

ГЕРЦЕПТИН в адъювантной терапии рака молочной железы

М.Р. ЛИЧИНЦЕР

И.П. ГАНЬШИНА

РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва

На сегодняшний день доказано, что гиперэкспрессия рецепторов HER-2 при раке молочной железы (РМЖ) является независимым прогностическим фактором неблагоприятного течения этого заболевания, также как и количество пораженных лимфатических узлов, рецепторный статус.



оказано, что гиперэкспрессия HER-2 в опухолевой клетке коррелирует с рядом неблагоприятных прогностических факторов, а именно, размером опухоли, высокой степенью злокачественности, уменьшением числа рецепторов эстрогена и прогестерона в опухоли [1].

По некоторым данным, гиперэкспрессия HER-2 указывает на

повышенный риск рецидива болезни (в 3 раза при HER-2⁺ N⁻ по сравнению с HER-2⁻ N⁻) и уменьшение общей и безрецидивной выживаемости (рисунок 1) [2].

При анализе результатов лечения 324 больных РМЖ с N⁻ установлено, что при размере опухоли ≤1 см и HER-2⁺ рецидив болезни наблюдается значительно чаще, чем при HER-2⁻. Более того, в случаях HER-2⁻ и N⁻ прогноз даже при большом размере опухоли считается благоприятным.

Установлено, что гиперэкспрессия HER-2 ассоциируется со снижением эффективности химио- и эндокринотерапии.

Герцептин (трастузумаб) – рекомбинантные моноклональные антитела, которые специфически связываются на поверхности клеток с рецепторами HER-2. Помимо прямого антипролиферативного действия, Герцептин способен инициировать выраженную реакцию антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, специфически направленную на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER-2 [3]. У Герцептина установлено и наличие антиангиогенной активности [4].

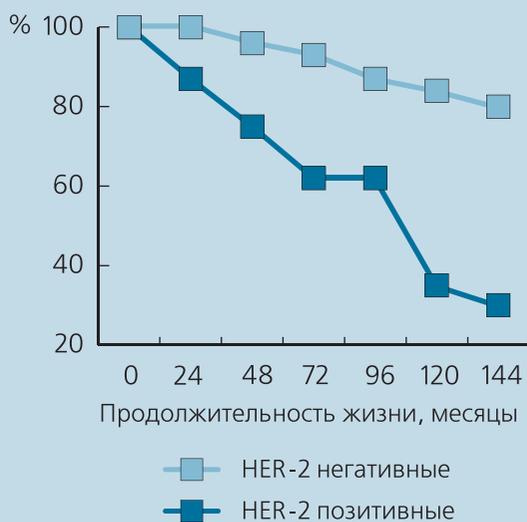
Герцептин является единственным препаратом, который улучшает результаты химио и эндокринотерапии у больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 и, тем самым, увеличивает общую и безрецидивную выживаемость. Он

рекомендован для клинического использования в качестве средства терапии 1-2-й линии в комбинации с таксанами (паклитаксел, доцетаксел), винорелбином, а так же препаратами платины.

В результате проведенных клинических исследований, было показано, что Герцептин не обладает значимой токсичностью и не вызывает побочных эффектов, ассоциирующихся с проведением химиотерапии, – алопеции, миелосупрессии, тошноты и рвоты. Острая инфузионная реакция возникает в 40% случаев применения Герцептина и связана с первым введением препарата. В последующем инфузии могут быть продолжены с использованием в качестве премедикации антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов.

Кардиотоксичность, как наиболее значимый побочный эффект Герцептина, развивается в 1,4% случаев при использовании этого препарата в монотерапии. Риск развития кардиотоксичности возрастает при комбинации Герцептина с доксорубицином и таксанами, а также при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности по критериям NYHA (возраст, инфаркт миокарда в анамнезе и др.). В настоящее время, с учетом высокого риска развития кардиотоксичности, использование Герцептина в комбинации с доксорубицином не рекомендовано.

Рисунок 1. Выживаемость больных ранними стадиями рака молочной железы с гиперэкспрессией HER-2



В связи с доказанной высокой эффективностью Герцептина при метастатическом РМЖ и его низкой токсичностью, в 2001 году была начата серия исследований по изучению эффективности Герцептина в адъювантных режимах лечения (NSAPB B-31, BCIRG 006, PACS 004, HERA) [5].

В настоящее время получены первые результаты исследования HERA (BIG 01-01), которые будут рассмотрены ниже.

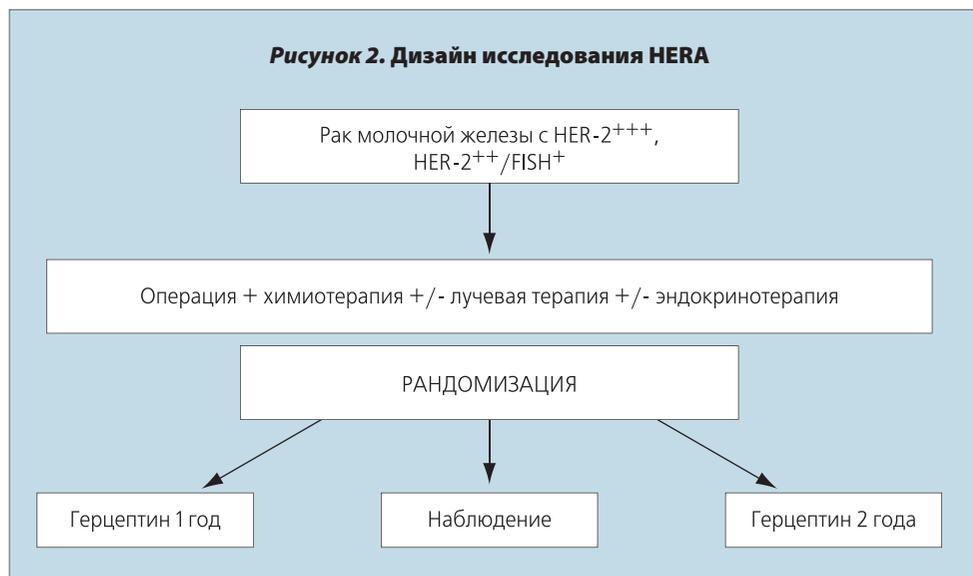
HERA представляет собой рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности применения Герцептина в адъювантном режиме в течение 1-2 лет в сравнении с одним наблюдением у больных ранними стадиями РМЖ с гиперэкспрессией HER-2.

Основной задачей, которая была поставлена перед исследователями, являлась оценка влияния Герцептина на безрецидивную выживаемость (время после операции и химиотерапии до рецидива заболевания или развития рака второй молочной железы, метастазов рака или смерти от любой причины, не связанной с онкологическим заболеванием).

Вторичные задачи включали изучение безопасности использования Герцептина, общей выживаемости, определение органов-мишеней при развитии первичных метастазов и времени до развития отдаленных метастазов.

В исследовании участвовали женщины с ранними стадиями инвазивного РМЖ. Гиперэкспрессия и/или амплификация HER-2 подтверждалась в центральной лаборатории (ИГХ-методом или FISH-методом в случае HER-2⁺).

Все женщины до начала исследования полностью завершили стандартное неадъювантное или адъювантное лечение: операция ± лучевая терапия; как минимум 4 курса химиотерапии (не более 360 мг/м² доксорубицина или не более 720 мг/м² эпирубицина и/или таксаны; или ЦМФ – циклофосфан + метотрексат + 5-фто-



рурацией). При наличии положительного рецепторного статуса назначали эндокринотерапию в течение 5 лет (рисунок 2).

Обязательным условием включения больных в исследование HERA являлось сохранение фракции выброса левого желудочка ≥ 55% (по данным ЭХО-КГ или MUGA).

Критериями исключения были сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или неконтролируемая артериальная гипертензия.

Герцептин назначался в нагрузочной дозе 8 мг/кг, затем каждые 3 недели в дозе 6 мг/кг в течение 1 или 2 лет. В случае задержки очередного введения Герцептина более чем на 7 дней требовалось повторное назначение нагрузочной дозы препарата.

Терапия Герцептином должна была быть прекращена при развитии симптоматической сердечной недостаточности и/или снижении фракции выброса левого желудочка ≤ 45%.

Все больным, включая группу наблюдения, был обеспечен тщательный кардиологический контроль (ЭКГ в 12 отведениях, оценка фракции выброса левого желудочка с помощью эхокардиографии или MUGA через 3, 6, 12, 18, 24, 36 и 60 месяцев после рандомизации).

С декабря 2001 г. по март 2005 г. в различных центрах мира в исследование HERA была включена 5081 женщина с ранними стадиями РМЖ и гиперэкспрессией HER-2. Из их числа 1694 женщины были включены в группу терапии Герцептином в течение 1 года, 1694 – в группу двухлетней терапии Герцептином, 1693 – в группу наблюдения. Промежуточный анализ результатов исследования был недавно представлен для группы одногодичной терапии Герцептином и группы наблюдения [6]. Медиана наблюдения составила 1 год.



Рисунок 3. График безрецидивной выживаемости в группе наблюдения по сравнению с группой Герцептина

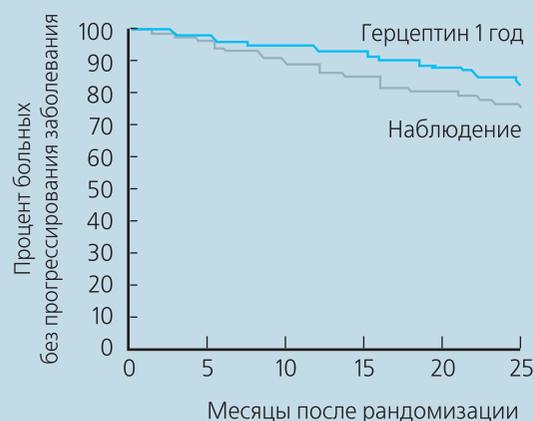


Таблица 1. Частота неблагоприятных исходов в исследовании HERA

Исходы	Группа наблюдения, n (%)	Группа Герцептина, n (%)
Местный рецидив	37 (2,2)	17 (1,0)
Регионарный рецидив	13 (0,8)	10 (0,6)
Отдаленные метастазы:	154 (9,1)	85 (5,0)
- мягкие ткани	19 (1,1)	6 (0,3)
- кости	38 (2,2)	24 (1,4)
- ЦНС	15 (0,9)	21 (1,2)
- другие органы	82 (4,8)	34 (2,0)
Контралатеральный РМЖ	7 (0,4)	6 (0,4)
Метахронный рак (кроме рака второй молочной железы)	6 (0,4)	3 (0,2)
Смерть от различных причин, включая РМЖ	37 (2,2)	29 (1,7)

Средний возраст пациенток составил 49 лет, 2/3 больных имели метастазы в подмышечные лимфатические узлы, у 48% женщин обнаруживались негативные в отношении гормональных рецепторов опухоли.

Из числа участниц исследования 94% больных получали адъювантно антрациклин-содержащие режимы химиотерапии, 26% – таксаны, 76% – лучевую терапию. Основным препаратом эндокринотерапии являлся тамоксифен.

В группе терапии Герцептином было зафиксировано 127 неблагоприятных исходов против 220 – в группе наблюдения (таблица 1).

Использование Герцептина статистически значимо снижало риск развития отдаленных метастазов и, тем самым, увеличивало безрецидивную выживаемость (рисунок 3).

Безопасность применения Герцептина была оценена в 3413

случаях: у 1710 больных в группе наблюдения и у 1677 – в группе одногодичной терапии Герцептином.

При применении Герцептина не было отмечено случаев смерти от кардиологических причин (в контрольной группе – 1 случай).

Развитие симптомов сердечной недостаточности любой степени (включая III-IV степени) отмечено у 29 (1,7%) больных в группе Герцептина и одной (0,06%) пациентки в группе наблюдения ($p < 0,001$). При этом развитие сердечной недостаточности III-IV степени по критериям NYHA в группе Герцептина наблюдалось у 9 (0,54%) больных.

Бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка менее 50% имело место у 7,1% больных из группы Герцептина и у 2,2% – из группы наблюдения ($p < 0,001$).

На основании промежуточного анализа результатов исследова-

ния HERA сделаны следующие выводы:

- назначение Герцептина в течение 1 года после операции и адъювантной химиотерапии больным ранними стадиями РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 значительно (на 46%) повышает безрецидивную выживаемость;
- клиническая эффективность Герцептина не зависит от рецепторного статуса опухоли, количества пораженных лимфатических узлов, режимов используемой адъювантной химиотерапии;
- использование Герцептина в течение 1 года сопровождается низким риском развития симптоматической сердечной недостаточности (в т.ч. III-IV степени): 1,7% в группе Герцептина против 0,06% в группе наблюдения [6].

В настоящее время исследование HERA продолжается. Полученные промежуточные результаты представляются весьма перспективными и обнадеживающими. В 2008 г. ожидается получение ответа на вопрос об оптимальной длительности адъювантной терапии Герцептином (1 или 2 года) у больных ранними стадиями РМЖ с гиперэкспрессией HER-2.

С учетом высокого риска рецидива болезни при гиперэкспрессии HER-2/neu у больных РМЖ после оперативного лечения и современной химиотерапии полученные результаты доказывают целесообразность адъювантного применения Герцептина в течение 1 года. 

Список литературы:

1. Ross JS, Fletcher JA. HER-2/neu gene and protein in breast cancer. *American Journal of Clinical Pathology* 1999;112:53–67.
2. Press MJ, Bernstein L, Thomas PA, et al. Her-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997;15:2894–904.
3. Hotaling TE, Reitz B. The humanized anti-HER2 antibody rhuMAB Her2 mediates antibody dependent cell-mediated cytotoxicity via FcγRIII. *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 37471.
4. Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, et al. Tumor biology: Herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature* 2002;416:279–80.
5. Harries M, Smith I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin). *Endocrine-Related Cancer* 2002;9:75–85.
6. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER-2 Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659–72.



Адьювантная терапия Герцептином — шанс на излечение больных HER2-положительным раком молочной железы



Адьювантная терапия Герцептином значительно увеличивает выживаемость без признаков заболевания и выживаемость без прогрессирования у пациенток с HER2-положительным ранним раком молочной железы*

56%

увеличение безрецидивной выживаемости*

50%

снижение риска развития отдаленных метастазов*

* M.J. Piccart-Gebhart, ASCO, Scientific Session, May, 2005