



# HER2-позитивный рак молочной железы: выбор режима адъювантной терапии с учетом проблемы кардиотоксичности

Д.м.н. Е.В. АРТАМОНОВА, к.м.н. И.А. КОРОЛЕВА

*Метастазы являются основной причиной смерти больных раком молочной железы (РМЖ), а применение адъювантного системного лечения (химио- и/или гормонотерапии) после радикального оперативного вмешательства достоверно снижает риск рецидива и смерти от прогрессирования. Метаанализ EBCTCG подтвердил эффективность различных режимов адъювантной химиотерапии (ХТ) в отношении уменьшения риска рецидива и смерти больных операбельным РМЖ: доказано снижение 10-летнего риска смерти при использовании режима CMF по сравнению с контролем на 4,3% ( $p < 0.00001$ ); антрациклинов по сравнению с CMF – на 4,3% ( $p < 0.00003$ ) и таксанов по сравнению с антрациклинами – на 5,1% ( $p < 0.00001$ ) [1, 2].*

хромосоме q12-q21 вслед за геном HER2/neu, и ассоциация между топо-II и амплификацией HER2/neu, а также связанный с этим выигрыш от терапии антрациклинами убедительно и неоднократно продемонстрированы [7, 8, 9, 10, 11]. С другой стороны, антрациклины могут вызывать острую и/или позднюю кардиотоксичность, которая получила название адриамициновой кардиотоксичности (АКТ), а при одновременном их применении с трастузумабом, который также характеризуется неблагоприятным воздействием на миокард, процент нежелательных явлений со стороны сердца возрастает значительно.

Острая адриамициновая токсичность проявляется неспецифическими изменениями ЭКГ и различными симптомами, а доклинические ее проявления могут быть диагностированы при гистологическом, биохимическом и ультразвуковом исследованиях. Поздняя кардиотоксичность кумулятивна, дозозависима и выражается левожелудочковой систолической дисфункцией. Кардиомиопатия проявляется существенным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), симптомами застойной сердечной недостаточности (ЗСН), а также бессимптомным снижением ФВЛЖ  $\geq 10\%$  в пределах нормальных значений или до уровня менее 55% [12].

В основе токсического действия антрациклинов на миокард лежит прямое повреждение миоцита и лизис миофибрилл [13, 14]. Исследования in vitro показали, что док-

**Т**растузумаб – гуманизированные моноклональные антитела (МКА) к экстрацеллюлярному домену HER2/neu – стал признанным стандартом терапии HER2-позитивного РМЖ, а адъювантная терапия с включением трастузумаба является неотъемлемой составной частью лечения «ранней» (операбельной) HER2+ формы заболевания. 5 исследований (HERA, NSABP B-31, NCCTG-N9831, BCIRG 006, Fin HER) продемонстрировали достоверное увеличение показателей выживаемости при адъювантном использовании трастузумаба [3, 4, 5]. Кроме того, мета-анализ подтвердил достоверное снижение показателей смертности, частоты местных рецидивов и отдаленных метастазов в группе пациенток, получавших трастузумаб, в сравнении с теми, кому проводилась одна

химиотерапия [6]. Так как больные ранним РМЖ потенциально могут быть излечены, на первый план, кроме эффективности терапии, выходит проблема долгосрочной безопасности использованных препаратов и их комбинаций. С этой точки зрения особое внимание необходимо уделять возможной кардиотоксичности – одному из известных побочных эффектов трастузумаба. Особенно важной эта проблема становится при решении вопроса о применении антрациклинов.

С одной стороны, HER2-позитивные опухоли являются высокочувствительными к этим препаратам. Показано, что топоизомераза IIa – ключевой фермент для репликации ДНК – является молекулярной мишенью для ингибиторов топоизомеразы II, к которым относятся и антрациклины. Ген топоизомеразы II расположен на 17



сорубин способен связываться с сократительными белками миоцитов, что снижает сократимость миокарда [15]. Основным механизмом развития кардиотоксичности считают повреждение антрациклинами митохондрий, приводящее к нарушению энергетических обменов в клетке [16, 17]. Это вызывает одновременное разрушение эндотелиальных клеток и апоптоз кардиомиоцитов [18]. Кардиальные эффекты могут развиваться непосредственно после введения антрациклинового антибиотика, а могут проявляться через месяцы и годы после лечения [19]. При этом компенсированный характер сердечных нарушений может сохраняться годами, пока повышенная нагрузка (острые вирусные инфекции, кардиоваскулярные стрессовые факторы, такие как изменения веса, беременность, операции) не приведет к нарушению хрупкого равновесия [20, 21]. Пациенты, прошедшие лучевую терапию на область средостения (или левую половину грудной клетки после сохраненных операций по поводу левостороннего РМЖ), и больные с факторами риска сердечных заболеваний даже при низких кумулятивных дозах антрациклинов уже относятся к группе повышенного риска развития кардиальных поражений.

Кардиотоксичность является также основным побочным эффектом трастузумаба, однако она принципиально отличается от антрациклиновой не только механизмом развития, но и обратимым характером, а также отсутствием ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах [22]. Показано, что нормальное функционирование рецепторов ErbB2 является необходимым условием нормального функционирования кардиомиоцитов, что объясняется существованием паракринного неурегули-HER2-опосредованного сигнального пути. Оказалось, что повышенная нагрузка на миокард вызывает повышение выработки эндотелиальными клетками неурегулина – пептидного лиганда HER3 и HER4, экспрессируемых тканью сердца. В норме неурегулин, связываясь с HER4, приводит к образованию гетеродимера

HER2-HER4, что индуцирует кардиопротекторную систему, включая антиапоптотические и прогипертрофические (в отношении кардиомиоцитов) механизмы. Блокада экстрацеллюлярного домена HER2 (ErbB2) моноклональными антителами, то есть трастузумабом, мешает реализации описанного выше механизма защиты, и это приводит к апоптозу кардиомиоцитов за счет активации митохондриальных сигнальных путей. Кроме самостоятельного эффекта подавление активности рецепторов HER2 (ErbB2) усиливает кардиотоксический эффект доксорубина, возможно, за счет замедления темпов восстановления миокарда после его доксорубинового поражения.

Одновременное применение доксорубина и трастузумаба характеризовалось высокой эффективностью, однако приводило к развитию неприемлемой кардиотоксичности (частота дисфункции левого желудочка достигла 27%), поэтому важным направлением исследований по адъювантной терапии стал поиск альтернативных оптимальных режимов лечения HER2-позитивного РМЖ. В общем виде вариантами выбора являются:

- последовательная стратегия (проведение антрациклинсодержащей химиотерапии, а затем трастузумаб в течение года);
- изначальная конкурентная стратегия (трастузумаб начинается одновременно с безантрациклиновым режимом химиотерапии и продолжается до 1 года);
- последовательная химиотерапия: в начале – антрациклинсодержащий этап, затем – безантрациклиновый (как правило, таксаны) с одновременным назначением трастузумаба и продолжением его до 1 года.

В исследовании NSABP B-31 для адъювантной химиотерапии при HER2+ РМЖ на первом этапе назначался режим AC (4 курса доксорубин + циклофосфамид), а затем 4 курса паклитаксела в сочетании с трастузумабом (n=850) или без него (n=814). Применение трастузумаба обеспечило достоверное улучшение показателей выживаемости, частота раз-

вития кардиотоксичности в этой группе составила 4,1% против 0,8% у больных, не получавших трастузумаб. Препарат был отменен в процессе терапии у 28% пациентов, причем в 14% случаев из-за бессимптомного снижения ФВЛЖ. Показано, что при снижении ФВЛЖ на момент окончания терапии доксорубином сердечная недостаточность на фоне лечения трастузумабом развивалась с большей частотой [12].

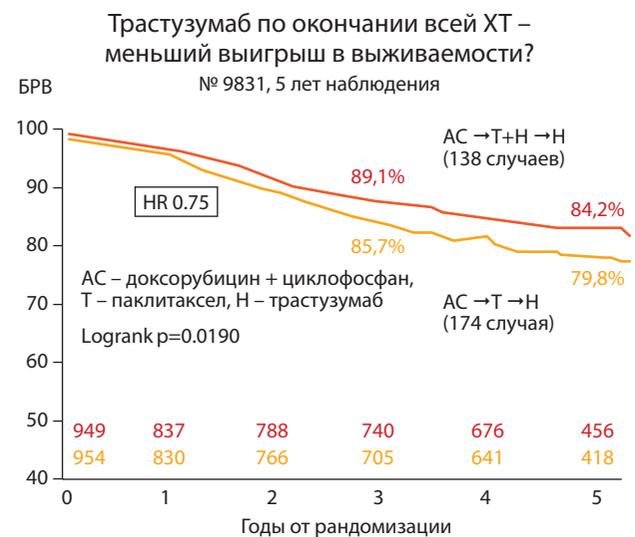


Рис. 1. Исследование № 9831, группы с трастузумабом – БФВ

Так как кардиотоксичность трастузумаба в монотерапии была невысокой, одной из изученных стратегий стало применение трастузумаба последовательно, то есть после окончания всей адъювантной химиотерапии (исследование HERA). В этой программе больные с HER2+ РМЖ после окончания адъювантной химиотерапии были рандомизированы на 3 группы: наблюдение (n=1694), трастузумаб в течение 1 года (n=1694) и трастузумаб в течение двух лет (n=1694). К трем годам наблюдения абсолютный выигрыш в безрецидивной выживаемости (БФВ) в группе трастузумаба составил 6,3% (HR 0,64; p<0,0001), кроме того, отмечено достоверное улучшение общей выживаемости (ОВ, абсолютный выигрыш 2,7%; HR 0,66; p<0,0115). При этом частота развития хронической сердечной

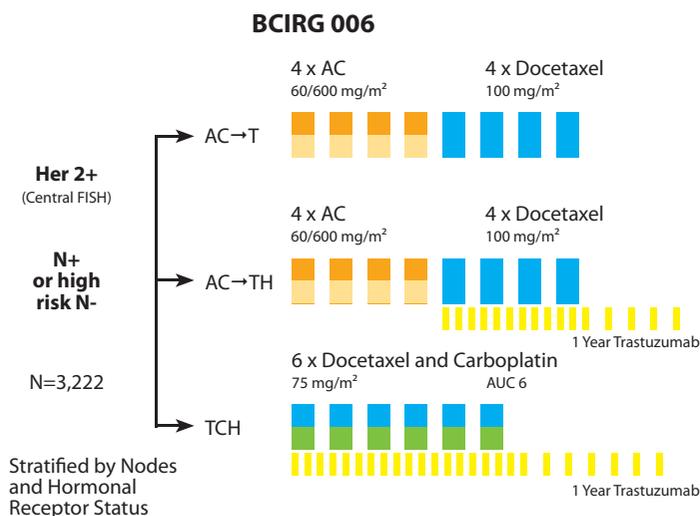


Рис. 2. Дизайн исследования BCIRG 006

недостаточности 3-4 степени была минимальной и составила 0,6%, а значительное снижение ФВЛЖ было отмечено у 7,8% больных, получавших трастузумаб [23]. Показано, что кардиотоксичность трастузумаба носит обратимый характер, и наиболее вероятно ее развитие у пожилых пациенток и при пограничном перед началом трастузумаба значении ФВЛЖ. В результате проведенного исследования был сделан вывод о том, что дисфункция левого желудочка может быть значительно менее выраженной, если трастузумаб применяется отдельно (по окончании всей х/т), причем сопоставимый с другими рандомизированными исследованиями выигрыш в показателях выживаемости свидетельствовал о том, что эффективность адъювантной терапии в результате последовательного использования препаратов не снижается.

С другой стороны, если в исследовании NSABP B-31 больные получали трастузумаб только одновременно с паклитакселом, то в исследовании HERA, наоборот, только последовательно, после окончания всей ХТ. Таким образом, в обеих программах не было прямого сравнения конкурентного и последовательного применения трастузумаба, и такой дизайн не позволил однозначно рекомендовать назначение трастузумаба после

окончания всей химиотерапии. Это послужило поводом для проведения исследований по прямому сравнению различных режимов применения препарата.

В исследовании N9831 [24, 25] сравнили 3 режима адъювантной химиотерапии HER2+ РМЖ:

- 4 цикла АС, затем еженедельно паклитаксел в течение 12 нед;
- 4 цикла АС, затем еженедельно паклитаксел в течение 12 нед., затем трастузумаб в течение 52 недель (1 год) – последовательная стратегия;
- 4 цикла АС, затем еженедельно паклитаксел в течение 12 нед. + трастузумаб конкурентно (то есть одновременно с паклитакселом – 12 нед.), затем продолжали один трастузумаб еще 40 нед. (суммарно препарат применяли также в течение 1 года).

Частота кардиотоксичности составила соответственно 0,3%; 2,8% и 3,3%, то есть была почти одинаковой при последовательном и конкурентном с безантрациклиновой химиотерапией использовании препарата, а вот эффективность лечения различалась. Отмечено увеличение безрецидивной выживаемости в конкурентной группе (АС→Т+Н→Н) по сравнению с последовательной (АС→Т→Н): 5-летняя БРВ составила 84,2% и 79,8% соответственно; HR=0,75; p=0,0190 (рисунок 1). Несмотря на то, что различия в общей

Средняя фракция выброса левого желудочка – третий запланированный анализ

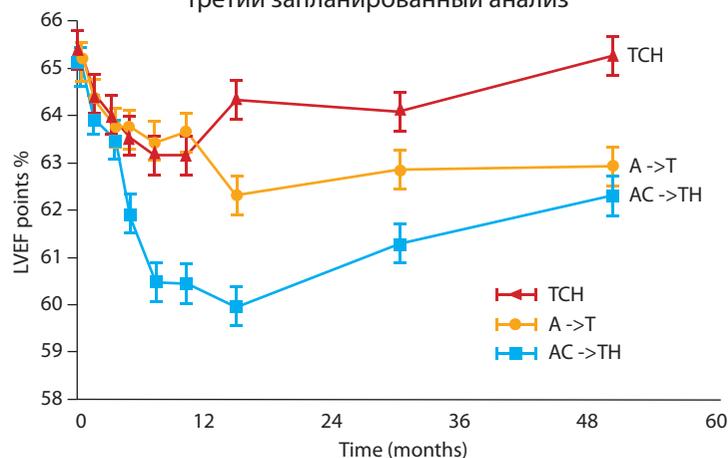


Рис. 3. BCIRG 006: динамика ФВЛЖ

выживаемости были незначительными (HR 0,79; p=0,135), полученные данные позволяют сделать вывод о некотором преимуществе конкурентной стратегии.

Следующим направлением поиска оптимальной интеграции трастузумаба в адъювантную терапию РМЖ стало изучение полностью безантрациклиновых режимов лечения. Основанием для такого подхода стало сравнение частоты неприемлемой кардиотоксичности при метастатическом и раннем РМЖ. Оказалось, что при проведении адъювантной терапии процент больных, вынужденных прекратить терапию трастузумабом, был выше, чем при лечении метастатической формы заболевания (HR 2,714; 95% ДИ 0,828–8,895). Дальнейший анализ показал, что в адъювантных режимах трастузумаб начинали сразу после окончания антрациклинового этапа, тогда как больные с метастазами, как правило, получали антрациклины ранее, за несколько месяцев или даже лет до трастузумаба. Изучение динамики ФВЛЖ в адъювантных режимах позволило установить, что основное падение этого показателя происходит во время проведения антрациклинсоудержающей ХТ, и немедленное начало трастузумаба лишь ухудшает ситуацию [26].

В исследовании BCIRG 006 (TAX302) [27] было включено 3222



пациентки с HER2+ статусом, метастазами в лимфоузлах (N+) или без метастазов (N0), но с присутствием одного из факторов риска (опухоль более 2 см, отрицательные гормональные рецепторы, возраст моложе 35 лет, степень злокачественности 2 или 3). Больные были рандомизированы на 3 группы: первая получила 4 курса АС (60/600мг/м<sup>2</sup>), затем 4 курса доцетаксела по 100 мг/м<sup>2</sup> (АС→Т), вторая 4АС→4доцетаксела и одновременно с доцетакселом начинали трастузумаб, который продолжали в течение 1 года (АС→ТН), третья получила 6 курсов по схеме доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup>+карбоплатин АUC6+трастузумаб в течение 1 года (ТСН), рис. 2.

Достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между двумя трастузумаб-содержащими режимами (АС→ТН и ТСН) не выявлено, оба они имели достоверные преимущества по сравнению с группой без трастузумаба (АС→Т) при HER2+ РМЖ.

Однако более детальный анализ показал, что в группе с предшествующим назначением антрациклинов (АС→ТН) показатели 5-летней БРВ и ОВ были несколько выше (84% и 92%), чем при использовании безантрациклинового режима ТСН (81% и 91%, p>0,05). Анализ результатов лечения в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов продемонстрировал аналогичную тенденцию. В антрациклиновой группе (АС→ТН) 5-летняя БРВ была несколько выше, чем в безантрациклиновой (ТСН) как при анализе всей популяции, так и при разделении по подгруппам в зависимости от поражения лимфоузлов (таблица 1): абсолютные различия в БРВ в пользу антрациклинсодержащей терапии составляли 2% при N+ и 3% при No (p<0,05). При этом дополнительное выделение пациенток с поражением 4 и более лимфоузлов (наиболее прогностически неблагоприятная группа) показало, что эти различия практически нивелировались: 5-летняя БРВ составила 73% для режима АС→ТН и 72% для режима ТСН. При этом дис-

функция левого желудочка 3/4 степени регистрировалась достоверно реже в группе ТСН по сравнению с АС→ТН (p<0,001).

Анализ динамики ФВЛЖ показал, что в безантрациклиновой группе его снижение было кратковременным и обратимым, а в плане долгосрочной безопасности проведение безантрациклиновой адьювантной ХТ с включением трастузумаба даже меньше снижало ФВЛЖ, чем антрациклиновая ХТ без трастузумаба (рис. 4). Авторы исследования делают вывод о том, что несколько больший процент возврата заболевания при проведении безантрациклиновой адьювантной ХТ с трастузумабом компенсируется меньшей кардиотоксичностью и длительной безопасностью в отношении костного мозга [28].

Кроме того, меньшее число курсов в группе ТСН может считаться определенным преимуществом, так как при более короткой продолжительности химиотерапии по сравнению с АС→ТН режим ТСН демонстрирует не меньшую эффективность. Таким образом, больные с HER2-позитивным раком молочной железы могут обоснованно получать безантрациклиновый режим адьювантной ХТ на основе трастузумаба и доцетаксела.

И, наконец, не менее, а может быть и более важным фактором безопасности терапии трастузумабом является учет всех возможных факторов и своевременное мониторирование возможной кардиальной токсичности. Необходима четкая исходная оценка факторов риска, к которым относится [12]:

- исходный уровень ФВЛЖ менее 55%,
- снижение ФВЛЖ менее 55% после терапии антрациклинами,
- возраст старше 50 лет,
- артериальная гипертензия.

При наличии фактов риска целесообразно назначать трастузумаб после окончания химиотерапии или применять безантрациклиновые режимы. Нельзя забывать о том, что первоначальное измерение ФВЛЖ выполняется еще на этапе планирования адьювантной терапии. Кроме того, нужно четко соблюдать алго-

ритм динамического наблюдения за больной (оценивать ФВЛЖ необходимо исходно, после окончания антрациклинсодержащей ХТ – перед началом трастузумаба, а также в процессе терапии трастузумабом – каждые 3 мес.; лечение прекращать при появлении клинических проявлений ЗСН, относительном снижении ФВЛЖ на 15% и более или абсолютном уровне ниже 50%). При развитии сердечной недостаточности на фоне приема трастузумаба возможна его отмена с последующим возобновлением после успешной терапии. Стандартная терапия ЗСН (ингибиторы АПФ, β-блокаторы) способствует устранению кардиотоксического эффекта препарата и обеспечивает необходимую поддержку работы сердца при возобновлении лечения. При повторном возникновении сердечной дисфункции трастузумаб следует отменить [29].

В заключение необходимо сказать, что достигнутый за последние несколько лет прогресс в онкологии привел к необходимости индивидуализации лечения с одновременной интеграцией таргетных препаратов в рутинную практику. Проведенные исследования позволили разработать несколько различных стратегий адьювантного применения трастузумаба, а адекватный мониторинг сердечной деятельности делает такое лечение безопасным не только в краткосрочной, но и в долгосрочной перспективе. ☺

Литература  
← с. 66

Таблица 1. BCIRG 006: БРВ по подгруппам и частота кардиальных осложнений

		АС→Т	АС→ТН	ТСН
Число случаев БРВ 5 лет, %	Вся группа	257	185	214
		75%	84%	81%
			<0,001	0,04
Число случаев БРВ 5 лет, %	No	46	23	32
		85%	93%	90%
			0,003	0,057
Число случаев БРВ 5 лет, %	N+	211	162	182
		71%	80%	78%
			0,0003	0,013
Кардиальные осложнения	Смерть р vs АС→Т р АС→ТН vs ТСН	0	0	0
		7	21 (2%)	4 (0,4%)
		(0,66%)	0,0121	0,03852
				<0,001