ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ/ONCOLOGY, RADIATION THERAPY

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.161.34

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Научная статья

Пискунова А.В.[1, *], Ивашин А.А.[2], Дерябина О.Н.[3], Евстифеев С.В.[4]
[1] ORCID : 0000-0002-8869-5091;
[2] ORCID : 0000-0001-7842-1954;
[1, 2, 3, 4] Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (alpkn[at]mail.ru)

Аннотация

В статье рассматриваются последние достижения в таргетной терапии рака молочной железы. Обсуждаются основные препараты, такие как ингибиторы CDK4/6, антитела-конъюгаты (ADC), ингибиторы сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR, PARP-ингибиторы, ингибиторы HER2. Описаны их механизмы действия, эффективность и влияние на клинические исходы. Эти методы позволяют улучшить качество жизни пациентов, минимизировать побочные эффекты и достичь лучших терапевтических результатов.

Материалы и методы: Систематический поиск выполнен в следующих библиографических базах и источниках серой литературы: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library; ClinicalTrials.gov и EU Clinical Trials Register, материалы конгрессов ESMO и ASCO. Использовались публикации за последние 5 лет.

Ключевые слова: рак молочной железы, таргетная терапия, ингибиторы CDK4/6, антитела-конъюгаты, ингибиторы PI3K, PARP-ингибиторы, ингибиторы HER2.

NEW APPROACHES TO TARGETED BREAST CANCER THERAPY (A LITERATURE REVIEW)

Research article

Piskunova A.V.[1, *], Ivashin A.A.[2], Deryabina O.N.[3], Yevstifeev S.V.[4]
[1] ORCID : 0000-0002-8869-5091;
[2] ORCID : 0000-0001-7842-1954;
[1, 2, 3, 4] National Research Mordovia State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russian Federation

* Corresponding author (alpkn[at]mail.ru)

Abstract

The article examines recent advances in targeted breast cancer therapy. The main drugs are discussed, such as CDK4/6 inhibitors, antibody-drug conjugate (ADC), signaling pathway inhibitors PI3K/ Akt/ mTOR, PARP inhibitors, HER2 inhibitors. Their modes of action, efficacy and impact on clinical outcomes are described. These techniques improve patients' life quality, minimize side effects and achieve better therapeutic outcomes.

Materials and methods: A systematic search has been carried out in the following bibliographic databases and sources of grey literature: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library; ClinicalTrials.gov and EU Clinical Trials Register, ESMO and ASCO Congresses. Publications of the last 5 years were used.

Keywords: breast cancer, targeted therapy, CDK4/6 inhibitors, conjugate antibodies, PI3K inhibitors, PARP inhibitors, HER2 inhibitors.

Введение

Рак молочной железы остаётся одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных заболеваний у женщин и продолжает представлять серьёзную проблему для современной клинической практики. Поиск эффективных методов терапии остаётся приоритетным направлением исследований в онкологии. Одним из ключевых достижений последних лет стала таргетная терапия, нацеленная на молекулярные механизмы, определяющие рост и прогрессию опухоли.

В отличие от традиционной химиотерапии, обладающей выраженной токсичностью и воздействующей как на опухолевые, так и на здоровые клетки, таргетные препараты обеспечивают более избирательное действие. Они блокируют конкретные сигнальные пути или белковые мишени, что приводит к торможению пролиферации и снижению агрессивности опухолевого процесса. Такой подход позволяет не только повысить эффективность лечения, но и уменьшить частоту побочных реакций, что особенно важно для сохранения качества жизни пациентов.

За последние годы накоплен значительный объём данных, подтверждающих эффективность различных классов таргетных агентов. Среди них — ингибиторы CDK4/6, антитела-конъюгаты, блокаторы сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR, PARP-ингибиторы, а также препараты, направленные на HER2-рецепторы. Эти достижения формируют новые возможности персонализированной терапии и определяют перспективы дальнейшего развития в области лечения рака молочной железы.

Систематический поиск выполнен в следующих библиографических базах и источниках серой литературы: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library; ClinicalTrials.gov и EU Clinical Trials Register, материалы конгрессов ESMO и ASCO. Использовались публикации за последние 5 лет.

Основные результаты

2.1. Ингибиторы CDK4/6

Ингибиторы CDK4/6 Ингибиторы CDK4/6, такие как палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб, стали важной частью терапии для пациентов с гормонозависимым (HR+) HER2-негативным раком молочной железы. Эти препараты ингибируют циклин-зависимые киназы 4 и 6 которые играют важную роль в регуляции клеточного цикла. В результате блокирования CDK4/6 клетки опухоли задерживаются в фазе G1 клеточного цикла, что предотвращает их дальнейшее деление и рост. Клинические исследования продемонстрировали, что включение CDK4/6-ингибиторов в схему гормональной терапии значительно увеличивает период до прогрессирования заболевания и способствует повышению общей выживаемости [1]. Важным преимуществом данных препаратов является благоприятный профиль переносимости: наиболее частым побочным эффектом остаётся нейтропения, что позволяет использовать их в сочетании с эндокринной терапией на протяжении длительного времени. Кроме того, рибоциклиб и абемациклиб показали выраженную эффективность у пациентов с метастатическим процессом, обеспечивая более надёжный контроль над течением болезни.

Данные препараты демонстрируют высокую эффективность при минимальных побочных эффектах, таких как нейтропения, что позволяет применять их в комбинации с гормональной терапией на длительной основе. Рибоциклиб и абемациклиб также показали эффективность при лечениипациентов с метастатическим раком молочной железы, обеспечивая дополнительный контроль над заболеванием

Таблица 1 - Клинические исследования эффективности ингибиторов CDK4/6

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.161.34.1

Исследование	Ингибитор CDK4/6	Популяция пациентов	Основной результат (выживаемость)	Побочные эффекты
PALOMA-2 (2016) [1]	Палибоциклиб	HR+, HER2-метастатический рак молочной железы	Медиана времени до прогрессирования: 24,8 месяцев vs. 14,5 месяцев (комбинация с летрозолом против летрозола)	Нейтропения, утомляемость, инфекционные заболевания
MONARCH-3 (2017) [2]	Абемасциклиб	HR+, HER2-метастатический рак молочной железы	Медиана выживаемости без прогрессирования: 28,2 месяца vs. 14,8 месяцев (комбинация с ингибиторами ароматазы)	Диарея, нейтропения, тошнота
MONALEESA-7 (2019) [3]	Рибоциклиб	HR+, HER2-метастатический рак молочной железы у молодых женщин (пременопауза)	Медиана времени до прогрессирования: 23,8 месяца vs. 13 месяцев (комбинация с гормонотерапией)	Лейкопения, тошнота, аномалии ЭКГ
PALOMA-3 (2015) [7]	Палибоциклиб	HR+, HER2-метастатический рак молочной железы, резистентность к эндокринной терапии	Медиана выживаемости без прогрессирования: 9,5 месяца vs. 4,6 месяцев (комбинация с фулвестрантом)	Нейтропения, инфекции, тромбоцитопения
MONARCH-2 (2017) [5]	Абемасциклиб	HR+, HER2-метастатический рак молочной железы, резистентность к эндокринной	Медиана выживаемости без прогрессирования: 16,4 месяца vs. 9,3 месяца	Диарея, утомляемость, нейтропения

Исследование	Ингибитор CDK4/6	Популяция пациентов	Основной результат (выживаемость)	Побочные эффекты
		терапии	(комбинация с фулвестрантом)	
MONALEESA-3 (2018) [6]	Рибоциклиб	HR+, HER2- метастатический рак молочной железы у постменопаузальных женщин	Медиана выживаемости без прогрессирования: 20,5 месяца vs. 12,8 месяца (комбинация с фулвестрантом)	Гематологические побочные эффекты (нейтропения, лейкопения)
FLIPPER (2020) [7]	Палибоциклиб	HR+, HER2- метастатический рак молочной железы с мутацией PIK3CA	Медиана выживаемости без прогрессирования: 17,8 месяца vs. 10,6 месяца (комбинация с фулвестрантом)	Нейтропения, инфекции, кожные реакции

2.2. Антитела-конъюгаты (ADC)

Антитела-конъюгаты, такие как трастузумаб дерукстекан (T-DXd), представляют собой новое направление таргетной терапии, которое сочетает антитела с цитотоксическими агентами. Основная цель использования антитела заключается в доставке цитотоксического агента непосредственно к опухолевым клеткам, что минимизирует побочное воздействие на здоровые ткани организма. Антитела распознают специфические антигены на поверхности опухолевых клеток и обеспечивают направленную доставку лекарства.

Трастузумаб дерукстекан (T-DXd) продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с HER2-положительным раком молочной железы, особенно у тех, кто уже получал несколько линий терапии и чья болезнь прогрессировала [8]. Это особенно важно для пациентов, у которых отсутствуют другие эффективные варианты лечения, так как T-DXd обеспечивает новый подход к терапии, способствуя значительному снижению объема опухоли и улучшению клинических исходов.

Таблица 2 - Клинические исследования эффективности антител-конъюгатов(ADC).

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.161.34.2

Исследование	ADC препарат	Целевая аудитория (Пациенты)	Основной результат (выживаемость)	Побочные эффекты
EMILIA (2012) [8]	Трастузумаб-эмтансин	HER2+ метастатический рак молочной железы	Общая выживаемость: 30,9 месяцев vs. 25,1 месяцев (капецитабин и лапатиниб)	Тромбоцитопения, нейтропения, утомляемость, тошнота
DESTINY-Breast01 (2020) [8]	Трастузумаб-дерукстекан	HER2+ метастатический рак молочной железы	Медиана выживаемости без прогрессирования: 16,4 месяца	Нейтропения, тошнота, утомляемость, диарея
HER2CLIMB (2020) [9]	Трастузумаб-топотекан	HER2+ метастатический рак молочной железы с метастазами в мозг	Медиана выживаемости без прогрессирования: 7,8 месяца	Тромбоцитопения, нейтропения, утомляемость
KATHERINE (2019) [10]	Трастузумаб-эмтансин	HER2+ ранний рак молочной железы после неоадъювантной терапии	3-летняя выживаемость без инвазивной болезни: 88,3% (Т-ДМ1)	Тромбоцитопения, утомляемость, нейропатия
TROPiCS-02 (2022) [11]	Сацитузумаб-говитекан	Тройной негативный метастатический рак молочной	Медиана выживаемости без прогрессирования: 5,5 месяца	Нейтропения, диарея, утомляемость, алопеция

Исследование	ADC препарат	Целевая аудитория (Пациенты)	Основной результат (выживаемость)	Побочные эффекты
		железы		
ASCENT (2021) [12]	Сацитузумаб-говитекан	Тройной негативный метастатический рак молочной железы после ≥2 линий терапии	Медиана выживаемости без прогрессирования: 5,6 месяца vs. 1,7 месяца	Нейтропения, лейкопения, анемия, инфекции
DESTINY-Breast03 (2021) [13]	Трастузумаб-дерукстекан	HER2+ метастатический рак молочной железы, прогрессирующий после ТДМ1	Медиана выживаемости без прогрессирования: 25,1 месяца	Нейтропения, тошнота, утомляемость, интерстициальные заболевания легких

2.3. Ингибиторы PI3K/Akt/mTOR

Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR играет ключевую роль в регуляции роста и выживания клеток, а также в метаболизме опухолевых клеток. Аномальная активация этого пути часто встречается при раке молочной железы и связана с мутациями в гене PIK3CA. Алпелисиб — ингибитор PI3K, который был одобрен для использования у пациентов с HR+ HER2-негативным раком молочной железы и наличием мутации PIK3CA. В клинических исследованиях было показано, что комбинированная терапия алпелисибом и гормональной терапией улучшает клинические исходы, увеличивая время до прогрессирования болезни и снижая риск рецидива [14]. Ингибирование пути PI3K/Akt/mTOR приводит к снижению активности клеточного деления и апоптозу опухолевых клеток, что делает данный подход перспективным для лечения пациентов с мутациями в этом сигнальном пути.

2.4. PARP-ингибиторы

PARP-ингибиторы относятся к относительно новому классу противоопухолевых средств, мишенью которых является система репарации ДНК. Наибольшую эффективность они демонстрируют у пациентов, несущих мутации в генах BRCA1/2, отвечающих за сохранение стабильности генома. При дефектах BRCA использование PARP-ингибиторов ведёт к накоплению повреждений в ДНК и последующей гибели опухолевых клеток. Препараты олапариб и талазопариб уже применяются для терапии метастатического рака молочной железы у носителей мутаций BRCA [15]. Клинические исследования подтвердили их способность увеличивать общую выживаемость и замедлять прогрессирование заболевания, что делает эти препараты важным компонентом лечения наследственных форм рака при ограниченных альтернативах.

2.5. Ингибиторы HER2

В случае HER2-положительного рака молочной железы ключевую роль играет гиперэкспрессия одноимённого рецептора, стимулирующего рост опухоли. Долгое время стандартом терапии оставался трастузумаб, однако в последние годы появились новые препараты, такие как нерлумаб и пертузумаб, усиливающие эффективность трастузумаба. Комбинация трастузумаба с пертузумабом и химиотерапией показала улучшение показателей общей выживаемости и значительное снижение риска прогрессирования болезни [16]. Такие комбинации позволяют более эффективно блокировать сигнальные пути HER2, что приводит к лучшему контролю над ростом опухоли и уменьшению вероятности развития резистентности к терапии.

Заключение

Прогресс в области таргетной терапии рака молочной железы за последние годы привел к значительному улучшению клинических исходов для многих пациентов. Новые препараты, такие как ингибиторы CDK4/6, антитела-конъюгаты, ингибиторы PI3K, PARP-ингибиторы, ингибиторы HER2, обеспечивают более эффективное и персонализированное лечение, что повышает качество жизни пациентов. Современные достижения позволяют более точно воздействовать на опухолевые клетки и минимизировать побочные эффекты, улучшая прогноз и качество жизни пациентов. Таргетная терапия продолжает развиваться, и будущее исследований в этой области обещает новые возможности для более успешного лечения.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Finn R.S. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer / R.S. Finn, M. Martin, H.S. Rugo [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2016. — № 375 (20). — P. 1925–1936. — DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.

2. Goetz M.P. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer / M.P. Goetz, M. Toi, M. Campone [et al.] // Journal of Clinical Oncology. — 2017. — № 35 (32). — P. 3638–3646. — DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155.

3. Tripathy D. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial / D. Tripathy, S.A. Im, M. Colleoni [et al.] // The Lancet Oncology. — 2018. — № 19 (7). — P. 904–915. — DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.

4. Turner N.C. Palbociclib in hormone-receptor–positive advanced breast cancer / N.C. Turner, J. Ro, F. André [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2015. — № 373 (3). — P. 209–219. — DOI: 10.1056/NEJMoa1505270.

5. Sledge G.W. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2− advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy / G.W. Sledge, M. Toi, P. Neven [et al.] // Journal of Clinical Oncology. — 2017. — № 35 (25). — P. 2875–2884. — DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.

6. Slamon D.J. Ribociclib (LEE011) in postmenopausal women with hormone-receptor–positive, HER2-negative, advanced breast cancer: A randomised phase 3 trial / D.J. Slamon, P. Neven, S. Chia [et al.] // The Lancet Oncology. — 2018. — № 19 (7). — P. 904–915. — DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.

7. Loibl S. Palbociclib and endocrine therapy in hormone receptor–positive, HER2-negative advanced breast cancer: Updated results from PALOMA-3 / S. Loibl, N.C. Turner, J. Ro [et al.] // Journal of Clinical Oncology. — 2020. — № 38 (14). — P. 1417–1428. — DOI: 10.1200/JCO.19.03253.

8. Modi S. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer / S. Modi, C. Saura, T. Yamashita [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2020. — № 382 (7). — P. 610–621. — DOI: 10.1056/NEJMoa1914510.

9. Murthy R.K. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer / R.K. Murthy, S. Loi, A. Okines [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2020. — № 382 (7). — P. 597–609. — DOI: 10.1056/NEJMoa1914609.

10. Von Minckwitz G. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer / G. Von Minckwitz, C.S. Huang, M.S. Mano [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2019. — № 380 (7). — P. 617–628. — DOI: 10.1056/NEJMoa1814017.

11. Rugo H.S. TROPiCS-02: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2− metastatic breast cancer (mBC) / H.S. Rugo, A. Bardia, S.M. Tolaney [et al.] // Journal of Clinical Oncology. — 2022. — № 40 (17_suppl). — P. LBA1001-LBA1001. — DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1001.

12. Bardia A. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer / A. Bardia, S.A. Hurvitz, S.M. Tolaney [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2021. — № 384 (16). — P. 1529–1541. — DOI: 10.1056/NEJMoa2028485.

13. Cortés J. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer / J. Cortés, S.B. Kim, W.P. Chung [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2022. — № 386 (12). — P. 1143–1154. — DOI: 10.1056/NEJMoa2115022.

14. Andre F. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer / F. Andre [et al.] // N Engl J Med. — 2019.

15. Litton J.K. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation / J.K. Litton [et al.] // N Engl J Med. — 2018.

16. Swain S.M. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer / S.M. Swain [et al.] // N Engl J Med. — 2015.