

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА)

А. М. Парсаданян, И. А. Чернопятова

Целью исследования явилось изучение эффективности таргетной противоопухолевой терапии рака молочной железы препаратами пертузумаб с трастузумабом в комбинации с доцетакселом с позиций доказательной медицины. Проанализированы основные крупные исследования, где доказана эффективность и безопасность данного лечения.

Ключевые слова: онкология, трастузумаб, химиотерапия, рак молочной железы, таргетная терапия, пертузумаб.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) возглавляет таблицы заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин в мире как в развитых, так и развивающихся странах. Не является исключением и Россия. В 2008 г. в мире диагностировано 1 383 500 новых больных РМЖ – это первое место в структуре всех опухолей и 22,9 % всех заболевших онкологической патологией; умерло в 2015 г. 458 400 женщин, что составило 13,7 % от всей онкологической смертности [1]. В настоящее время известно, что около 10–30 % инвазивных карцином молочной железы имеет гиперэкспрессию рецепторов эпидермального фактора роста HER2/neu [2].

Молекулярно-генетические исследования привели к поиску и открытию новых мишеней для таргетной терапии HER2-положительного РМЖ и созданию нового направления терапии (двойной блокады рецепторов HER2).

Цель работы – изучить эффективность таргетной противоопухолевой терапии рака молочной железы препаратами пертузумаб с трастузумабом в комбинации с доцетакселом с позиций доказательной медицины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Идея о двойной блокаде рецепторов семейства HER, приводящая к невозможности образования димеров и активации HER2-опосредованных сигнальных путей, привела к появлению нового таргетного противоопухолевого агента-пертузумаба. Пертузумаб (Перьета), связываясь с рецептором HER2, ингибирует процесс димеризации между HER2 и другими рецепторами семейства HER, в том числе образование димера HER2:HER3, и блокирует лиган-

диндуцированные сигнальные пути, ассоциированные с опухолевым ростом (MAPK, PI3K). Наибольшая эффективность пертузумаба была продемонстрирована в сочетании с трастузумабом, что объясняется связыванием препаратов с разными доменами рецептора HER2 и взаимодополняющими механизмами действия. В результате чего комбинация пертузумаба и трастузумаба обеспечивает блокаду большего количества HER2-опосредованных внутриклеточных сигнальных каскадов, чем каждый из препаратов в отдельности, что ведет к более выраженному противоопухолевому эффекту [3].

Исследования, проводимые относительно препарата пертузумаб, проводятся на высоком доказательном уровне. В исследовании CLEOPATRA было показано, что сочетание пертузумаб с трастузумабом в комбинации с доцетакселом значительно улучшает время без прогрессирования заболевания и общую выживаемость у тех пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ, которые ранее не получали лечения. CLEOPATRA (NCT00567190) представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III: испытание на сравнение эффективности и безопасности пертузумаба + трастузумаб + доцетаксел в сравнении с плацебо + трастузумаб в комбинации с доцетакселом в качестве первой линии терапии пациентов с HER2-положительным РМЖ. Пациенты были в возрасте ≥ 18 лет с непалабильным или метастатической HER2-положительным РМЖ, у них уже имелся местный рецидив, и они не получали ранее химиотерапию. Пациенты были случайным образом распределены (1 : 1) между двумя группами. Препараты вводили путем внутривенной инфузии в начале каждого 3-недельного цикла. Пертузумаб или плацебо вводили в начальной дозе 840 мг,

TARGETED THERAPY OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER: NEW DRUGS (EVIDENCE-BASED APPROACH)

A. M. Parsadanyan, I. A. Chernopyatova

The study objective is an evidence-based approach to assessing efficiency of targeted breast cancer therapy with Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel. The major studies showing efficiency and safety of such treatment have been analyzed.

Keywords: oncology, Trastuzumab, chemotherapy, breast cancer, targeted therapy, Pertuzumab.

после чего 420 мг поддерживающей дозы в течение последующих циклов. Трастузумаб назначали в дозе 8 мг/кг в первом цикле и 6 мг/кг в последующий период. Пертузумаб/плацебо и трастузумаб были даны каждый до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, изменения дозы были запрещены. Доцетаксел вводили в дозе 75 мг/м², дозировка могла быть увеличена до 100 мг/м² при хорошей переносимости или снижалась из-за токсичности.

Результаты исследования показали, что медианы времени до ухудшения составили 18,4 и 18,3 недель соответственно (примерно шесть циклов). В исследовании CLEOPATRA было показано, что сочетание пертузумаба и трастузумаба в комбинации с доцетакселом не имели никакого отрицательного влияния на общий уровень жизни и может продлить время до начала (или ухудшения) клинических проявлений прогрессирования болезни. Эти данные свидетельствуют о клиническом преимуществе этого режима в качестве варианта для пациентов в первой линии терапии HER2-позитивного РМЖ [4].

Исследование TRYPHAENA было проведено с целью оценки переносимости данных препаратов и их эффективности. TRYPHAENA (NCT00976989) представляло собой рандомизированное многоцентровое открытое исследование II фазы, предназначенное для оценки переносимости и эффективности, связанной с трастузумабом и пертузумабом, в сравнении с антрациклинами или карбоплатином в неоадъювантной системной химиотерапии у больных с HER2-положительным РМЖ.

Пациенты были случайным образом распределены на группы, в зависимости от схемы – группа А: 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид (FEC) с последующим введением доцетаксела (Т), трастузумаба (Н) и пертузумаба (Р) и получают в итоге (FEC + Н + Р × 3 → Т + Н + Р × 3); группа В: FEC с последующим Т + Н + Р (FEC × 3 → Т + Н + Р × 3); и группа С: Т, карбоплатин, Н с Р (TCH + Р × 6). После неоадъювантной терапии пациенты прошли операцию и продолжили терапию трастузумабом в течение 1 года лечения. Они получили дополнительно адъювантную терапию (лучевая терапия, химиотерапия, гормональное лечение) в соответствии с международными стандартами лечения.

Исследуемые препараты вводили внутривенно по 3-недельному графику и вначале последовательно: трастузумаб, с последующим введением пертузумаба, FEC, карбоплатин и доцетаксел. Трастузумаб был дан в начальной дозе 8 мг/кг, а затем 6 мг/кг; пертузумаб был дан в начальной дозе 840 мг, затем 420 мг. В группе А и В вводимые дозы были – 5-фторурацил: 500 мг/м²; эпирубицин: 100 мг/м²; циклофосфамид: 600 мг/м²; доцетаксел: 75 мг/м², увеличение дозировки до 100 мг/м², если не было токсических проявлений ранее. В группе С карбоплатин вводили в дозе AUC6 и доцетаксел в дозировке 75 мг/м². Снижение дозы для трастузумаба и пертузумаба не разрешалось, снижение дозы доцетаксела до 75 мг/м² затем до 60 мг/м² было разрешено.

На момент прекращения данных в июле 2012 г. все пациенты завершили лечение. Во время адъювантной терапии наиболее частыми побочными эффектами были кожные проявления и артралгии у более 10 % пациентов. Также наиболее распространенным побочным эффектом во всех группах исследования была

нейтропения. Снижение систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и значительное снижение фракции выброса (ФВ) – ≥ 10 % от исходного уровня до < 50 %, было низким во всех группах.

Два пациента (2,7 %) в группе В во время неоадъювантной терапии испытали симптоматическое LVSD (одышка при физической нагрузке). На протяжении всего лечения не было зафиксировано ни одного смертельного исхода, единственный пациент в группе А вышел из исследования, у пациента было прогрессирование заболевания.

Еще пять смертельных случаев в течение периода наблюдения после проведенного лечения было из-за рецидива заболевания (группа А – 1, группа В – 2, группа С – 2). Объективный ответ был зарегистрирован у 89,6–94,7 % пациентов. Клинический полный ответ был достигнут у 50,7 % пациентов в группе А, у 28,0 % больных в группе В и у 40,3 % пролеченных лиц в группе С. Основная цель TRYPHAENA заключалась в оценке переносимости особенно в отношении сердечной функции на основании проведенных трех неоадъювантных схем лечения, сочетающих пертузумаб с трастузумабом либо стандартно антрациклины или химиотерапия на основе платины для лечения первичного HER2-положительного РМЖ. Сочетание трастузумаба и пертузумаба в целом хорошо переносится независимо от того, давались ли они последовательно или параллельно с антрациклинами или в сочетании с карбоплатином [5].

По данным José Baselga и Karen A. Gelmon [6], анализировавших результаты II фазы исследования пертузумаба и трастузумаба, из 66 обследованных пациенток с HER2-положительным РМЖ объективный ответ на терапию составил 24,2 %, а клинический эффект составил 50 %, у пяти пациенток (7,6 %) наблюдался полный ответ, у 11 пациенток (16,7 %) наблюдался частичный ответ и у 17 пациенток (25,8 %) наблюдается стабилизация процесса ≥ 6 месяцев.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,5 месяцев. В исследовании участвовали женщины с распространенным HER2-положительным РМЖ, они получали трастузумаб в неделю (4 мг/кг нагрузочная доза, затем 2 мг/кг каждую неделю) или через каждые 3 недели (8 мг/кг нагрузочная доза, а затем 6 мг/кг каждые 3 недели) и пертузумаб каждые 3 недели (840 мг нагрузочной дозы, затем 420 мг через каждые 3 недели). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или чрезмерной токсичности. Осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдалось. Подводя итоги, можно сделать вывод, что пертузумаб хорошо переносится пациентами, имеет минимальные осложнения, которые не превышают более средней степени тяжести. Главное – пертузумаб имеет эффективность при лечении HER2-позитивного РМЖ преимущественно в I линии терапии вне зависимости от распространенности процесса. В России данный препарат в комбинации с трастузумабом носит название Бейодайм, с 2016 г. он включен в список ЖВЛНХ.

Для противоопухолевой терапии HER2-положительного РМЖ в настоящее время появился новый класс лекарственных агентов – конъюгаты моноклонального антитела и химиопрепарата. Трастузумаб-эмантанзин (T-DM1), кадсила – первый конъюгат таргетного моноклонального антитела трастузумаба, цитотоксического химиопрепарата (DM1) и связыва-

ющего агента (линкера). Препарат обладает уникальным механизмом действия за счет селективной противоопухолевой активности трастузумаба и адресной доставки высокоэффективного цитостатика; линкер предупреждает распад конъюгата при циркуляции в кровотоке, что обеспечивает снижение системной токсичности лечения. Механизм противоопухолевого действия T-DM1 складывается из эффектов трастузумаба и DM1 и является многоступенчатым: на I этапе трастузумаб, связываясь с HER2-рецептором, осуществляет весь спектр своего противоопухолевого воздействия, а именно, вызывает блокаду сигнальных путей HER2, активирующих рост опухоли, и маркирует опухолевую клетку для иммунной системы. Далее образовавшиеся комплексы поступают внутрь клетки посредством обычного эндоцитоза, где при участии внутриклеточных ферментов происходит разрушение линкера и высвобождение химиопрепарата DM1, который вызывает гибель клетки за счет нарушения полимеризации микротрубочек и остановки клеточного цикла [3].

В исследовании III фазы EMILIA терапия T-DM1 значительно увеличила медиану выживаемости без прогрессирования и медиану общей выживаемости. EMILIA представляет собой многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы, в которое был включен 991 пациент с зарегистрированным прогрессированием неоперабельного местно-распространенного или метастатического HER2-положительного РМЖ, ранее получавших лечение трастузумабом и таксанами; пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы T-DM1 и КЛ (капецитабин/лапатиниб); не допускалось применение T-DM1, лапатиниба или капецитабина в анамнезе. Пациенты получали T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день или капецитабин 1 000 мг/м² перорально 2 раза в день в дни 1–14 каждого 21-дневного цикла в комбинации с лапатинибом 1 250 мг перорально 1 раз в день в дни 1–21. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Из 991 пациента, включенного в исследование EMILIA, у 45/459 пациентов в группе T-DM1 и у 50/496 пациентов в группе КЛ в начале исследования были пролеченные или контролируемые метастазы в ЦНС. Медиана длительности наблюдения в популяции составила 19,1 месяца для T-DM1 и 18,6 месяцев для КЛ. Среди пациентов без метастазов в ЦНС в начале исследования прогрессирование со стороны ЦНС в группах T-DM1 и КЛ развилось у 2,0 % (9/450) и 0,7 % (3/446). Среди 95 пациентов с метастазами в ЦНС в начале исследования прогрессирование со стороны ЦНС развилось у 22,2 % (10/45) и 16 % (8/50). В подгруппе пациентов с метастазами в ЦНС в начале исследования расчетная медиана выживаемости без прогрессирования в группе T-DM1 (5,9 месяцев) была такой же, как в группе КЛ (5,9 месяца). При этом медиана выживаемости без прогрессирования среди всех рандомизированных пациентов исследования EMILIA составляла 9,6 месяцев в группе T-DM1 и 6,4 месяца в группе КЛ. Медиана выживаемости без прогрессирования также была одинаковой в группах T-DM1 и КЛ среди пациентов с метастазами в ЦНС в начале исследования. Не отмечалось значимых различий между группами относительно медианы времени до усиления симптомов. На момент прекращения сбора данных отмечалась значительная разница в общей выживаемости в подгруппе пациен-

тов с исходными метастазами в ЦНС. Расчетная медиана общей выживаемости составляла 26,8 месяцев для T-DM1 и 12,9 месяцев для КЛ. Эти результаты были сопоставимы с результатами общей выживаемости среди всех рандомизированных пациентов исследования EMILIA, где медиана общей выживаемости составила 30,9 месяца в группе T-DM1 и 25,1 месяца в группе КЛ [7]. Стоит отметить, что эксперты рекомендуют проводить терапию с T-DM1 во 2-й линии терапии. На основании данных можно сделать вывод об эффективности данного препарата и его хорошей переносимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря проведенным крупным исследованиям, таргетная терапия расширила рамки препаратов и их показаний к лечению онкологических заболеваний молочной железы. Большой арсенал таргетных препаратов позволил сохранить качество жизни больных, увеличить продолжительность жизни как общую, так и время до прогрессирования заболевания или увеличить время стойкой ремиссии, будучи при этом безопасными и малотоксичными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А. М., Базин И. С. Справочник по лекарственной терапии солидных опухолей. М. : ИНФОТЕХ ; ЛЕКСРУС, 2015. 529 с.
2. Поддубная И. В., Колядина И. В. Адъювантная химиотерапия раннего рака молочной железы. М. : ГБОУ ДПО РМАПО. 2014. С. 104.
3. Колядина И. В., Поддубная И. В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований) // Современная онкология. 2014. № 4. Т. 1. С. 10–20.
4. Cortés J., Baselga J., Im Y. H. et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer // Annals of Oncology. № 24 (10) P. 2630–2635. URL: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/10/2630.full?sid=0ff4b064-122c-43ed-b2cf-c06cc8177b1b> (дата обращения: 22.04.2016).
5. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // Annals of Oncology. № 24 (9). P. 2278–2284. URL: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/9/2278.full?sid=0ff4b064-122c-43ed-b2cf-c06cc8177b1b> (дата обращения: 22.04.2016).
6. Baselga J., Gelmon K. A., Verma Sh. Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy // Clinical of Oncology. 2010. March 1. Vol. 28. P. 286–296.
7. Krop I. E., Lin N. U., Blackwell K et al. Трастузумабэмазин (T-DM1) в сравнении с комбинацией лапатиниба и капецитабина у пациентов с метастазами HER2-положительного рака молочной железы в ЦНС: ретроспективный дополнительный анализ в исследовании EMILIA // Annals of Oncology. Репринт. 2015. Т. 26 (1). С. 113–119.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Парсаданян Арарат Микитиевич – д. м. н., профессор кафедры факультетской хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет, главный онколог Сургутской окружной клинической больницы; e-mail: doctor_pars@mail.ru.

Чернопятова Ирина Александровна – аспирант Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: iris-integral@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Parsadanyan Ararat Mikitievich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Faculty Surgery Department, Medical Institute, Surgut State University, Chief Oncologist, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: doctor_pars@mail.ru.

Chernopyatova Irina Alexandrovna – Postgraduate, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: iris-integral@yandex.ru.