

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕРЦЕПТИНА В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Адамский М., Отченаш М.С., Александрова А.В.

Харьковский национальный медицинский университет (61022, Харьков) e-mail: farmakologia@ukr.net

Рак груди является самым распространенным типом рака у женщин в Европе. Главной проблемой лечения этого вида рака является то, что после успешного хирургического удаления опухоли, либо мастэктомии, в организме женщины могут оставаться раковые клетки, циркулирующие с током крови. Эти клетки являются мишенями для проведения послеоперационной адьювантной терапии рака молочной железы. Для проведения этой терапии наиболее часто используют препарат Герцептин (Трастузумаб). Этот препарат блокирует эпидермальные рецепторы опухолевых клеток человека (HER). Современная наука насчитывает более двадцати эпидермальных рецепторов на поверхности опухоли молочной железы. Наиболее неблагоприятным признаком будущего течения болезни является коэкспрессия HER-1 и HER-2. Герцептин показал свою эффективность в лечении рака молочной железы. Его действие основано в основном на блокировании гиперэкспрессии рецептора HER-2 на поверхности опухоли. Также проводятся исследования о возможности комбинирования этого препарата с другими препаратами при адьювантной терапии рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, Герцептин, эпидермальный рецептор человека.

HERCEPTIN IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER.

Adamskiy M, Otchenash M.S., Aleksandrova A.V.

Kharkiv National Medical University (61022, Kharkiv) e-mail: farmakologia@ukr.net

Breast cancer is the most prevalent type of cancer amid women in Europe. The main problem in the treatment of this type of cancer are the remaining blood circulating cancer cells after the surgical removing of tumor. These cells are determined to be the targets of the adjuvant therapy of breast cancer. Herceptin (Trastuzumab) is used to conduct this therapy. This remedy blocks human epidermal growth factor receptors (HER) on tumors. Modern science knows more than 20 HERs of different types. The most unfavorable sign of the disease development is HER-1 and HER-2 coexpression. Herceptin showed its efficacy in breast cancer treatment. Its influence is based on HER-2 block. Also researches are held to study the possibility of combining Herceptine with other drugs.

Key words: breast cancer, Herceptin, epidermal growth factor receptor.

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным типом рака у женщин в Европе. В Украине среди всех злокачественных новообразований у женщин, этот вид рака стоит на первом месте, составляя 57 случаев 100000 населения. В масштабах всего мира показатель заболеваемости несколько варьирует. Так, заболеваемость РМЖ в Великобритании, Дании, США, Канаде, составляет 25-35 человек на 100000 населения, 2-5 человек на это же количество населения в Японии, Мексике, Венесуэле, в Прибалтийских республиках на 100000 населения встречаются 18-20,2 человека с этим недугом.

В наше время на рынке фармакологических препаратов существует множество лекарств для адьювантной терапии РМЖ. Адьювантная терапия - вспомогательное, дополняющее хирургические и лучевые методы, лекарственное лечение. Иногда такую терапию называют профилактической. Целью адьювантной терапии является эрадикация микрометастазов рака после удаления или лучевого излечения первичной опухоли. Одним из наиболее перспективных препаратов является Герцептин.

Эпидермальные рецепторы человека, обозначаемые аббревиатурой HER (Human Epidermal Receptors), располагаются на мембранах клеток нормальных тканей и опухолей. Количество HER-рецепторов в опухолях превышает их число в нормальных тканях. HER-рецепторы (рецепторы ростовых факторов) регулируют постоянную активацию сигнальных путей, что побуждает опухолевые клетки вступать в новые митотические циклы, повышают устойчивость клеток к различным воздействиям. Наиболее изученным рецептором является HER-2. Впервые его активность обнаружили в ткани нейробластомы

крыс, что нашло отражение в обозначении HER-2/neu (от neuroblastoma). Подавление активности этого рецептора и составляет механизм действия Герцептина.

Герцептин (Трастузумаб) – эффективный препарат в лечении HER2-позитивного рака молочной железы у женщин на II, III и IV стадиях рака. Применение Герцептина является таргетной иммунной терапией, так как его эффект подобен антителам, которые блокируют HER2-протеин в раковых клетках. Примерно каждый четвертый рак молочной железы - HER2-позитивный. Такой рак отличается более тяжелым течением и частой невосприимчивостью к проводимой терапии. В таких случаях назначают Герцептин. Он эффективен при лечении как метастатических форм рака, так и ранних форм рака молочной железы. Его действие заключается в следующем: уменьшение размеров и уничтожение опухолевых клеток, распространившихся за пределы молочной железы; уменьшение размеров опухоли в молочной железе до операции; снижение риска рецидива рака после операции у пациенток со средними размерами опухоли, либо при поражении лимфоузлов.

На сегодняшний день существует много клинических доказательств, что гиперэкспрессия HER2/neu связана с устойчивостью к гормонотерапии тамоксифеном эстрадиол– и прогестерон положительных больных. Современные антиароматазные препараты одинаково эффективны как при HER2/neu– опухолях, так и HER2/neu+ опухолях. Проведено исследование, сравнивающее эффективность ингибиторов ароматазы и тамоксифена в неадьювантном режиме у пациенток с гиперэкспрессией HER2/neu+. Частота ремиссий составила 88% для ингибиторов ароматазы и 21% для больных, леченных тамоксифеном. Это означает, что ингибиторы ароматазы способны преодолеть лекарственную резистентность у больных с таким опухолевым статусом.

В настоящее время Герцептин занял прочную позицию в лечении рака молочной железы. Герцептин разрешен к клиническому использованию в монотерапии у больных с HER–2/neu+ метастатическим раком молочной железы в II–III линии самостоятельно, а также в комбинации с цитостатическими агентами у больных, ранее не получавших химиотерапию по поводу метастатического рака.

Разработаны два режима применения Герцептина [1]:

1. Еженедельное внутривенное введение в дозе 2 мг/кг, 30–минутная инфузия (первая доза 4 мг/кг, 90–минутная инфузия).
2. Введение один раз в 3 недели внутривенно в дозе 6 мг/кг, 90–минутная инфузия (первая доза 8 мг/кг, 90–минутная инфузия).

Герцептин должен быть введен только в физиологическом растворе хлорида натрия!

Герцептин эффективен при самостоятельном применении в I линии метастатического рака молочной железы. Среди 114 больных с HER+ статусом улучшения были достигнуты у 35% больных. 57% больных с полной или частичной ремиссией и 51% больных с длительной стабилизацией (более 6 месяцев) не имели прогрессирования более 12 месяцев при лечении Герцептином. При лечении 336 больных полная или частичная ремиссия получена в I–II линии терапии рака молочной железы у 26% и 22% больных, соответственно. Частота лечебного эффекта также зависела от степени гиперэкспрессии HER2. При гиперэкспрессии HER23, частота эффекта составила 41%.

Герцептин обычно хорошо переносится больными. Озноб, повышение температуры тела, астения наблюдаются обычно после первого введения, в дальнейшем их частота снижается и не превышает 5%. После первого введения могут возникнуть также острые инфузные реакции (одышка, анафилаксия) с частотой 3:1000, крайне редко они могут представлять опасность для жизни. Лечебные мероприятия дают быстрый эффект. В дальнейшем лечение Герцептином может быть продолжено с примедикацией, что обеспечивает безопасность лечения.

У 7% пациентов, получающих Герцептин во II линии, после антрациклинсодержащих режимов развивается кардиотоксичность. При комбинации Герцептина с антрациклинами частота случаев кардиотоксичности увеличивалась до 28% случаев. Кардиотоксичность характеризуется развитием симптомов сердечно-сосудистой недостаточности. В большинстве случаев (79%) стандартное лечение сердечно-сосудистой недостаточности приносит эффект. Конечно, введение Герцептина в таких случаях должно быть прекращено. Для раннего выявления кардиотоксичности рекомендуется проведение эхокардиографии каждые 3 месяца. Учитывая отсутствие значительного улучшения лечебного эффекта и повышенный риск кардиотоксичности, комбинация Герцептин + доксорубин не рекомендуется.

Наиболее впечатляющими являются результаты клинического применения Герцептина в комбинации с различными режимами химиотерапии. Пациенты (HER23+ или HER22+), не получавшие антрациклины в адьювантном режиме, рандомизированы в группу Доксорубин 60 мг/м², Циклофосфан 600 мг/м² в комбинации с Герцептином или самостоятельно. Пациенты, получавшие антрациклинсодержащие режимы в послеоперационном периоде, рандомизированы в группу паклитаксела в комбинации с Герцептином или самостоятельно [1]. Данное исследование показывает, что добавление Герцептина к стандартным режимам химиотерапии сочетается с увеличением частоты общего ответа и удлинением времени до прогрессирования.

Высокоэффективным оказался режим комбинации Винорелбина и Герцептина в I линии метастатического рака молочной железы (МРМЖ). При лечении больных частота эффекта составила 78%, причем больший процент выздоровления был пациенток с HER23+, по сравнению с HER22+ [2].

В предклинических испытаниях было показано синергидное действие платиновых агентов, таксанов и Герцептина. Группа BCIRG (Breast Cancer International Research Group) проводила рандомизированное многоцентровое исследование в двух группах комбинации цисплатина или карбоплатина с доцетакселом и Герцептином. 1-я группа: доцетаксел 75 мг/м² в комбинации с Цисплатином 75 мг/м² – каждые 3 недели и Герцептин в еженедельном режиме. 2-я группа: Доцетаксел 75 мг/м² в комбинации с Карбоплатином АУС 6 – каждые 3 недели и Герцептин в еженедельном режиме [3]. Следует отметить, что в 1-й группе, медиана времени до прогрессирования составила 12,7 мес, а во 2-й группе – 17 мес.

В настоящее время изучаются комбинации Герцептина с другими цитостатическим агентами. Высокая активность комбинации Паклитаксела и Доцетаксела с Герцептином при метастатическом раке молочной железы стала основанием для его изучения при неoadьювантном лечении. Паклитаксел (175 мг/м² каждые 3 недели) в комбинации с еженедельным введением Герцептина применялся при неoadьювантной химиотерапии больных раком молочной железы II–III стадии. Комбинация Герцептина и Паклитаксела применялась больным при диссеминированном раке мочевого пузыря в еженедельном режиме. В данном исследовании 9 из 13 пациентов имели частичную ремиссию [6].

Исследования, проведенные среди 40 оперированных больных показало полное исчезновение опухоли в 25% случаев, а также частичную либо полную ремиссии в 64% случаев. Были опубликованы результаты исследований, в которых комбинировали трастузумаб в еженедельном режиме с доцетакселом у 16 пациенток с местнораспространенным раком молочной железы. В результате исследования выяснилось, что 81% из 16 больных имели клинический эффект.

Возможна комбинация Герцептина с другими препаратами направленного действия а также с антрациклинами, которые являются менее кардиотоксичными, однако, для введения этих комбинаций в практику следует провести ряд исследований.

Герцептин эффективен также при лечении других злокачественных опухолей. Его высокая эффективность при лечении РМЖ открывает перспективы использования этого

препарата при других злокачественных новообразованиях. Высокая эффективность и низкая токсичность Герцептина была показана у больных разными типами опухолей с гиперэкспрессией HER2/neu. Оценка эффективности Герцептина в комбинации с химиотерапией требует дальнейших исследований.

Таким образом, Герцептин показал свою эффективность в лечении РМЖ и некоторых других форм рака. Он является высокоэффективным препаратом направленного действия для блокирования рецептора эпидермального фактора роста второго типа. Успешное клиническое применение, а также низкая его токсичность открывает широкие перспективы в создании препаратов, блокирующих другие рецепторы факторов роста. Это может увеличить эффективность лечения и продолжительность жизни больных, без ухудшения её качества.

Список использованной литературы:

1. Bangemann N., Burstein H., Harvey V., et al. Trastuzumab A Review of its Use in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Overexpressing HER2. // *Drugs*. 2002. 62(1). P. 209–243.
2. Jahanzeb M., Mortimer J.E., Yunus F., et al. Phase II Trial of Weekly Vinorelbine and Trastuzumab as First-Line Therapy in Patients with HER2+ Metastatic Breast Cancer. // *The Oncologist*. 2002. Vol. 7 №. 5. P. 410–417.
3. Graziano C. HER-2 breast assay, linked to Herceptin, wins FDA's okay.// *CAP Today*. 1998. Vol. 12. P.13–16.
4. Izumi, Y., Xu, L., di Tomaso, E., Fukumura, D., Jain, R. K. Tumor biology: Herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. // *Nature*. 2002. Vol. 416. P. 279 – 280.
5. Normanno N et al. Cooperative inhibitory effect of ZD 1839 (Iressa) in combination with trastuzumab (Herceptin) on human breast cell growth. // *Annals of Oncology*. 2002. Vol. 13. P. 65–72.
6. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. // *Lancet*. 2007. P. 29–36.