lancet.* 2019 Mar 9;393(10175):986. PMID: 24529560.
- Cameron D., Casey M., Press M.F., et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):533–43. Doi: 10.1007/s10549-007-9885-0.
- Haddadi, N., Lin, Y., Travis, G. et al. PTEN/PTENP1: 'Regulating the regulator of RTK-dependent PI3K/Akt signalling', new targets for cancer therapy. *Mol Cancer* 17, 37 (2018).
- Liu Y, Hu X, Han C, Wang L, Zhang X, He X, Lu X. Targeting tumor suppressor genes for cancer therapy. *Bioessays.* 2015 Dec;37(12):1277–86. doi: 10.1002/bies.201500093. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26445307; PMCID: PMC8638220.
- Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, Vidal M, González-Farré B, Sanfeliu E, Schettini F, Conte B, Brasó-Maristany F, Rodríguez A, Martínez D, Galván P, Rodríguez AB, Martínez A, Muñoz M, Prat A. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020 May 13;22(1):45. doi: 10.1186/s13058-020-01284-9. PMID: 32404150; PMCID: PMC7222307.

17. Pondé N, Brandão M, El-Hachem G, Werbrouck E, Piccart M. Treatment of advanced HER2-positive breast cancer: 2018 and beyond. *Cancer Treat Rev.* 2018 Jun;67:10–20. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.04.016. Epub 2018 May 2. PMID: 29751334.
18. Filipenko ML, et al. Association between the Prevalence of Somatic Mutations in PIK3CA Gene in Tumors and Clinical and Morphological Characteristics of Breast Cancer Patients. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Vol.163, no.2, P.250–254.
19. Lazar GA, Dang W, Karki S, Vafa O, Peng JS, Hyun L, Chan C, Chung HS, Eivazi A, Yoder SC, Vielmetter J, Carmichael DF, Hayes RJ, Dahiyat BI. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Mar 14;103(11):4005–10. doi: 10.1073/pnas.0508123103. Epub 2006 Mar 6. PMID: 16537476; PMCID: PMC1389705.
20. Kwak EL, Sordella R, Bell DW, Godin-Heymann N, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Driscoll DR, Fidias P, Lynch TJ, Rabindran SK, McGinnis JP, Wissner A, Sharma SV, Isselbacher KJ, Settleman J, Haber DA. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 May 24;102(21):7665–70. doi: 10.1073/pnas.0502860102. Epub 2005 May 16. PMID: 15897464; PMCID: PMC1129023.

© Кривохижин Игорь Викторович (KrivokhizhinIV@surgutokb.ru); Парсаданян Арагат Микичович (doctor_pars@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»