

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.С. Белохвостова, И.А. Смирнова, А.А. Енилеева

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития, г. Обнинск
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: anna.belokhvastova@gmail.com*

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире. Особое место занимают опухоли с избыточной экспрессией HER2-фактора, который определяется у 25–30 % больных. Интерес к таким пациентам обусловлен агрессивным течением болезни, ранним метастазированием, резистентностью к химио- и гормонотерапии. Основным таргетным препаратом, зарегистрированным в РФ для лечения HER2-позитивного РМЖ, является Трастузумаб (герцептин®). В представленном обзоре содержатся данные исследований по применению препарата герцептин в различных схемах химиотерапии. Продолжается изучение комбинирования Трастузумаба с цитостатиками, другими таргетными препаратами при различных стадиях опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2, Трастузумаб (герцептин®).

TARGET THERAPY IN TREATMENT OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER

A.S. Belokhvastova, I.A. Smirnova, A.A. Enileeva

*Medical Radiological Research Center of the Russian Ministry of Health and Social Development
4, Koroleva str., Obninsk, Kaluga reg., 249036-Russia,
e-mail: anna.belokhvastova@gmail.com*

The breast cancer (BC) wins first place in structure of oncological incidence of the female population around the world. The special place is occupied by tumors with a superfluous expression of HER2 of a factor which is defined at 25–30 % of patients. Interest to such patients is defined by an aggressive course of disease, an early metastasis, resistance to chemo-and hormonotherapy. The main targeted drugs registered in the Russian Federation for treatment of HER2-positive BC is Trastuzumab (herceptin®). The presented review contains data of researches on application of a preparation of herceptin in various schemes of chemotherapy. Studying of a combination of trastuzumab with cytostatics, other targeted drugs proceeds at various stages of tumoral process.

Key words: breast cancer, HER2, Trastuzumab (herceptin®).

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее изученных онкологических заболеваний. Несмотря на успехи в его лечении, проблемы резистентности РМЖ к методам терапии остаются нерешенными. Известно, что лучевая терапия, а также химио- и гормонотерапия могут инициировать или усиливать экспрессию белков и связанных с ними механизмы, защищающие злокачественную клетку от гибели [5]. Одним из таких белков является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). В норме он регулирует межклеточное и клеточно-стромальное взаимодействие через трансдуктальную систему, контролирует клеточную выживаемость и пролиферацию, ангиогенез, адгезию [3]. Главный интерес вызывает EGFR тип 2 (HER2). Опухоли молочной железы с явлениями гиперэкспрессии HER2 фактора отличаются агрессивным течением, ранним ме-

тастазированием, в том числе и в головной мозг, резистентностью к химио- и гормонотерапии [2]. Первым таргетным препаратом, эффективно используемым для лечения HER2-позитивного РМЖ, стал Трастузумаб (герцептин). Герцептин – гуманизированное моноклональное антитело, которое высокоизбирательно связывается с внеклеточным доменом рецептора HER2.

В настоящее время в России разрешено применение герцептина при метастатическом раке молочной железы (МРМЖ) с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде монотерапии после одной или более схем химиотерапии, в комбинации с паклитакселом или доцетакселом. Комбинация герцептина и ингибиторов ароматазы одобрена для лечения больных МРМЖ с положительным статусом HER2 и гормональных рецепторов в постменопаузе. При ранних стадиях заболевания

Трастузумаб может применяться после стандартной (адьювантной) химиотерапии.

Проведено большое количество исследований по оценке эффективности герцептина при МРМЖ в монорежиме, в комбинации с химио- и гормонотерапией. N0649g – одно из первых исследований по изучению монотерапии Трастузумабом, в которое были включены 222 пациентки. Независимой экспертной комиссией зарегистрировано 8 (4 %) случаев полной и 26 (12 %) случаев частичной ремиссии. Медиана времени до прогрессирования составила 3,1 мес, до развития резистентности – 2,4 мес, медиана выживаемости – 13 мес. В случаях положительного ответа на герцептин медиана времени до развития резистентности среди 34 пациенток составила 11 мес [7].

В ходе рандомизированного многоцентрового исследования N0648g выделено 469 больных, которым назначалась либо изолированная химиотерапия, либо в сочетании с Трастузумабом. Схема химиотерапии зависела от наличия или отсутствия предшествующей адьювантной терапии антрациклинами. При добавлении Трастузумаба к химиотерапии наблюдалось увеличение времени до прогрессирования – 7,4 против 4,6 мес ($p < 0,001$), времени до развития резистентности – 6,9 против 4,5 мес ($p < 0,001$), медианы выживаемости – 25,1 против 20,3 мес ($p = 0,046$) [24].

Эффективность и безопасность комбинации Трастузумаба и таксанов подтверждены в исследованиях III фазы (M77001). В сравнительном исследовании изучена эффективность комбинации Трастузумаба + доцетаксел и монотерапии доцетакселем в качестве первой линии лечения. При использовании комбинации герцептин + доцетаксел наблюдалось улучшение следующих показателей (по сравнению с монотерапией доцетакселем): медиана времени до прогрессирования – 10,6 против 5,7 мес ($p = 0,0001$), медиана выживаемости – 30,5 против 22,1 мес ($p = 0,0062$). Медиана выживаемости в группе Трастузумаб + доцетаксел составила 30,5 мес, в группе доцетаксела с последующим назначением Трастузумаба после прогрессирования – 24,5 мес (48 % пациенток перешли на терапию герцептином), в группе монотерапии доцетакселем – 19,1 мес [24].

Доказано увеличение кардиотоксичности при совместном применении Трастузумаба с антрациклинами, в связи с чем данная комбинация не

разрешена FDA. Однако частота ответа достаточно высока, поэтому проведена серия исследований по изучению эффективности и безопасности данной комбинации препаратов. В аспекте безопасности для сердечной деятельности липосомальный доксорубин обладает неоспоримым преимуществом по сравнению с обычным доксорубином, что позволяет использовать его в комбинации с герцептином [27]. Высокоэффективным оказался режим комбинации винорелбина и герцептина в I линии терапии МРМЖ. Частота объективного ответа составила 78 % (82 % – у HER3+, 58 % – у HER2+) [14].

Кроме того, была изучена эффективность комбинации герцептина и кселоды. Время до прогрессирования составило 8,2 мес, в сравнении с применением кселоды в монорежиме – 5,6 мес, общая выживаемость – 25,5 и 20,4 мес, эффективность – 48,1 % и 27 % соответственно [19]. Международная группа по исследованию РМЖ (BCIRG) изучила эффективность комбинации доцетаксел + Трастузумаб с цисплатином или карбоплатином у больных с РМЖ HER2+. Больные получали в среднем по 6 курсов лечения, включающего доцетаксел и цисплатин или карбоплатин в стандартном режиме. Частота объективного ответа составила 79 % и 56 %, медиана времени до прогрессирования – 9,9 и 12,7 мес соответственно [20].

Эффективность Трастузумаба при одновременном назначении с анастрозолом по сравнению с монотерапией анастрозолом (в качестве терапии I линии или гормональной терапии II линии) оценивали у больных с МРМЖ в рандомизированном открытом мультицентровом исследовании III фазы TAnDEM. Медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше среди больных, получавших Трастузумаб + анастрозол, по сравнению с теми, кто получал монотерапию анастрозолом – 4,8 мес по сравнению с 2,4 мес ($p = 0,0016$). У больных ($n = 103$), получавших Трастузумаб + анастрозол, отмечалось значительное увеличение медианы общей выживаемости (на 11,3 мес) по сравнению с теми, кто получал только анастрозол [15]. Таким образом, полученные результаты позволили продолжить изучение использования герцептина в других режимах.

Следующим этапом в изучении таргетной терапии стало применение Трастузумаба в адьювантном режиме. Следует отметить 4 исследования:

NSABPB-31, BCIRG 006, NCCTG 9831, HERA Trial [10, 22, 23, 26]. Последнее является самым крупным, в него было включено 5102 больных. Это женщины с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ после оперативного лечения в комбинации с лучевой терапией или без нее и проведения не менее 4 курсов неoadъювантной или адъювантной химиотерапии. Целью исследования была оценка преимуществ использования герцептина в качестве адъювантной терапии больных ранними стадиями РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Комбинированный промежуточный анализ исследований NSABR B-31 и NCCTD № 9831 основан на 619 событиях (3969 пациенток) [23]. В исследовании В-31 сравнивалась эффективность и безопасность режима АС, 4 курса, с последующим назначением паклитаксела каждые 3 нед, 4 курса (1-я группа), против аналогичного режима химиотерапии в комбинации с герцептином (еженедельный режим в течение года) (2-я группа). В исследовании NCCTD 9831 сравнивались три режима: группа А – комбинация АС, 4 курса, с последующим назначением паклитаксела еженедельно, 12 нед; группа В – аналогичный режим химиотерапии с последующим назначением герцептина в еженедельном режиме в течение года; группа С – аналогичный режим химиотерапии, однако герцептин назначался одновременно с паклитакселом (в еженедельном режиме 1 год). При комбинированном анализе 1-я группа и группа А входили в контрольную группу, 2-я группа и группа С – в группу терапии герцептином [21]. В международном многоцентровом рандомизированном исследовании BCIRG 006 (n=3222) контрольная группа получала адъювантную химиотерапию в режиме АС, 4 курса, с последующим назначением доцетаксела, 4 курса (АС-Д); 2 группы – терапию с герцептином – АС, 4 курса, с последующим назначением доцетаксела и герцептина в течение года (АС-ДГ) или доцетаксел + карбоплатин + герцептин (ДКГ) в течение года у больных с N+ или N– высокого риска [1, 4]. Проведенные ис-

следования показали, что применение Герцептина в адъювантном режиме позволяет достоверно увеличить общую и безрецидивную выживаемость (таблица).

Нерешенными остаются вопросы оптимизации схем химиотерапии в комбинации с герцептином, назначение его параллельно либо последовательно с цитостатическими препаратами, длительность адъювантного применения Трастузумаба, проблемы резистентности. Таким образом, полученные результаты позволили продолжить исследования по изучению использования Герцептина в лечении ранних форм РМЖ.

Актуальным остается вопрос неoadъювантного применения Герцептина в лечении раннего РМЖ. В 2007 г. на ASCO доложены предварительные результаты международного рандомизированного исследования NOAH (NeOAdjuvantHerceptin). В исследование включены 228 больных местнораспространенным РМЖ с гиперэкспрессией HER2 (ИГХ – 3+ или FISH+), подтвержденной в центральной лаборатории. Больные с гиперэкспрессией HER2 получали 3 курса химиотерапии АТ (доксорубицин + паклитаксел) + 4 курса монотерапии паклитакселом + 3 курса CMF с (n=115) или без (n=113) герцептина, каждые 3 нед в течение года) до операции. Кроме того, в исследовании была контрольная группа больных (n=99) с местнораспространенным HER2-отрицательным РМЖ (с аналогичной химиотерапией). Добавление Герцептина к химиотерапии при местнораспространенном РМЖ с гиперэкспрессией HER2 позволило значительно увеличить не только общую эффективность – 81 % против 73 %, но и частоту полной морфологической ремиссии – 43 % против 23 % (p=0,002). У больных с HER2-отрицательным РМЖ общая эффективность составила 66 %, частота полной морфологической ремиссии – 17 % [10–12].

Проведено исследование по изучению тройной комбинации с включением доцетаксела, карбоплатина и герцептина в стандартных дозах каждые 3

Таблица

Результаты адъювантного применения Трастузумаба

Показатели	HERA Trial	NSABDB-31 NCCTD 9831	BCIRG 006
Относительное сокращение риска рецидива	46 %	52 %	51 %
Относительное сокращение риска отдаленных метастазов	51 %	53 %	51 %
Уменьшение риска смерти	24 %	33 %	-

нед при местнораспространенном РМЖ с гиперэкспрессией HER2 у 40 больных. Все больные получали 6 курсов химиотерапии. Частота полной морфологической ремиссии в первичной опухоли и аксиллярных лимфоузлах составила 41 % [9]. В исследование W. Lybaert et al. [18] включена 71 больная местнораспространенным РМЖ с гиперэкспрессией HER2. В режим лечения входило проведение 6 курсов химиотерапии: капецитабин + доцетаксел ± герцептин каждые 3 нед (46 больных получали лечение без герцептина, 25 – с герцептином). Клиническая эффективность в группе терапии без герцептина составила 91 %, в группе с герцептином – 100 %. Частота полной морфологической ремиссии в группе без герцептина – 9 %, в группе с герцептином – 45 %.

Активно изучается необходимость интенсификации режимов неoadъювантной химиотерапии в комбинации с герцептином при местнораспространенном РМЖ с гиперэкспрессией HER2. В клинике MD Anderson проведено небольшое рандомизированное исследование, в котором больные получали паклитаксел 4 цикла, затем 4 цикла FECs/без трастузумаба в еженедельном режиме. Первый промежуточный анализ выполнен после набора 42 больных, частота полной морфологической ремиссии в группе терапии с герцептином составила 65 % против 23 % в контрольной группе. С учетом впечатляющих результатов, полученных в группе с герцептином, набор пациентов в контрольную группу был закрыт из этических соображений. В дальнейшем были включены еще 22 больные, получавшие химиотерапию в комбинации с герцептином. Общая частота полного морфологического регресса опухоли у больных, получавших химиотерапию в комбинации с герцептином, составила 60 % [6]. В другом исследовании изучалась комбинация доцетаксела и винорелбина каждые 2 нед с профилактикой Г-КСФ и антибиотиками + герцептин в еженедельном режиме. В исследование была включена 31 больная РМЖ II–III стадий с гиперэкспрессией HER2, которые получали 6 циклов химиотерапии, затем выполнялась операция, в качестве адъювантной химиотерапии применялся режим AC 4 курса. Лучевая терапия назначалась после завершения адъювантной химиотерапии по клиническим показаниям. Общая клиническая эффективность составила 94 %, полный морфологический регресс опухоли – 39 %. При медиане

наблюдения 25 мес безрецидивная и общая выживаемость составила 83,9 % и 96,8 % соответственно [16]. Также проведено исследование по изучению эффективности комбинации Трастузумаба (еженедельно) с винорельбином при РМЖ II–III стадий с гиперэкспрессией HER2. Лечение получали 39 больных в течение 12 нед. Частота объективного клинического эффекта составила 88 %, полная морфологическая ремиссия – 19 % [13].

В настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективным направлением в онкологии, так как с ее помощью удается реализовать воздействие на определяющие механизмы развития опухолевого процесса с минимизацией повреждений здоровых тканей. В мире разработан ряд новых таргетных препаратов для лечения РМЖ, среди них лапатиниб, пертузумаб, T-DM1, нератиниб, афатиниб. В настоящее время продолжается одно из крупных исследований Cleopatra по мультитаргетной терапии герцептина в сочетании с пертузумабом [25]. Промежуточный анализ показал высокую эффективность данной схемы в лечении РМЖ в первой линии химиотерапии. Продолжаются исследования по изучению T-DM1 в сочетании с пертузумабом, лапатиниб + капецитабин в исследовании EMILIA [8, 17]. Продолжаются исследования I и II фазы по изучению нератиниба и афатиниба в сочетании с химио-, гормоно- и таргетной терапией. С учетом тяжести патологии РМЖ эти исследования имеют огромное значение, и их результатов ждут тысячи пациентов и врачей. В рамках исследований, проводимых в центре, разрабатываются оптимальные схемы полихимиотерапии в комбинации с Трастузумабом для лечения больных местнораспространенным РМЖ, исследуется рациональность длительного использования герцептина в адъювантном режиме, комбинации его с другими таргетными препаратами. Одним из основных направлений выбрана разработка высокоэффективных схем лечения местнораспространенных HER2-позитивных форм РМЖ с применением химиотерапии, Трастузумаба и нетрадиционных схем лучевой терапии. Надеемся, что полученные результаты позволят улучшить показатели безрецидивной, общей выживаемости, повысить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганьшина И.П. Применение Герцептина в неoadъювантном и адъювантном лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 // Онкология. ASCO. 2007. № 1. С. 13–17.

2. Завьялова М.В., Телегина Н.С., Вторушин С.В. и др. Особенности морфологического строения люминального А типа рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 1 (55). С. 38–41.
3. Иванов В.Г., Коларькова В.В., Кочетова И.А. и др. Биологически направленная (таргетная) терапия рака молочной железы // Российский медицинский журнал. 2007. № 25. Абстр. 1912.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Значение Герцептина в таргетной адьювантной терапии рака молочной железы // Фарматека. 2007. № 18. С. 8–11.
5. Чурилова Л.А., Лазарев А.Ф. Герцептин в комбинированных режимах химиотерапии рака молочной железы // Материалы X Российского онкологического конгресса. М., 2006.
6. Buzdar A.U., Valero V. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-FU, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen // Clin. Cancer Res. 2007. Vol. 13. P. 228–233.
7. Coleigh M.J., Vogel C.L., Tripathy D. Multinational Study of the Efficacy of Humanized Anti-Her2 Monoclonal Antibody in Women Who Have Her2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic diseases // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. P. 2659–2669.
8. Dieras V., Harbeck N., Albain K. et al. A phase Ib/II trial of trastuzumab-DM1 with pertuzumab for patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: interim efficacy and safety results // Ann. 33rd Breast Cancer Symposium. San Antonio, 2010.
9. Dirix L.Y., Prove A., Sweldens C. Phase II study of docetaxel, carboplatin and trastuzumab (THC) in patients with locally advanced breast cancer // ASCO, 2007. Abstr. 1062.
10. Gianni L., Dafni U., Gelber R.D. et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial // Lancet Oncol. 2011. Vol. 12 (3). P. 236–244.
11. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort // Lancet. 2010. Vol. 375 (9712). P. 349–350.
12. Gianni L., Semiglazov V., Manikhas G.M. et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis // ASCO, 2007. Abstr. 532.
13. Harris L.N., Burstein H.J. Preoperative trastuzumab and vinorelbine is a highly active, well-tolerated regimen for HER2+/FISH+ stage II/III breast cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003. Vol. 22. P. 22. Abstr. 86.
14. Jahanzeb M., Mortimer J.E., Yunus F. et al. Phase II Trial of Weekly Vinorelbine and Trastuzumab as First-Line Therapy in Patients with HER2+ Metastatic // Breast Cancer Oncol. 2002. Vol. 7. P. 410–417.
15. Kaufman B., Mackey J., Clemens M. et al. Trastuzumab plus anastrozole prolongs progression-free survival in postmenopausal women with HER2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 17 (Suppl. 9).
16. Limentani S.A., Brufsky A.M., Erban J.K. et al. Phase II study of neoadjuvant Docetaxel, Vinorelbine, and Trastuzumab followed by surgery and Adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (10). P. 1232–1238.
17. Lin N.U., Mayer I.A., Najita J.S. et al. TBCRC 003: Phase II trial of trastuzumab (T) and lapatinib (L) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC) // J. Clin. Oncol. Vol. 29. Abstr. 527.
18. Lybaert W., Wildiers H., Neven P. et al. Docetaxel (T) + capecitabine (X) with or without trastuzumab (H) neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer (BC): Phase II study // ASCO, 2007. Abstr. 11042.
19. Minckwitz G. Trastuzumab beyond progression in epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer a German breast group 26/ breast international group 03-05 study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. P. 1999–2006.
20. Nabholz J.M., Crown J., Yonemoto L. et al. Results of two open-label multicentre pilot phase II trials of Herceptin in combination with docetaxel and platinum salts as therapy for advanced breast cancer in women overexpressing with docetaxel and platinum salts as therapy for advanced breast cancer in women overexpressing HER-2 // Breast Cancer Res. Treat. 2000. Vol. 64. P. 83.
21. Perez E., Suman V., Davidson N. et al. Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 Intergroup adjuvant trastuzumab trial // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. Abstr. 556.
22. Piccart-Gebhart M., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 1659–1672.
23. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 1673–1684.
24. Rueckert S., Ruehl I., Kahlert S. et al. A monoclonal antibody as an effective therapeutic agent in breast cancer. P. Trastuzumab // Biological Ther. 2005. Vol. 5 (6). P. 853–866.
25. Tsang R.Y., Finn R.S. Beyond trastuzumab. P. novel therapeutic strategies in HER2-positive metastatic breast cancer // Br. J. Cancer. 2012. Vol. 106 (1). P. 6–13.
26. Untch M., Gelber R.D., Jackisch C. et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19 (6). P. 1090–1096.
27. Winkler N., O'Brien M., Rosso R. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx/Doxil) vs. doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer // ASCO, 2002. Vol. 21. P. 1.

Поступила 21.08.12