

S. RUECKERT  
I. RUEHL  
S. KAHLERT  
G. KONECNY  
M. UNTCH

Мюнхен

# Моноклональные антитела в лечении рака молочной железы: Трастузумаб

*Рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное из злокачественных новообразований у женщин во всем мире. В США за 2004 г было впервые выявлено 216 000 случаев РМЖ и зарегистрировано 40 000 смертельных исходов.*

**Н**аряду с хирургическими методами лечения, лучевой, химио- и гормональной терапией, иммунотерапия – новое многообещающее направление в борьбе с РМЖ. Трастузумаб (Герцептин®; Genentech, Inc., Калифорния, США) – первый препарат для лечения РМЖ, представляющий собой антитела, одобренный американским Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментозных средств (the US Food and Drug Administration – FDA).

Ген HER-2/c-erbB-2 (человеческий гомолог крысиного проонкогена neu) расположен на хромосоме 17q21 и кодирует рецептор HER-2/neu эпидермального фактора роста. Рецептор представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 185 кДа, обладающий тирозинкиназной активностью (2-4). HER-2/neu формирует гомо- или гетеродимеры с другими представителями семейства рецепторов, типа HER 3 и HER 4, связывая специфичные лиганды, neuregulin/herregulin (5,6). Димеризация HER-2/neu приводит к активации рецептора, что запускает каскад механизмов, приво-

дящих к пролиферации и дифференцировке клеток (7). У человека HER-2/neu выявляется в нормальных тканях, однако его гиперэкспрессия или амплификация гена характерна только для опухолевых клеток и встречается в 20-25 % случаев РМЖ. Гиперэкспрессия белка вызывает независимую от лиганда активацию рецептора и, как следствие, митогенную активность. У пациенток с данными изменениями наблюдается более агрессивное течение болезни и неблагоприятный прогноз (8-11). После установления роли амплификации гена/гиперэкспрессии белка в патогенезе заболевания начались исследования ингибиторов рецептора HER-2/neu.

Мышиное моноклональное антитело, 4D5, избирательно блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER-2/neu, тогда как деление клеток с нормальным содержанием HER-2/neu значительно не ингибируется (12). Антитела избирательно связываются с внеклеточным доменом рецептора HER-2/neu. Была произведена замена всех компонентов мышиных антител человеческими (кроме антиген-связывающей области), в связи с чем достигнуты увеличение клинической эффективности и снижение иммуногенности (13). Полученное моноклональное антитело IgG1 на 95% человеческого происхождения и известно под названием Трастузумаб (Герцептин). **Это первый продукт геной инженерии**, рекомендованный для лечения РМЖ. Точный механизм противоопухолевой активности Трастузумаба до конца не ясен, но

предложено несколько вариантов. Трастузумаб высоко избирательно связывается с HER-2/neu и приводит к интернализации комплекса HER-2/neu – Трастузумаб с дальнейшей регуляцией экспрессии рецептора на поверхности клетки. Это ведет к подавлению передачи сигнала, индуцированного HER-2/neu, по ras/raf/MAP-киназному и PI3-киназному/AKT путям. In vitro, Трастузумаб проявляет антиангиогенную активность, уменьшая продукцию фактора роста эндотелия сосудов. Для работы Трастузумаба требуется неповрежденный Fc домен антитела, поскольку роль играет и антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность. Таким образом, Трастузумаб действует через сложную систему механизмов, влияя на экспрессию рецептора, передачу сигнала, ангиогенез и иммунный ответ (14,15).

Доказана эффективность Трастузумаба как в режиме монотерапии, так и его аддитивный и синергический эффекты в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами или гормональной терапией. Изучалось влияние сочетания Трастузумаба с химиотерапевтическими препаратами на рост клеток/опухоли в культуре ткани и моделях ксенотрансплантата (гетеротрансплантата). Был доказан синергизм Трастузумаба и цисплатина/карбоплатина, винорелбина, тиотепа, гемцитабина в низких концентрациях и этопозида. Также показан синергизм Трастузумаба и доксорубицина, эпирубицина, паклитаксела, доцетаксела, винбластина и метотрексата. In vitro выявлен

антагонизм между фторурацилом и Трастузумабом (16-18).

Комбинация Трастузумаба и тамоксифена при воздействии на клеточную линию РМЖ BT-474 человека (эстрогенпозитивную (PЭ+) с амплифицированным HER-2/neu) привела к большему ингибирующему эффекту на пролиферацию клеток по сравнению с монотерапией (19). Было изучено влияние Трастузумаба в сочетании с фулвестрантом на рост клеточных линий РМЖ человека, экспрессирующих различные уровни PЭ и HER-2/neu. Отмечен общий ингибирующий эффект только на клетки ML20, которые экспрессируют PЭ и HER-2/neu (20).

После клинической оценки ингибирующего эффекта Трастузумаба на рост опухоли как при монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, Трастузумаб был одобрен FDA в сентябре 1998 года. В Европе это произошло на 2 года позже, в 2000 году.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Изучена фармакокинетика Трастузумаба у пациенток с метастатическим раком молочной железы (МРМЖ) (с короткой продолжительностью заболевания), в зависимости от дозы: еженедельно внутривенно вводилось 10, 50, 100, 250 или 500 мг Трастузумаба. Выявлено, что период полувыведения увеличивается, а клиренс снижается с увеличением дозы препарата (средняя продолжительность периода полувыведения 1,7 дня при введении 10 мг против 12 дней при 500 мг).

При стандартном режиме дозирования нагрузочная доза составляет 4 мг/кг, после чего вводится 2 мг/кг еженедельно. При этом среднее значение периода полувыведения (t1/2) составляет 28,5 дней (95% доверительный интервал [ДИ] 25,5 – 32,8 дня) с периодом элиминации до 20 недель (95% ДИ 18-24 недели). Установившаяся концентрация держится в течение 20 недель (95% ДИ 18-24 недели), AUC (площадь под кривой) – 578 мг/день/л, средняя максимальная концентрация в сыворотке (Cmax) и средняя минимальная концентрация (Cmin) –

110 и 66 мг/л, соответственно. Среднее значение клиренса после введения стандартной дозы, как упомянуто выше, составляет 0,225 л/день. При еженедельном внутривенном введении Трастузумаба объем распределения препарата приближается к объему сыворотки (2,95л) (21,22).

В фармакокинетическом исследовании первой фазы приняло участие 18 пациенток с МРМЖ. Они получали 1, 2, 4 и 8 мг/кг Трастузумаба (через 3 недели после нагрузочной дозы проводилось еженедельное введение препарата в течение 9 недель). Выявлено увеличение средней Cmax в зависимости от дозы (19,15 мг/л при дозе 1 мг/кг против 169,66 мг/л при дозе 8 мг/кг), так же, как и времени полувыведения (2,7 против 10,4 дней), и уменьшение среднего значения клиренса (14,1 против 5,6 мл/дней/кг). Cmin составила 3,6, 6,5, 40,2 и 87,9 мг/л соответственно дозам Трастузумаба в порядке увеличения. Сначала Cmin для 2 мг/кг была ниже, чем необходимая концентрация (основана на наблюдениях in vitro и составляет более 10 мкг/мл). Однако после введения препарата еще

1 раз (в последующую неделю) Cmin достигла необходимого значения. У одной пациентки с высокой концентрацией циркулирующего внеклеточного домена рецептора HER-2/neu в течение долгого времени наблюдалось сниженное содержание Трастузумаба в сыворотке (23). Был изучен также альтернативный режим дозирования Трастузумаба: препарат вводился внутривенно каждые 3 недели (первоначально 8 мг/кг, потом 6 мг/кг каждые 3 недели). Концентрации Трастузумаба в сыворотке крови при таком режиме дозирования и при еженедельном введении практически идентичны (24). У пациенток с РМЖ и метастазами в головной или спинной мозг эффекта от лечения Трастузумабом не ожидается, так как в цереброспинальную жидкость попадает минимальное количество Трастузумаба (25). Официальных исследований по взаимодействию препаратов не проводилось. Согласно данным Genentech, сопутствующее введение антрацилина/циклофосфамида или паклитаксела не влияет на фармакокинетику (21,22).

У одной пациентки (0,5 %) из 211 выявлен определяемый уровень



**Трастузумаб** (Герцептин®, Genentech, Inc., Калифорния, США) – это рекомбинантные моноклональные антитела, которые избирательно связываются с внеклеточным доменом рецептора HER-2/neu. Гиперэкспрессия последнего наблюдается в 20-25 % случаев рака молочной железы. В клинических исследованиях была доказана эффективность монотерапии Трастузумабом при метастатическом раке молочной железы и его высокая противоопухолевая активность в комбинации с химиотерапией по сравнению с изолированным применением химиотерапии. Показания для монотерапии Трастузумабом и комбинации его с различными химиопрепаратами варьируют в зависимости от страны и основываются в большинстве случаев на исследованиях эффективности и безопасности. Наилучший клинический эффект при назначении Трастузумаба наблюдается у пациенток с гиперэкспрессией HER-2/neu 3+ (выявленной с помощью иммуногистохимического анализа) или с положительным результатом метода флуоресцентной гибридизации in situ, определяющего амплификацию гена. При этом отмечена хорошая переносимость этого препарата. Основным осложнением является кардиотоксичность Трастузумаба, в связи с чем рекомендуется контроль за функцией сердца. Исследования по применению Трастузумаба в адьювантном и неoadьювантном режимах продолжаются и в настоящее время.

антител против Трастузумаба. Однако это не сопровождалось аллергическими реакциями или другими клиническими признаками (26).

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ. ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАСТУЗУМАБА

После многообещающих результатов предварительных клинических исследований (27,28) началась серия основных исследований Трастузумаба при МРМЖ как в качестве монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией (таблица 1).

После представления результатов исследований по эффективности и безопасности Трастузумаба FDA одобрил препарат для лечения МРМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu. Показания для монотерапии Трастузумабом и сочетания его с различными препаратами варьируют в зависимости от страны и основываются, в большинстве случаев, на исследованиях эффективности и безопасности. В Германии в качестве препаратов первой линии рекомендована комбинация Трастузумаба с паклитакселом или доцетакселом. Или же Трастузумаб используется в качестве монотерапии во второй или третьей линии после предшествующей терапии антрациклинами и/или таксанами.

Выполнено исследование по изучению монотерапии Трастузумабом, в котором приняли участие 222 пациентки с МРМЖ, полу-

чавших ранее 1 или 2 препарата (H0649g). Режим дозирования был следующим: нагрузочная доза Трастузумаба составляла 4 мг/кг (внутривенно), затем вводили по 2 мг/кг еженедельно до прогрессирования болезни (без дополнительной химиотерапии). Независимой экспертной комиссией зарегистрировано 8 случаев полной (4 %) и 26 случаев частичной (12%) ремиссии. Средняя продолжительность ремиссии составила 9,1 месяца, медиана времени до прогрессирования – 3,1 месяца, до развития резистентности – 2,4 месяца, медиана выживаемости – 13 месяцев. В случаях положительного ответа на Трастузумаб медиана времени до развития резистентности среди 34 пациенток составила 11 месяцев (26).

Эффективность монотерапии Трастузумабом доказана также и в другом исследовании. В нем приняло участие 114 женщин с МРМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu степени 2 + или 3 + (H0650g). В качестве первой линии лечения пациенткам был назначен Трастузумаб в дозе 2 мг/кг еженедельно (после нагрузочной дозы 4 мг/кг) или в более высокой дозе – 4 мг/кг еженедельно (после нагрузочной 8 мг/кг). Суммарная частота ответа (частичная+полная ремиссия) на лечение составила 26%, а медиана выживаемости – 24,4 месяца. Статистически значимых отличий между двумя группами пациенток с разными режимами дозирования выявлено не было (29).

В ходе рандомизированного

многоцентрового исследования (H0648g) с помощью иммуногистохимического метода (ИГХ) отобрано 469 пациенток с МРМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu 2 + или 3 +. После рандомизации больным была назначена либо изолированная химиотерапия, либо в сочетании с Трастузумабом (внутривенное введение в дозе 2 мг/кг еженедельно). В ходе открытой фазы пациентам разрешалось при прогрессировании болезни переходить на терапию с Трастузумабом. Схема химиотерапии зависела от наличия или отсутствия предшествующей адъювантной (постоперационной) терапии антрациклинами. Пациенткам, не получавшим антрациклины в адъювантном режиме, назначался доксорубин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> или эпирубицин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, плюс циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> (n = 281) 1 раз в 3 недели, не менее 6 курсов. Пациенткам с предшествующим лечением антрациклинами назначался паклитаксел в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели (n = 188). При добавлении Трастузумаба к химиотерапии наблюдалось улучшение следующих показателей: времени до прогрессирования (7,4 против 4,6 месяцев, p < 0,001), времени до развития резистентности (6,9 против 4,5 месяцев, p < 0,001), частоты общего ответа (50 % против 32 % пациенток, p < 0,001), средней продолжительности ремиссии (9,1 против 6,1 месяцев, p < 0,001) и медианы выживаемости (25,1 против 20,3 месяцев, p = 0,046).

С помощью ретроспективного анализа произведена оценка влияния возраста на клинический эффект. Менее благоприятный результат наблюдался у пациенток в возрасте > 60 лет. Однако после добавления Трастузумаба в схему лечения выживаемость увеличилась (14 против 19 месяцев) (31).

Эффективность и безопасность комбинации Трастузумаба и таксанов подтверждены в исследованиях III фазы. В сравнительном исследовании изучена эффективность комбинации Трастузумаба+доцетаксела и монотерапии доцетакселом в качестве первой линии лечения. В исследование были включены 188 пациенток (ИГХ 3 + и/или

**Таблица 1. Клинические преимущества Трастузумаба при МРМЖ в качестве монотерапии или в сочетании с таксанами, антрациклинами и циклофосфамидом.**

Режим	Частота ответа (%)			Медиана времени до прогрессирования (мес.)	Медиана времени до развития резистентности (мес.)	Медиана выживаемости (мес.)
	ОО	ПР	ЧР			
Монотерапия П (n=96) [30]	17	2	15	3.0	2.9	18.4
Т+П (n=92) [30]	41	8	34	6.9	5.8	22.1
АЦ (n=138) [30]	42	4	38	6.1	5.6	21.4
Т+АЦ (n=143) [30]	56	8	48	7.8	7.2	26.8
Монотерапия Д (n=94) [32]	34	2	34	5.7	НД	22.1
Т+Д (n=92) [32]	61	7	54	10.6	НД	30.5
Т: первая линия (n=114) [29]	26	6	20	3.8	НД	24.4
Т: вторая или третья линия (n=222) [26]	15	4	12	3.1	2.4	13

А – Доксорубин или эпирубицин, Ц – Циклофосфамид, Д – доцетаксел, П – Паклитаксел, Т – Трастузумаб, ЧР – частичная ремиссия, ОО – общий ответ, ПР – полная ремиссия  
НД – нет данных

FISH+)(M77001). 64% больных в группе Трастузумаб+доцетаксел и 55 % в группе доцетаксела получали антрациклины в адьювантном режиме.

Нагрузочная доза Трастузумаба составила 4 мг/кг, внутривенно, затем по 2 мг/кг еженедельно до прогрессирования. Доцетаксел вводили в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели – 6 курсов. Пациенткам с выявленным прогрессированием на монотерапии доцетакселом разрешалось переходить на лечение Трастузумабом. При использовании комбинации Трастузумаб+доцетаксел наблюдалось улучшение следующих показателей (по сравнению с монотерапией доцетакселом): общий ответ (61 против 34 %,  $p = 0,0002$ ), медиана продолжительности ремиссии (11,4 против 5,1 месяцев,  $p = 0,0011$ ), медиана времени до прогрессирования (10,6 против 5,7 месяцев,  $p = 0,0001$ ) и медиана выживаемости (30,5 против 22,1 месяцев,  $p = 0,0062$ ). Медиана выживаемости в группе Трастузумаб+доцетаксел составила 30,5 месяца, в группе доцетаксела с последующим назначением Трастузумаба после прогрессирования – 24,5 месяца (48 % пациенток перешли на терапию Трастузумабом), а в группе монотерапии доцетакселом 19,1 месяцев (32).

### КОМБИНАЦИИ ТРАСТУЗУМАБА С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Доклинические данные свидетельствуют о синергизме Трастузумаба и цитотоксических препаратов. Большинство комбинаций изучены в клинических исследованиях II или III фаз.

*Таксаны+Трастузумаб в еженедельном режиме дозирования*

В исследовании приняли участие 95 пациенток с МРМЖ. Им был назначен паклитаксел (90 мг/м<sup>2</sup>) и Трастузумаб в стандартной дозе в еженедельном режиме. Общая продолжительность курса составила 25 недель. Частота общего ответа (ЧОО) среди пациенток с опухолью, гиперэкспрессирующей HER-2/neu, составила 67-81 % в зависимости

от метода выявления гиперэкспрессии или амплификации. Для сравнения частота общего ответа среди пациенток с нормальной экспрессией HER-2/neu – 41-46 % (33). У 30 пациенток, получавших в качестве 1 или 2 линии терапии доцетаксел (35 мг/м<sup>2</sup>) + Трастузумаб в еженедельном режиме в виде 4-недельного курса (3 недели лечения, 1 неделя – перерыв), ЧОО составила 63 %. ЧОО у пациенток с FISH+ опухолями – 67 %. Медиана времени до прогрессирования равнялась 9 месяцам (34).

*Антрациклины и Трастузумаб*

Доказано увеличение кардиотоксичности при совместном применении трастузумаба с антрациклинами, в связи с чем данная комбинация не разрешена FDA. Однако частота ответа была достаточно высока, поэтому проведена серия исследований по эффективности и безопасности данной комбинации препаратов. В ходе проспективного исследования произведена оценка безопасности для сердечно-сосудистой системы сочетания Трастузумаба с эпирубицином/циклофосфамидом (ЕС) в параллельных группах пациенток с МРМЖ HER-2/neu+. Пациенткам с HER-2/neu+ (ЕС60+Н,  $n = 26$ ; ЕС90+Н,  $n = 25$ , Н – Герцептин) назначалась стандартная доза Трастузумаба и эпирубицина (60 или 90 мг/м<sup>2</sup>)/циклофосфамид (600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 3 недели, 4-6 курсов. 23 пациентки HER2- прошли 6 трехнедельных курсов лечения ЕС (90/600 мг/м<sup>2</sup>). У двух пациенток (ЕС90+Н) была выявлена клинически проявляющаяся застойная сердечная недостаточность (ЗСН), а у одной пациентки (ЕС60+Н) – бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до 50 %. Частота общего ответа на ЕС60+Н и ЕС90+Н были 62 и 64 % соответственно, и 26 % для ЕС90 (35). В аспекте безопасности для сердечной деятельности липосомальный доксорубин обладает неоспоримым преимуществом по сравнению с обычным доксорубицином (36). Комбинация Трастузумаба и липосомального доксорубина достаточно эффективна. ЧОО составляет

58 % (в группе из 33 пациенток) (37), и 55 % (в группе из 29 пациенток с МРМЖ, прошедших лечение по схеме 50 мг/м<sup>2</sup> пегилированного липосомального доксорубина каждые 4 недели + Трастузумаб в еженедельном режиме). У этих пациенток клинически проявляющаяся ЗСН не выявлена (38).

*Винорелбин и Трастузумаб*

В исследовании приняли участие 40 женщин с МРМЖ HER-2/neu+ (82% из них проходили лечение ранее). Винорелбин назначался в дозе 25 мг/м<sup>2</sup>, еженедельно, а Трастузумаб – в стандартном еженедельном режиме. Продолжительность исследования – 27 недель. Суммарная частота ответа составила 75%, а для больных, получавших лечение, в качестве 1 линии – 84%. Среди пациенток, получавших лечение в качестве 2 или 3 линии, данный показатель равнялся 60%. В группе больных, с предшествующей химиотерапией на основе таксанов и антрациклинов, эффективность была 73%, причем время до прогрессирования в группе терапии 1 линии составило 34 недели, в то время как в группе терапии 2 или 3 линии – 16 недель (39).

Аналогичные данные, подтверждающие высокую эффективность комбинации винорелбина и Трастузумаба в 1 линии лечения МРМЖ, были получены в двух многоцентровых исследованиях. ЧОО составила 68% и не зависела от предшествующей химиотерапии (40). В работе Jahanzeb с соавт. данный показатель равнялся 78%, причем значение его менялось при разной степени гиперэкспрессии HER-2/neu (при ИГХ 3+ – ЧОО 82 %; при ИГХ 2+ – ЧОО 58 %) (41).

*Капецитабин и Трастузумаб*

В ходе 2 небольших исследова-

Золотым стандартом для выявления HER-2/neu на сегодняшний день признан ИГХ. С помощью данного метода можно определить уровень гиперэкспрессии трансмембранного гликопротеина HER-2/neu. Для этого используют зафиксированную в парафине ткань и моно- или поликлональные антитела.

ний была изучена эффективность данной комбинации препаратов. Капецитабин назначался в дозе 1125 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день или 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день (42,43), Трастузумаб – по стандартной схеме. Частота ответа составила 62 % (8 из 13 пациентов) и 53 % (9 из 17 пациентов) соответственно. В Германии в ходе мультицентрового рандомизированного исследования III фазы проводится сравнительный анализ эффективности монотерапии Капецитабином (в дозе 2500 мг/м<sup>2</sup> перорально, с 1 по 14 день, каждые 3 недели до прогрессирования) или комбинации с Трастузумабом (Капецитабин в дозе 2500 мг/м<sup>2</sup> перорально, с 1 по 14 день, каждые 3 недели до прогрессирования, Трастузумаб в дозе 6 мг/кг, 1 раз в 3 недели, внутривенно, до прогрессирования). В исследовании принимают участие 282 пациентки с МРМЖ HER-2/neu+ и прогрессированием после предшествующего лечения таксанами и Трастузумабом (лечение проводилось вне прогрессирования). Исследователей интересует, в первую очередь, время до прогрессирования.

#### *Гемцитабин и Трастузумаб*

Известны результаты исследования II фазы, в котором приняли участие 25 пациенток с МРМЖ HER-2/neu+. Гемцитабин назначался в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup>, в первый и восьмой дни, а Трастузумаб – в режиме 1 раз в 3 недели. ЧОО составила 64 % (12 % – полная ремиссия, 52 % – частичная ремиссия) (44). В исследовании II фазы также была доказана высокая эффективность комбинации из 3 препаратов в качестве 1 линии терапии МРМЖ HER-2/neu+. Эта комбинация включала: гемцитабин (1200 мг/м<sup>2</sup>, 1 и 8 дни), паклитаксел (175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день, 6 курсов) и Трастузумаб еженедельно. Общий ответ наблюдался у 28 пациенток из 42 (67%): у 4 пациенток наступила полная ремиссия (10%), у 24 – частичная (57%), у 7 – стабилизация процесса (17%), и прогрессирование – у 6 больных (14 %). Медиана времени до развития резистентности к терапии равна 9 месяцев (45).

Комбинация Гемцитабина и Трастузумаба показала высокую

эффективность и безопасность у пациенток, уже прошедших интенсивное лечение, 95% пациенток (из 64) получали ранее антрациклины и таксаны. В исследовании II фазы женщинам назначались Гемцитабин (1200 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, трехнедельный курс: 2 недели – лечение, 1 – перерыв) плюс Трастузумаб в еженедельном режиме (нагрузочная доза 4 мг/кг, затем 2 мг/кг) до прогрессирования. ЧОО среди пациенток, принявших участие в исследовании, составила 38 % (23 из 61) и 44 % среди 39 больных со степенью экспрессии HER-2/neu 3+. Средняя продолжительность ремиссии равна 5,8 месяцам, медиана выживаемости – 14,7 месяцам, и медиана времени до прогрессирования – 5,8 месяцам (46).

#### *Производные платины и Трастузумаб*

Многообещающие результаты исследований *in vitro* о синергизме производных платины и Трастузумаба стали основанием для продолжения исследований (27). По полученным данным, ЧОО составила 26%, а средняя продолжительность ремиссии – 5,3 месяцев. Международная группа по исследованию РМЖ (BCIRG) и специалисты Калифорнийского университета (один из научно-исследовательских онкологических институтов Лос-Анджелеса – UCLA-ORN) исследовали эффективность комбинации Доцетаксел+Трастузумаб с цисплатином или карбоплатином у больных с РМЖ HER-2/neu+. В каждом исследовании приняло участие 62 пациентки. Больные проходили в среднем по 6 курсов лечения, включающего доцетаксел (75 мг/м<sup>2</sup>) и цисплатин (BCIRG 101 study) в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин (UCLA-ORN), AUC= 6 в первый день и затем в режиме 1 раз в 21 день. Трастузумаб назначался в дозе 4 мг/кг в первый день, а затем – по 2 мг/кг еженедельно в течение 1 года или до прогрессирования. ЧОО составила 79 и 56 %, медиана времени до прогрессирования – 9,9 и 12,7 месяцев соответственно (47). Был произведен анализ эффективности при лечении 36 пациенток с МРМЖ HER-2/neu+. Сравнили эффективность введения препара-

тов каждые 3 недели (паклитаксел, 200 мг/м<sup>2</sup>; карбоплатин AUC= 6; Трастузумаб, 8 мг/кг, а затем 6 мг/кг) и еженедельный режим (паклитаксел, 80 мг/м<sup>2</sup>; карбоплатин AUC= 2; Трастузумаб). Преимущество было за последним. Частота ответа в течение 4 недель при режиме 1 раз в 3 недели составила 50%, в то время как при еженедельном – 78 %. Медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП) равна 8,8 против 13,4 месяцев и через 1 год – 27 против 56 % соответственно. При еженедельном режиме дозирования выявлен благоприятный профиль безопасности (48). В рандомизированном исследовании III фазы приняло участие 188 женщин с МРМЖ HER-2/neu+. Добавление в схему лечения карбоплатина (к Трастузумабу и паклитакселу) позволило значительно улучшить показатели ЧОО (52 против 36 %) и времени до прогрессирования (11,9 против 6,8 месяцев). Также наблюдалась тенденция к увеличению общей выживаемости (42,1 против 33,3 месяцев) (49).

#### *Эндокринотерапия и Трастузумаб*

Существуют данные о взаимодействии HER-2/neu и рецепторов эстрогена (РЭ) при РМЖ. На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных, доказывающих, что гиперэкспрессия HER-2/neu связана с резистентностью к гормонотерапии, особенно тамоксифеном (50,51). Lipton и др. выявили сокращение времени до прогрессирования у пациенток с МРМЖ, получающих гормональную терапию, и повышенным содержанием сывороточного HER-2/neu (51). Также отмечалось снижение эффекта при лечении тамоксифеном пациенток с гиперэкспрессией HER-2/neu и положительными рецепторами гормонов (52). Это происходит, возможно, из-за наличия в опухолевых клетках, гиперэкспрессирующих HER-2/neu, механизма регуляции РЭ-и РП рецепторов (РП – рецепторы прогестерона) (53). Проведено исследование, сравнивающее эффективность летрозолола и тамоксифена в неоадъювантном режиме у пациенток в постменопаузе с РМЖ РЭ+ и/или РП+. Частота ре-

миссий составила 88% для пациенток (PЭ+ и EGFR и/или HER-2/neu+), получающих летрозол, и 21% – для получающих тамоксифен. В группе пациенток (EGFR-/HER-2/neu-отрицательные) наблюдался схожий ответ на оба препарата (54 и 42%) (54). Поэтому было сделано предположение о рациональности комбинированной терапии Трастузумабом и ингибиторами ароматазы. В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое открытое исследование III фазы по изучению анастрозола (1 мг в день) в комбинации с Трастузумабом или без него. В нем принимают участие 202 пациентки с МРМЖ с положительными рецепторами гормонов, HER-2/neu+. Кроме того, ученые активно изучают эффективность лечения летрозолом с Трастузумабом или без него. В самом большом исследовании в этом на-

правлении, в качестве первой линии терапии РМЖ задействовано 300 пациенток

#### Адьювантная комбинированная терапия

Накопилось достаточно данных об эффективности сочетания химиотерапии и Трастузумаба у пациенток с МРМЖ HER-2/neu+. Естественно, стал интересен вопрос о рациональности применения Трастузумаба в адьювантном и неоадьювантном режиме.

В настоящее время проводятся 4 крупномасштабных, мультицентровых, рандомизированных исследования, в задачи которых входит и мониторинг функционирования сердечно-сосудистой системы. Также в каждом исследовании предусмотрена контрольная группа без Трастузумаба, получающая в качестве лечения стандартные режимы химиотерапии: NCCTG №9831;

NSABP B-31; BCIRG 006; HERA.

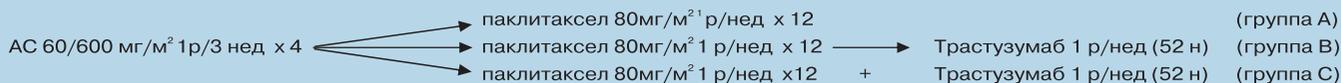
Схемы лечения представлены на рисунке 1.

Во всех исследованиях введение Трастузумаба прекращалось при появлении признаков ЗСН и временно приостанавливалось при снижении ФВЛЖ. В исследованиях NSABP и NCCTG № 9831 применяются доксорубицин + циклофосфамид, затем паклитаксел и Трастузумаб (одновременно или последовательно). Последнее исследование в 2002 году было временно приостановлено в связи с возникновением случаев неблагоприятного влияния лечения на сердечно-сосудистую систему. Однако последующие исследования не подтвердили повышенную кардиотоксичность препарата, в связи с чем данное исследование было повторно открыто в том же году. В BCIRG производилась оценка синергизма комби-



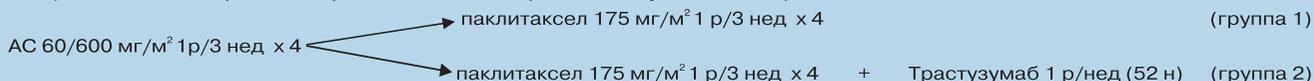
### 1. NCCTG № 9831

(HER-2/neu<sup>+</sup>, метастазирование в региональные лимфатические узлы или его высокий риск, n=3300)



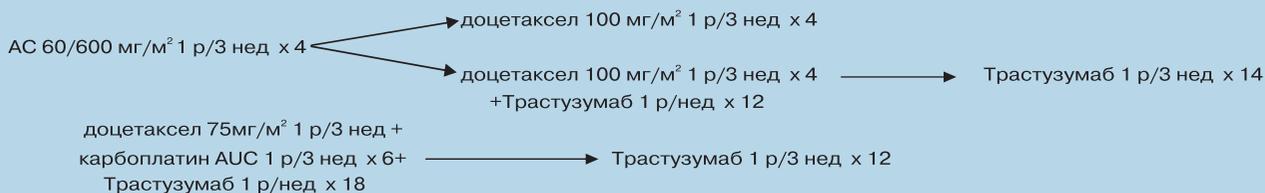
### 2. NSABP B-31

(HER-2/neu<sup>+</sup>, метастазирование в региональные лимфатические узлы, n=2700)



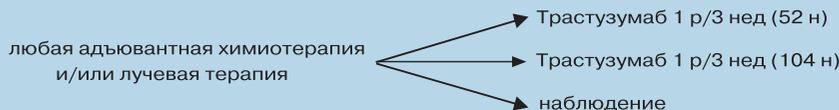
### 3. BCIRG 006

(HER-2/neu<sup>+</sup>, метастазирование в региональные лимфатические узлы или его высокий риск, n=3150)



### 4. HERA

(HER-2/neu<sup>+</sup>, метастазирование в региональные лимфатические узлы или его высокий риск, n=5090)



**Рисунок 1. Схемы лечения в четырех крупномасштабных адьювантных исследованиях Трастузумаба**  
 1 р/нед – 1 раз в неделю, 1 р/3 нед – 1 раз в 3 недели, АС – доксорубицин/циклофосфамид

нации доцетаксел+карбоплатин с Трастузумабом. В исследовании HERA сравнивалась эффективность монотерапии Трастузумабом (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем 6 мг/кг 1 раз в 3 недели, в течение 1 года или 2 лет) с группой наблюдения без Трастузумаба после курса адекватной адъювантной химио- и/или лучевой терапии.

Первые данные исследований по адъювантному применению Трастузумаба были представлены на международном конгрессе Американского Общества Клинической Онкологии (ASCO) в 2005г. Обобщенные результаты исследований NCCTG N9831 и NSABP B-31 основаны на 395 событиях (из 3151 пациенток, проходивших лечение). Средняя продолжительность лечения составила 2,4 года на B-31 и 1,5 года на N 9831.

Трастузумаб вводился одновременно с паклитакселом после доксорубина/циклофосфамида (AC) (Группа С и Группа 2, рисунок 1). Риск рецидива сокращался при этом на 52 % по сравнению с группой контроля (Группа А и Группа 1) (стратифицированное значение  $p$  методом лог-рангов =  $3 \times 10^{-12}$ , стратифицированное отношение риска при 95% доверительном интервале (ДИ): 0,48 (0,39 – 0,60). Абсолютная разница в выживаемости без признаков заболевания составила 12% через 3 года и 18% через 4 года. Относительный риск снижения лечебного эффекта присутствовал во всех проанализированных подгруппах (возраст, статус гормональных рецепторов, размер опухоли, число лимфатических узлов с метастазами). Эффективность лечения пациенток без метастазов в лимфатические узлы (МЛУ) статистически не доказана, так как в исследовании NSABP B-31 принимали участие только пациентки с МЛУ, а в NCCTG N 9831 были включены 13% больных с высоким риском метастазирования в группе контроля и 11% – в группе исследуемого препарата. По вторичным критериям эффективности при добавлении Трастузумаба в схему лечения выявлено значительное увеличение уровня выживаемости со снижением относительного

риска на 33% в среднем в течение 2 лет (стратифицированное значение  $p$  методом лог-рангов = 0,015, стратифицированное отношение риска (95% ДИ): 0,67 (0,48 – 0,93). Абсолютная разница во времени до появления первого отдаленного рецидива составила 9% после 3 лет и 16% после 4 лет (55,56). Далее в исследовании NCCTG N 9831 была произведена оценка эффективности Трастузумаба, применяемого последовательно (Группа В; рисунок 1) или одновременно с паклитакселом (Группа С). В каждом случае выявлено уменьшение частоты рецидивов по сравнению с контрольной группой (Группа А), причем одновременное назначение по сравнению с последовательным приводило к снижению риска рецидива в 36% случаев (стратифицированное значение  $p$  методом лог-рангов = 0,0114, стратифицированное отношение риска (95% ДИ): 0,64 (0,46 – 0,91) (56). Результаты американских исследований подкрепляются данными международного исследования HERA. Назначение Трастузумаба в течение 1 года (после адъювантного курса химиотерапии) значительно увеличивало двухлетний уровень выживаемости ( $p < 0,0001$ , отношение риска [95% ДИ]: 0,54 (0,43 – 0,67) вне зависимости от начальных характеристик пациенток и включая больных без МЛУ. Добавление Трастузумаба в схему лечения также привело к увеличению уровня безрецидивной выживаемости (БРВ) и отдаленной выживаемости без признаков заболевания (ОВБЗ). Показатель БРВ через 2 года составил 78,2 против 87,2, а ОВБЗ – 81,8 против 89,7. Но при продолжении терапии в течение 1 года вторичный критерий общей выживаемости достигнут не был. В задачи анализа не входило сравнение эффективности лечения Трастузумабом в течение 12 и 24 месяцев (57).

Vuzdar и др. исследовали роль Трастузумаба при лечении пациенток с РМЖ HER-2/neu+ в неoadъювантном режиме. В ходе данного исследования рандомизировано 42 пациентки. Они получали первичную системную терапию по 2 схемам: либо 4 курса паклитаксе-

ла (225 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели), затем 4 курса FEC (фторурацил, 500 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 4 дни, эпирубицин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1 день и циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день 1 раз в 3 недели) либо та же схема, только в сочетании с Трастузумабом (2 мг/кг еженедельно  $\times$  12). Добавление Трастузумаба повлекло за собой увеличение гистологического полного ответа (pCR) с 26,3% (n = 19) до 65,2% (n = 23) (58). При других комбинациях химиотерапии и Трастузумаба в неoadъювантном режиме значение pCR колебалось между 18 и 29% (59-62). Группой исследователей проведено неoadъювантное исследование II фазы (TECHNO – Таксол, Эпирубицин, Циклофосфамид, Герцептин Неoadъювантный) с назначением эпирубина/циклофосфамида, а затем паклитаксела/Трастузумаба с последующим назначением в адъювантном периоде Трастузумаба у пациенток с первичным РМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu.

*Корреляция эффективности терапии и степени экспрессии HER-2/neu*

В исследовании с еженедельным введением паклитаксела и Трастузумаба, как сказано выше, ЧОО среди принявших участие пациенток составила 57%. Однако выявлена статистически значимая разница в уровне ЧОО в зависимости от степени экспрессии HER-2/neu. ЧОО у пациенток с гиперэкспрессией HER-2/neu была 67-81%, в то время как у больных с нормальным уровнем экспрессии HER-2/neu – лишь 41-46% (значения ЧОО колеблются в зависимости от метода выявления экспрессии, однако различие статистически значимо вне зависимости от метода) (33). Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток с МРМЖ HER-2/neu+ FISH+ , получавших монотерапию Трастузумабом. Частота ответа составила 34% среди пациенток с гиперэкспрессией HER-2/neu и 7% – с нормальным уровнем. Медиана времени до прогрессирования была 4,9 месяца в первой группе и 1,7 месяца во второй (29). В других исследованиях получены схожие результаты: более высокая частота ответа наблюдалась у пациенток с МРМЖ HER-2/neu+, ИГХ 3+ или FISH+

(26,30,63). Поэтому Трастузумаб рекомендуется назначать только больным с гиперэкспрессией HER-2/neu (ИГХ 3+ или 2+ и FISH+).

## МЕТОДЫ ОТБОРА ПАЦИЕНТОК

Золотым стандартом для выявления HER-2/neu на сегодняшний день признан ИГХ. С помощью данного метода можно определить уровень гиперэкспрессии трансмембранного гликопротеина HER-2/neu. Для этого используют зафиксированную в парафине ткань и моно- или поликлональные антитела. Получение разных результатов в разных лабораториях объясняется неодинаковым окрашиванием антител, особенностями подготовительных работ в каждой лаборатории и субъективной интерпретацией результатов. Значение ИГХ предложено оценивать в пределах от 0 до 3+. Значения 0 и 1+ классифицируются как отрицательный результат. Полное окрашивание более чем 10% опухолевых клеток (от умеренного окрашивания до интенсивного) свидетельствует соответственно об умеренной или интенсивной гиперэкспрессии HER-2/neu (3+). В случае ИГХ 2+ (от слабого окрашивания до умеренного более 10% опухолевых клеток) выполняется FISH для подтверждения гиперэкспрессии HER-2/neu. С помощью данного метода определяется количество копий гена HER-2/neu, приходящихся на ядро, что отражает амплификацию ДНК. Поскольку ДНК подвергается меньшему воздействию при подготовительных работах, чем эпителиальные белки, и так как при FISH определяется точное число гибридизаций на ядро, то данный метод зачастую считается более объективным чем ИГХ (64). Но FISH дороже, требует значительное количество времени и технически более сложный. Другой метод выявления генной амплификации – хромогенная гибридизация in situ (CISH). Был проведен ретроспективный анализ исследования Трастузумаба в качестве монотерапии. В 90% случаев (86 наблюдений) отмечалось соответствие между результатами ИГХ и FISH, а между ИГХ и CISH – в 87% (65). В од-

ном исследовании было произведено количественное определение HER-2/neu в экстракте опухолевой ткани с помощью иммуносорбента, связанного с энзимом (ELISA). Выявлена корреляция между гиперэкспрессией (IHC) и амплификацией (CISH) [66]. С помощью ELISA можно также измерить содержание циркулирующего в сыворотке антигена HER-2/neu. Высвобождение антигена происходит при разрушении металлопротеазами внеклеточного домена HER-2/neu. Однако на ранних стадиях РМЖ и небольших размерах опухоли выявить это удается очень редко. Более высокое содержание антигена в крови наблюдается уже при значительном развитии опухоли, часто при метастазировании. Поэтому прогностическое значение определения уровня HER-2/neu в сыворотке крови (и возможность использовать его для контроля) спорно и исследуется в настоящее время. Но, по данным ретроспективных исследований, наблюдается худший исход заболевания при повышенном уровне HER-2/neu в сыворотке крови (67,68). На сегодняшний день этот метод можно использовать в качестве дополнительного. Основанием же для лечения Трастузумабом является результат определения содержания HER-2/neu в опухолевой ткани.

## ТРАСТУЗУМАБ: ДОЗИРОВКИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

В соответствии с рекомендациями, нагрузочная доза Трастузумаба составляет 4 мг/кг (внутривенно, в течение более 90 минут). Затем Трастузумаб вводят еженедельно в дозе 2 мг/кг (более 30 минут). В двух исследованиях II фазы был изучен также альтернативный режим дозировки. Нагрузочная доза в обоих случаях равнялась 8 мг/кг (внутривенно, в течение 90 минут), а затем 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. Данный режим хорошо переносился пациентами, а профили безопасности сходны с таковыми при стандартном еженедельном введении препарата (69,70). Способ введения Трастузумаба исключительно внутривенный.

Был проведен ретроспективный

анализ историй болезни 80 пациентов с РМЖ, получавших вне прогрессирующей болезни монотерапию Трастузумабом либо Трастузумаб в сочетании с химиотерапией.

ЧОО составила 40% (71). Сейчас продолжительность исследования по эффективности

По результатам клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений, отмечается хорошая переносимость Трастузумаба как при монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией. При терапии Трастузумабом не наблюдаются типичные для цитостатической химиотерапии побочные эффекты, такие как алопеция, миелосупрессия, тошнота и рвота.

лечения капецитабином и Трастузумабом вне прогрессирующей болезни. Возможно, они проспективно ответят на вопрос об эффективности лечения Трастузумабом после прогрессирующей. Во всяком случае, применение Трастузумаба необходимо все время, пока наблюдается ответ на лечение или, по крайней мере, отсутствуют признаки прогрессирующей и кардиотоксического действия препарата.

## БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

По результатам клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений, отмечается хорошая переносимость Трастузумаба как при монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией. При терапии Трастузумабом не наблюдаются типичные для цитостатической химиотерапии побочные эффекты, такие как алопеция, миелосупрессия, тошнота и рвота. Самые частые побочные эффекты – субфебрильная температура и озноб. Они возникают, в основном, в первые часы после первого введения препарата (25-40% случаев) (26,29,30,32). Причем наблюдается тенденция к увеличению частоты случаев при использовании более высоких доз (29). Купировать симптомы удавалось с помощью ацетаминофена, дифенгидрамина и иногда меперидина. При повторных введениях почти у всех пациентов побочные эффекты вновь не развивались (менее чем у 3% пациентов вновь возникали лихорадка и озноб)

(26). Клинически значимые, ассоциированные с применением Трастузумаба нежелательные явления – это различные реакции на введение препарата и кардиотоксичность. В 0,3% случаев отмечались следующие реакции: одышка, гипотония, повышение артериального давления, удушье, бронхоспазм, тахикардия, снижение сатурации кислорода, респираторный дистресс-синдром. Также известно о единичных случаях реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию) и реакций со стороны дыхательной системы (вплоть до смертельных исходов). Сообщается также о появлении легочных инфильтратов, плевральных кровоизлияний, развитии одышки, некардиогенного отека легких, легочной недостаточности и гипоксии, острого дыхательного дистресс-синдрома. Группой риска являются пациентки с врожденными заболеваниями легких или с экстенсивным ростом опухоли с вовлечением в процесс легкого, что приводит к появлению одышки в покое. Более чем у 10% больных из 213, получавших монотерапию Трастузумабом, наблюдались другие побочные эффекты: боль, астения, головная боль, тошнота, рвота, усиление кашля, диарея, одышка, боль в животе, боль в грудной клетке, боль в пояснице, инфекционные осложнения, бессонница, ринит, анорексия, беспокорство, запор, фарингит, головноекружение, сыпь, гриппоподобный синдром и зуд. Добавление Трастузумаба к химиотерапии привело к увеличению частоты развития лейкопении (с 26 до 41%), инфекционных осложнений (с 29 до 47%) и анемии (с 19 до 27 %) (20).

Гепатотоксичность препарата III или IV степени по критериям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) наблюдалась у 12% пациенток, получающих Трастузумаб в качестве монотерапии. В 60 % случаев токсичность была связана с прогрессированием болезни с вовлечением печени. Нефротоксичность Трастузумаба не отмечена.

Безопасность применения Трастузумаба у беременных женщин не доказана. На сегодняшний день не накоплено достаточно данных о

содержании препарата в материнском молоке, влиянии его на плод и репродуктивную функцию (21).

### КАРДИТОКСИЧНОСТЬ

Во время основных исследований Трастузумаба было выявлено серьезное нежелательное явление – сердечная дисфункция (СД). В основном, она протекала в виде систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и иногда застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Произведен ретроспективный анализ 1219 историй болезни пациенток с МРМЖ, получавших монотерапию Трастузумабом либо Трастузумабом в сочетании с химиотерапией в качестве 1, 2 или 3 линий лечения (семь клинических исследований II и III фазы), из которых 202 были отобраны для детального разбора. Частота возникновения СД была наибольшей среди пациенток, получавших одновременно Трастузумаб, антрациклины + циклофосфамид (27%). Риск снижался при назначении паклитаксела с Трастузумабом (13%, хотя все эти пациентки получали антрациклины в адьювантном режиме). Наименьшая частота наблюдалась при монотерапии Трастузумабом (3-7%). Для сравнения при изолированном применении химиотерапии СД возникла у 8% пациенток, получавших антрациклины+циклофосфамид, и у 1% больных, получавших паклитаксел (72). Эти данные схожи с результатами другого ретроспективного анализа, показавшего следующую частоту СД по критериям Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (NYHA) III – IV: 19% среди пациенток, получавших Трастузумаб и антрациклины+циклофосфамид, 3% – антрациклины+циклофосфамид, 4% – паклитаксел+Трастузумаб, 1 % – паклитаксел, и 5 и <1% – Трастузумаб (73). У большинства пациенток СД сопровождалась клиническими проявлениями (83 из 110 пациенток отметили появление тех или иных симптомов). Сообщено о 10 смертельных исходах в связи с патологией сердца (9 пациенток получали Трастузумаб) (72). Также больным назначались диуретики (78 %), ингибиторы АПФ (58 %), сердечные гликозиды

(58 %) и другие инотропные препараты (10 %). У большинства пациенток (79 %) наблюдалось улучшение на стандартной схеме лечения ЗСН. Был проведен анализ потенциальных факторов риска развития СД, связанных с применением Трастузумаба. Статистически значимым фактором оказался только возраст (да и то только в случае назначения АЦ+Трастузумаб). Другие факторы (такие как существующая ранее гипертоническая болезнь, предшествующая лучевая терапия и кумуляция доксорубицина) статистически значимыми признаны не были.

В группе пациенток, получавших Трастузумаб+АЦ, риск развития СД из-за кумуляции препарата стал возрастать с экспозицией дозы доксорубицина 300 мг/м<sup>2</sup> (72). Однако возможности ретроспективного анализа ограничены, поскольку вероятны ошибки в классификации различных описываемых симптомов и определяется нехватка данных рутинных методов исследования сердечной функции. Поэтому, возможно, частота развития СД была несколько завышена. Выполнен обобщенный анализ данных шести исследований Трастузумаба. 294 пациентки получали Трастузумаб, а 134 – составили группу контроля. Для оценки побочного эффекта использовался показатель ФВЛЖ. Среди пациенток, получавших Трастузумаб, выявлено 5 случаев ЗСН (1,7%). Определялось уменьшение ФВЛЖ на 15%, в результате чего данный показатель стал менее 50% у 6,5% пациенток, получавших Трастузумаб, и у 0,7% в контрольной группе. Среди пациенток, получавших Трастузумаб, статистически значимым фактором риска снижения ФВЛЖ стало предшествующее лечение антрациклинами. У большинства пациенток (84 %) со снижением ФВЛЖ развитие ЗСН не наблюдалось (16/19) (74).

В Германии выполнено мультицентровое исследование по изучению безопасности (для сердечно-сосудистой системы) Трастузумаба в сочетании с эпирубицином и циклофосфамидом. В исследовании I/II фазы (с эскалацией дозы) приняли участие 74 пациентки с МРМЖ. Больные (HER-2/neu+) получали





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



Адъювантная 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

стандартную дозу Трастузумаба +эпирубицин (60 или 90 мг/м<sup>2</sup>)/циклофосфамид (600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 3 недели (ЕС60+Т, n = 26; ЕС90+Т, n = 25), 4 – 6 курсов. 23 пациентки HER-2/neu – отрицательные получали только ЕС(90/600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 3 недели, 6 курсов (ЕС90). У двух пациенток (ЕС90+Т) развилась симптоматическая ЗСН через 4,5 и 6 месяцев после окончания химиотерапии. У одной пациентки (ЕС60+Т) отмечалось бессимптомное уменьшение ФВЛЖ < 50 % спустя 6 месяцев после окончания химиотерапии. В контрольной группе таких случаев не выявлено.

Бессимптомное уменьшение ФВЛЖ более чем на 10% наблюдалось у 12 (48 %), 14 (56 %), и 5 (24%) пациенток, получавших лечение по схемам ЕС60+Т, ЕС90+Т и ЕС90 соответственно. ЧОО на схемы ЕС60+Т и ЕС90+Т составила > 60 % и 26 % для ЕС90 (35).

Предварительные данные о кардиотоксичности Трастузумаба были представлены на международном конгрессе ASCO 2005. По данным NSABP B-31, частота развития побочных эффектов со стороны сердца составила 4,0 % при схеме лечения, содержащей Трастузумаб, против 0,6 % без него. Развитие ЗСН в группе исследуемого препарата (n = 846) наблюдалось у 30 пациенток (смертельных исходов не было), а в контрольной группе (n = 811) – 3 случая ЗСН и 1 летальный исход вследствие патологии сердца (55). По результатам NCCTG N 9831 кардиотоксичность выявлена в 0% случаев в контрольной группе, 2,2 % – при последовательном и 3,3 % – при одновременном назначении препаратов (56). Частота развития СД, определенная как снижение ФВЛЖ на 10 пунктов и более и значение ее < 50 %, составила 2,2% в контроле (n = 1736) и 7,1% в группе Трастузумаба (n = 1677) через 1 год терапии (HERA). Причем указанные критерии ФВЛЖ и симптоматическая ЗСН III/IV степени по классификации NYHA были выявлены в 0 и 0,5 % случаев соответственно (57).

Механизм индуцированной Трастузумабом кардиотоксичности до сих пор не ясен. Доказано, что

наличие HER-2/neu необходимо для нормального эмбрионального развития сердца (75). Мутация же рецептора HER-2/neu в кардиомиоцитах приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии (76,77). Кардиомиоциты, выделенные от таких мышей, чаще подвергаются неблагоприятному воздействию при индукции антрациклинами клеточной гибели. Возможно, рецепторы HER-2/neu играют определенную роль в дифференцировке и выживании кардиомиоцитов. Причем они могут повреждаться во время лечения Трастузумабом.

Выявленная СД повлияла на дизайн последующих исследований. В большинстве исследований производится обязательное определение ФВЛЖ (главным образом, требуется ФВЛЖ больше или равная 50%) перед началом лечения и составление критериев мониторинга сердечной функции. Рекомендуется прекращение терапии Трастузумабом при выявлении клинических признаков СД. Безопасность применения Трастузумаба у пациентов с признаками кардиотоксического действия изучена не достаточно.

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Трастузумаб – это первый препарат, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела, получивший одобрение FDA для лечения МРМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu. Проведенные клинические исследования доказали эффективность Трастузумаба как в качестве монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, причем эффект от лечения оказался гораздо выше, чем при изолированном применении химиотерапии. По результатам исследований, проводимых в настоящее время, будут также сделаны выводы о целесообразности назначения Трастузумаба в адъювантном режиме. Однако уже сейчас можно сказать, что в руках врачей оказался невероятно мощный препарат. Но пока не известны отсроченные результаты. Наибольший эффект при лечении Трастузумабом наблюдается у пациенток с выраженной гиперэкспрессией рецептора или амплификацией гена HER-2/neu. Трастузумаб хорошо пе-

реносится. Врачам необходимо ясно понимать все преимущества и недостатки лечения (в том числе побочные эффекты, в особенности, асимптоматическую и клинически проявляемую СД). Назначение Трастузумаба при МРМЖ даже при риске развития СН является оправданным шагом в связи со значительным улучшением таких показателей, как время до прогрессирования, медиана выживаемости. Также улучшается эффективность лечения у пациенток с РМЖ с неблагоприятным прогнозом, ассоциированным с HER-2/neu+. Рекомендуются контроль сердечной функции у всех пациенток до и во время лечения Трастузумабом.

В будущем важно идентифицировать факторы риска развития сердечной недостаточности и раскрыть механизмы, вызывающие кардиотоксичность, для разработки способов адекватной профилактики. Другой важный вопрос, все еще остающийся без ответа, – это продолжительность, как адъювантного лечения, так и лечения МРМЖ, и целесообразность его проведения после прогрессирования. Трастузумаб, являясь противоопухолевым препаратом, действующим на рецепторы, показал свою эффективность. Поэтому начаты исследования других ингибиторов тирозинкиназы (эрлотиниб, gefitinib и lapatinib). Развитие исследований способствовали многообещающие результаты применения комбинации низкомолекулярных ингибиторов и Трастузумаба (78,79). Был проведен анализ исследования II фазы с назначением Трастузумаба и gefinitiba 250 мг/день, в котором приняли участие 36 пациенток с МРМЖ. Начальной целью было увеличение МВБП с 50 до 65% за 6 месяцев у пациенток, получающих химиотерапию, и с 50 до 70% за 3 месяца – у больных, предварительно прошедших лечение. Однако результаты не оправдали надежд. Медиана времени до прогрессирования составила 2,9 месяцев (меньше, чем при монотерапии Трастузумабом), что свидетельствует об антагонистическом взаимодействии препаратов (80). 

Список литературы находится в редакции.