

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Чернопятова Ирина Александровна

аспирант

БУ ВО «Сургутский государственный университет»

врач-онколог

Сургутская окружная онкологическая клиника

г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ ЗНАЧИМОСТЬ

Аннотация: автор сообщает, что до открытия таргетных препаратов в лечении рака молочной железы практиковались химиотерапия и гормонотерапия, но данное лечение у некоторых процентов женщин на начальных стадиях не приводило к длительной ремиссии и общей выживаемости. Исследователь делает вывод: открытие таргетных препаратов сделало огромный шаг в медицине, позволило многим женщинам обрести надежду на длительную безрецидивную жизнь.

Ключевые слова: онкология, медицина, рак молочной железы, таргетная терапия, таргеты, препарат, иматиниб, химиотерапия.

Среди онкологических заболеваний у женщин *рак молочной железы* (РМЖ) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль и причина смерти. По данным ВОЗ, в мире наблюдается и проходит лечение более 11 млн женщин с диагнозом РМЖ. Каждый год регистрируется 1 млн 200 тысяч новых случаев заболевания [МАИР, 2007]. Ежегодно от РМЖ погибает более 500 тысяч женщин [WHO, 2007]. Основная причина смерти от РМЖ – прогрессирование заболевания с возникновением отдаленных метастазов. Поэтому системная цитотоксическая *терапия* является методом выбора в лечении РМЖ, которая не только улучшает результаты безрецидивной и общей выживаемости, но и позволяет значительно улучшить качество жизни.

До открытия Трастузумаба (таргетной терапии), цитотоксическая терапия РМЖ включала в себя: химиотерапию и гормонотерапию. В США 5-летняя выживаемость больных с локальным РМЖ (без поражения регионарных лимфоузлов) достигла в этой стране 98% (в 1950-х гг. – 80%). При региональном распространении РМЖ 5-летняя выживаемость составляет 81%, больные с отдаленными метастазами живут 5 лет в 26% случаев. Общая выживаемость 5 лет всей когорты пациентов с любой стадией – 88% (в 2002 г. – 81%), 10 лет – 80% [1].

В Западной Европе 5-летняя выживаемость составляет 74%, в Восточной Европе – 58, в Японии – 75, в развивающихся странах – 57% [2].

В России нет данных о популяционной выживаемости. Однако смертность от РМЖ за последние 8 лет увеличилась в России на 13%, в США уменьшилась на 23%, в Англии – на 20%. Соотношение умерших от РМЖ к заболевшим в России – 0,49, аналогичный показатель в США – 0,19 (в 2,5 раза ниже) [3; 4].

Конец 90 годов XX века в онкологии стал воистину временем открытия новых препаратов или по образному выражению [Chabner and Roberts, 2005] – «терапии», начало которой было положено с открытия и изучения иматиниба.

Her2 является привлекательной мишенью для таргетной терапии, по целому ряду причин. В настоящее время считается, что от 20 до 25% всех случаев РМЖ сопряжены с амплификацией гена HER2 или гиперэкспрессией HER2.

Гиперэкспрессия HER2 при РМЖ предсказывает худший исход и нарушает работу путей передачи сигнала, регулирующих процесс роста и выживания. Примером может служить одновременная стимуляция сигнального пути PI3K-Akt, ответственного за выживание клетки, и ядерного фактора кВ (NF-kB) – мощного медиатора воспаления, защищающего клетку от стимуляторов апоптоза (например, химиотерапии) [Makino K. et al., 2004]. Белок сурвивин, представитель семейства ингибиторов апоптоза, действие которого при злокачественных опухолях человека связано с резистентностью к химиотерапии, так же управляется HER2 [Xia, 2003]. Блокада активации HER2 в доклинических моделях РМЖ и

при раннем раке у женщин, подвергшихся анти-HER2-терапии, приводит к блокаде сигнальных путей, ответственных за выживание клетки, что вызывает ее апоптоз [Yakes F.M. et al., 2002].

Трастузумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно связывается с молекулой HER2/neu, подавляя при этом пролиферацию опухолевых клеток и вызывая их гибель за счет индукции антителозависимой клеточной цитотоксичности. Лабораторные и клинические исследования показали, что HER2 статус (гиперэкспрессия протеина/амплификация гена) является главным предиктором ответа на Трастузумаб. HER2-тестирование с помощью иммуногистохимического метода (immunohistochemical assay, ИHC) и/или флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) является ведущим фактором в оценке целесообразности лечения Трастузумабом.

При внутривенном введении в дозах 10, 50, 100, 250 и 500 мг параметры фармакинетики Трастузумаба имеют дозозависимый характер. С увеличением дозы удлиняется период полувыведения и снижается клиренс. Период полувыведения после введения нагрузочной (4 мг/кг) и поддерживающей (2 мг/кг еженедельно) доз составляет в среднем 5,8 дня (диапазон 1–32 дня).

Наиболее частый побочный эффект – острые инфузионные реакции (лихорадка, озноб, крапивница, слабость, бронхоспазм, одышка, гипотония), которые в общей сложности встречаются у 40–50% больных, обычно бывают легкой или умеренной степени и чаще развиваются при первой введении. Симптомы кардиотоксичности возникают у 5–7% больных, получающих Трастузумаб в монотерапии, однако частота повреждения миокарда существенно возрастает при одновременном использовании Трастузумаба с другими кардиотоксичными препаратами. Существуют два равноэффективных режима введения Трастузумаба. При еженедельном введении нагрузочная доза составляет 4 мг/кг и вводится внутривенно капельно в течение 90 мин. Поддерживающая доза составляет 2 мг/кг и вводится 1 раз в неделю. При введении 1 раза в 3 недели нагрузочная доза составляет 8 мг/кг, далее препарат вводится каждые 3 недели в

дозе 6 мг/кг внутривенно капельно, в виде 90-минутной инфузии. Если предшествующая доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной инфузии.

Если медиана выживаемости у больных HER2 + РМЖ, получавших только одну лучевую терапию, равнялась 3 месяцам, то комбинация лучевой терапии с таргетной терапией Трастузумабом достоверно увеличивает ее до 21 месяца ($p < 0,001$) [5].

В настоящее время Трастузумаб занял прочную позицию в лечении рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 и является единственным препаратом, который в сочетании с химиотерапией увеличивает время до прогрессирования по сравнению с группой больных, не получавших Трастузумаб.

Трастузумаб может быть применен, для лечения метастатического HER2 положительного РМЖ в комбинации с таксанами, винорельбином, цисплатиносодержащими режимами, капецитабином в качестве I линии лечения, а также в монотерапии во II–III линии.

В качестве 1 линии терапии Трастузумаб продемонстрировал высокую активность и хорошую переносимость у женщин с метастатическим HER2 (+) – РМЖ [Vogel C.L. et al., 2002]. Частота объективного ответа на лечение составила 26%, а средняя продолжительность жизни – 22,9 мес. В результате II фазы исследования монотерапии Трастузумабом после химиотерапии медиана выживаемости равнялась 13 мес., а показатель клинической эффективности – 56%. В результате III фазы клинического исследования Трастузумаба в качестве I линии терапии в сочетании с различными режимами химиотерапии по сравнению с одной химиотерапией было отмечено значительное улучшение выживаемости (25,1 мес против 20,3 мес.) и объективного ответа на лечение (50% против 50%) [Seamon, 2001]. Полученное в данном исследовании снижение риска прогрессирования заболевания на 62% привело к утверждению FDA (США) Трастузумаба в комбинации с паклитакселом в качестве I линии терапии метастатического РМЖ с гиперэкспрессией HER2. При добавлении Трастузумаба к паклитакселу

так же отмечалось значительное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (6,9 мес. против 3,0 мес. $p < 0,001$) и частоты объективного ответа на лечение (41% против 17%; $p < 0,001$).

В соответствии с находками доклинического этапа возврат опухоли к прежним размерам наблюдается вскоре после прекращения лечения Трастузумабом. Поэтому в клинической практике Трастузумаб используется и после прогрессирования заболевания. В недавнем проспективном клиническом исследовании Трастузумаба и капецитабина в качестве 2 линии терапии после предшествовавшего лечения Трастузумабом было отмечено значительное улучшение показателей объективного ответа на лечение и увеличение времени до прогрессирования в сравнении с одним капецитабином. Необходимо отметить, однако, что исследование было прекращено ранее запланированных сроков, поэтому статистическую значимость результатов необходимо оценивать с особой осторожностью.

В результате первоначальных клинических исследований было доказано, что Трастузумаб имеет самостоятельную противоопухолевую активность. В исследовании Cobleigh с соавторами суммарная частота ответа составила 15% (4% полных ремиссий + 12% частичных ремиссий). Этот показатель уровня ответа производит большое впечатление, особенно если учесть, что пациентки относятся к группе плохого прогноза, а также ранее получали более одной линии химиотерапии. Медиана продолжительности ремиссии составила 9,1 месяцев при лечении Трастузумабом и была достоверно больше, чем ранее применявшейся химиотерапии – 5,2 месяца. Медиана общей выживаемости составила 13 месяцев. В случаях положительного ответа на Трастузумаб, медиана времени до развития резистентности составила 11 месяцев, в то время как на предшествующих схемах химиотерапии, у этих же пациенток она равнялась 5,4 месяца. Так же в данном исследовании было произведено сравнение частоты клинической ремиссии с учетом степени гиперэкспрессии HER2/neu. Было выявлено, что чем выше степень гиперэкспрессии HER2 (+++), тем эффективнее терапия Трастузумабом.

Таким образом, установлена самостоятельная противоопухолевая активность трастузумаба, при метастатическом РМЖ.

Объективные данные, полученные при иммуно-позитронной эмиссионной томографии (иммуно-ПЭТ) с Трастузумабом, меченным цирконием 89 (Zr^{89}), подтверждают, что Трастузумаб может проникать через поврежденный ГЭБ, так как защитные свойства ГЭБ ограничиваются нормальной тканью мозга, а не самим метастазом. Полученные изображения в 1–5-й дни после введения Zr^{89} Трастузумаба у 8 больным HER2 + РМЖ с МГМ свидетельствовали о том, что накопление препарата соответствовало уже выявленным опухолевым очагам в ГМ, легких, печени и костях; более того, были выявлены другие МГМ, не диагностированные ранее [6].

Особую группу, представляют пациентки с метастатическим РМЖ, чья медиана выживаемости до открытия Трастузумаба составляла 26%. Масштабные (по количеству включенных больных) исследования HERA, B-31, N9831, BCIRG 006 в общей сложности проанализировали результаты лечения трастузумабом в адьювантном режиме у более чем 20000 женщин, с HER2/neu гиперэкспрессией опухоли и показали весьма обнадеживающие результаты. Так в исследовании B-31 и NCCTG 9831 было продемонстрировано абсолютное улучшение безрецидивной выживаемости равное 12% по сравнению с контрольной группой и 33% уменьшением риска смерти. Тем самым наука шагнула вперед, дав женщинам с метастатическим РМЖ, шанс на безрецидивную выживаемость и на улучшение качества жизни.

Список литературы

1. Cancer Facts a. Figures // Am Canc.Soc, 2006.
2. Parkin D.M. et al. Global Cancer Statistics, 2005.
3. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель, 2005.
4. Гарин А.М. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. – М., 2006.

5. Itakura J. Concomitant over-expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in pancreatic cancer. *Int J Cancer*, 2000. – P. 27–34.
6. Nicholson RI. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer*, 2001. – P. 9–15.
7. Лекарственная терапия рака молочной железы / Н.И. Переводчикова, М.Б. Стенина. – М., 2014.
8. Альманах Oncology.ru Рак молочной железы – Гиперэкспрессия HER2/neu – новые возможности в лечении рака молочной железы / И. Ганбшина.