

Выбор тактики лекарственного лечения больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга и гиперэкспрессией HER2/neu

Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, А.Х. Бекашев, В.Б. Карахан, В.А. Алешин, Е.А. Москвина, Д.М. Белов
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Давид Романович Насхлеташвили nas-david@yandex.ru

Интересным представляется проведение рандомизированных исследований по изучению терапии трастузумабом в группе больных с уже выявленными метастазами в головном мозге (ГМ) на основе данных об увеличении показателей выживаемости больных в предшествующих исследованиях в тех случаях, когда при прогрессировании болезни в виде метастатического поражения ГМ на фоне таргетной терапии трастузумабом менялся режим химиотерапии, проводилась лучевая терапия на область ГМ, но трастузумаб при этом продолжал применяться в комбинированной терапии.

При этом комбинация лапатиниба и капецитабина — признанный стандарт терапии HER2-позитивного рака молочной железы при прогрессии на трастузумабе — оказалась весьма активной и в отношении метастатического поражения центральной нервной системы (ЦНС). Целесообразным представляется дальнейшее изучение активности лапатиниба в различных режимах в качестве профилактики и терапии ЦНС-метастазов с использованием параметров оценки эффективности, специфических по отношению к метастатическим поражениям ЦНС.

Ключевые слова: метастазы, головной мозг, рак молочной железы, гиперэкспрессия HER2/neu

Choice of drug treatment tactics for patients with breast cancer with metastatic brain involvement and HER2/neu hyperexpression

D.R. Naskhletashvili, V.A. Gorbunova, A.Kh. Bekyashev, V.B. Karakhan, V.A. Aleshin, E.A. Moskvitina, D.M. Belov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Randomized trials are of interest to study trastuzumab therapy in a group of patients with already detected brain metastases on the basis of the higher survival rates seen in previous trials when the disease progressed as metastatic brain involvement during targeted therapy with trastuzumab, the chemotherapy regimen was changed and radiotherapy was applied to the brain, but trastuzumab continued to be used in combination therapy.

At the same time, a combination of lapatinib and capecitabine, the recognized standard treatment for HER2-positive breast cancer progressing on trastuzumab, proved to be also highly active against metastatic involvement of the central nervous system (CNS). It is expedient to conduct further trials of the activity of lapatinib in different regimens to prevent and treat CNS metastases, by using the metastatic CNS involvement-specific indicators for the evaluation of its effectiveness.

Key words: metastases, brain, breast cancer, HER2/neu hyperexpression

Введение

Как известно, представители семейства рецепторов эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF) — EGFR, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, экспрессирующиеся на большинстве нормальных и опухолевых эпителиальных клеток, играют ключевую роль в трансмембранной передаче сигналов и, как следствие, в развитии и прогрессировании целого ряда злокачественных заболеваний. Для злокачественных клеток, зависимых от данного пути стимуляции опухолевого роста, характерны качественные (мутации) или количественные (гиперэкспрессия, амплификация) изменения рецепторов и/или кодирующих их генов. В частности, гиперэкспрессия или амплификация одного из рецепто-

ров — ErbB2, или HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) — встречается приблизительно в 20–25 % случаев рака молочной железы (РМЖ), при этом до внедрения в клиническую практику таргетной терапии HER2-позитивный РМЖ ассоциировался с более агрессивным течением заболевания [5, 20, 25, 29].

Однако за последнее 10-летие прогноз HER2-позитивного РМЖ существенно изменился благодаря появлению в клинической практике трастузумаба, представляющего собой гуманизированные моноклональные антитела, направленные на экстрацеллюлярный домен рецептора HER2. По данным клинических исследований, эффективность трастузумаба в монотерапии у больных, ранее получавших лечение, составля-

ет от 11,6 до 15 %, а у больных, ранее не получавших лечение по поводу диссеминированного заболевания, до 24–28 %. Крупные рандомизированные исследования показали способность трастузумаба улучшать ранние и отдаленные результаты терапии таксанами и антрациклинами, что послужило основой включения препарата в стандарты лечения HER2-позитивного РМЖ.

Следует отметить, что, несмотря на доказанную эффективность трастузумаба при HER2-позитивном РМЖ как при метастатическом заболевании, так и в (нео)адиювантных режимах, существуют определенные ограничения в его применении: помимо известных проблем с кардиотоксичностью препарата, особенно при его сочетании с антрациклинами, и изначальной либо приобретенной, биологически обусловленной резистентностью у части больных развивается метастатическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) [11, 22, 26, 28, 30, 32, 33].

ЦНС-метастазы при HER2-позитивном РМЖ

Выявлено, что частота ЦНС-метастазирования при HER2-позитивном РМЖ достигает, по разным данным, от 28 до 43 %, что существенно превышает таковую при HER2-негативном заболевании (10–17 %). И это несмотря на использование целого спектра хирургических и терапевтических методов, таких как лучевая терапия (ЛТ), нейрохирургические вмешательства, стереотаксическая радиохирургия, химиотерапия (ХТ) и таргетная терапия. Ситуация усугубляется еще и тем, что наличие метастазов в головном мозге (ГМ) нередко служит критерием исключения из клинических исследований по изучению новых противоопухолевых препаратов, что затрудняет поиск и внедрение оптимальных терапевтических подходов.

HER2-позитивные опухоли молочной железы биологически предрасположены к метастазированию в ЦНС. По данным мультивариантного анализа факторов риска ЦНС-метастазов, до внедрения терапии трастузумабом гиперэкспрессия HER2 и размер опухоли 2 см или более являются независимыми прогностическими факторами по развитию ЦНС-метастазов вновь диагностированного РМЖ. В частности, HER2-статус ассоциируется с 2–4-кратным увеличением риска развития метастазов в ГМ. Несмотря на то, что течение HER2-позитивного РМЖ существенно изменилось после внедрения в клиническую практику трастузумаба, его влияние на развитие ЦНС-метастазов остается неясным. По данным National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-31, North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N9831 и адиювантного исследования HERA, достоверной разницы между режимами с трастузумабом и без трастузумаба обнаружено не было. Во многих исследованиях было выявлено, на первый взгляд,

парадоксальное расхождение между частотой ЦНС-прогрессирования и частотой висцеральных метастазов на фоне трастузумаб-содержащей терапии. Это подтверждает гипотезу о том, что улучшение системного контроля распространенного HER2-позитивного РМЖ с помощью трастузумаба может сопровождаться «разоблачением» («unmasking») ЦНС-метастазов, которые до этого были клинически латентными [6, 7, 10, 15, 18, 27, 34].

Трастузумаб: возможно ли продолжение терапии трастузумабом при прогрессировании опухолевого процесса в виде метастатического поражения ГМ?

При этом в ряде исследований было показано увеличение продолжительности жизни больных, которым в случае прогрессирования болезни в виде метастатического поражения ГМ на фоне таргетной терапии трастузумабом проводилась смена режима ХТ, проводилась ЛТ на область ГМ, но трастузумаб при этом продолжал применяться в комбинированной терапии.

Отметим, что медиана общей выживаемости (ОВ) больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2 с метастазами в ГМ на фоне терапии трастузумабом составила 22,4 мес, в то время как для больных с HER2-отрицательным статусом — 9,4 мес ($p = 0,0002$) [3, 12, 14].

В другом исследовании медиана ОВ больных, получавших трастузумаб и после выявления метастазов в ГМ, составила 13,6 мес по сравнению с 4 мес для больных, которые перестали получать трастузумаб после выявления метастазов в ГМ ($p < 0,001$) [24].

Результаты представленных данных свидетельствуют о том, что терапия трастузумабом может увеличивать ОВ больных с уже развившимися метастазами в ГМ.

Лаплатиниб: новые возможности профилактики и терапии ЦНС-метастазирования РМЖ

Причиной того, что на фоне терапии трастузумабом ЦНС оказывается одним из самых частых очагов как первичного, так и последующего метастазирования, является ограниченная способность трастузумаба проникать через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Это связано в том числе и с тем, что на начальных этапах метастазирования в ГМ сохраняется функция ГЭБ.

Было установлено, что факторами, влияющими на проницаемость ГЭБ для лекарственных препаратов, являются их малый размер и низкая молекулярная масса. Это справедливо как для некоторых химиотерапевтических (топотекан, темозоломид), так и для таргетных препаратов, одним из которых является новый двойной тирозинкиназный ингибитор лаплатиниб, показанный для терапии HER2-позитивного РМЖ.

Лаплатиниб является низкомолекулярным пероральным обратимым ингибитором тирозинкиназ двух представителей семейства рецепторов EGF- EGFR и HER2. На сегодняшний день опубликованы результаты

нескольких исследований II и III фазы по изучению эффективности и переносимости лапатиниба при РМЖ как в монотерапии, так и в комбинации с другими химиотерапевтическими и таргетными агентами [16, 17, 19, 31].

Так, в исследовании EGF20002 ($n = 78$) показано, что даже во 2–3-й линиях лечения HER2+ диссеминированного РМЖ (при прогрессировании на фоне трастузумабсодержащих режимов) монотерапия лапатинибом по 1500 мг/сут позволяет добиваться стойкого (длительностью более 24 нед) непосредственного эффекта (в виде частичной ремиссии) в 5 % случаев и адекватного контроля над болезнью (частичная ремиссия + стабилизация болезни) у 9 % больных. В другом исследовании (EGF20008) также подтверждена эффективность монотерапии лапатинибом во 2–3-й линиях лечения больных местно-распространенным или диссеминированным РМЖ. Кроме того, была показана зависимость эффекта препарата от наличия гиперэкспрессии HER2, которое расценивается как предиктор эффективности применения лапатиниба.

Высокая эффективность лапатиниба при его использовании после прогрессирования РМЖ на фоне трастузумабсодержащей терапии была подтверждена в крупном рандомизированном исследовании EGF100151 ($n = 399$). Комбинация лапатиниба в дозе 1250 мг 1 раз в день и капецитабина в дозе 2000 мг/м² в день существенно увеличивала время до прогрессирования по сравнению с монотерапией капецитабином (медиана – 27,1 против 18,6 мес; $p = 0,00013$), что послужило поводом для регистрации первого показателя лапатиниба в США, Европе, России (под названием Tyverb/Тайверб) и многих других странах – для лечения больных с HER2-положительным метастатическим РМЖ после прогрессирования на фоне трастузумабсодержащей терапии [1, 2, 8, 9, 13, 21, 23, 35].

Интересно, что дополнительный анализ регистрационного исследования показал статистически значимое снижение частоты развития метастазов в ЦНС (2 % в группе лапатиниб + капецитабин против 11 % в группе монотерапии капецитабином; $p = 0,044$). Данное наблюдение представляется нам крайне важным с учетом имеющихся данных о высокой частоте метастазирования HER2+-опухолей в ЦНС, которую, к сожалению, не удалось снизить при использовании трастузумаба [4].

Результаты данного исследования послужили основой для изучения лапатиниба при ЦНС-прогрессировании HER2-положительного РМЖ у пациенток, ранее получавших трастузумаб и краниальное облучение. В рамках мультицентрового клинического исследования лапатиниб получали 248 больных, при этом протокол исследования предполагал возможность дополнительного назначения капецитабина в случае прогрессии на лапатинибе (N.U. Lin et al., 2007). Несмотря на то, что объективный ответ на терапию был весьма умеренным (6 %), у 21 % боль-

ных наблюдалась волюметрическая редукция ЦНС-поражений на 20 % или более, что сопровождалось клиническим улучшением неврологической симптоматики и улучшением безпрогрессивной выживаемости. Среди пациентов, которые впоследствии получали комбинацию лапатиниба и капецитабина, объективный ответ наблюдался дополнительно у 20 %, с волюметрической редукцией ЦНС-поражений 40 % и более.

В ретроспективном исследовании, проведенном G. Metro et al. (2010), анализировалась эффективность «стандартной» комбинации лапатиниба и капецитабина в отношении ЦНС-метастазов у пациенток с HER2-положительным РМЖ, ранее получавших трастузумаб. Было обработано более 81 случая, из которых 30 – идентифицировано для анализа. Следует отметить, что, помимо терапии трастузумабом, 26 (86,7 %) из 30 больных также получили краниальное облучение. У 31,8 % пациенток отмечался парциальный ответ и у 27,3 % – стабилизация болезни. Медиана ОВ без ЦНС-прогрессирования составила 5,6 мес, причем в группе больных, получавших лапатиниб и капецитабин, медиана ОВ (от момента развития ЦНС-метастаза) была достоверно выше, чем в группе из 23 больных, получавших только трастузумабсодержащую терапию, несмотря на прогрессию (27,9 и 16,7 мес соответственно; $p = 0,01$).

Данный анализ лишний раз подтвердил не только системную эффективность лапатинибсодержащей терапии при HER2-положительном метастатическом или местно-распространенном РМЖ, но и ее специфическую активность в отношении метастазов в ГМ.

Заключение

Как уже отмечалось, в популяции ErbB2 (HER2) положительных больных РМЖ метастатическое поражение ГМ встречается достоверно чаще, чем при ErbB2 (HER2) негативном заболевании. При этом терапевтические возможности при ЦНС-метастазах в ГМ весьма ограничены. Интересным представляется проведение рандомизированных исследований по изучению терапии трастузумабом в группе больных с уже выявленными метастазами в ГМ на основе данных об увеличении показателей выживаемости в предшествующих исследованиях, в тех случаях, когда при прогрессировании болезни в виде метастатического поражения ГМ на фоне таргетной терапии трастузумабом проводилась смена режима ХТ, проводилась ЛТ на область ГМ, но трастузумаб при этом продолжал применяться в комбинированной терапии.

Одним из основных методов воздействия при метастатическом поражении ГМ остается краниальное облучение, при этом прогрессирование метастатического процесса в ГМ после облучения ГМ является прогностическим признаком быстрого наступления неблагоприятного исхода. Большинство цитостатиков, обладающих активностью при РМЖ, не способны про-

ника через ГЭБ и поэтому не используются. Лапатиниб представляется в этом контексте весьма привлекательным, поскольку, обладая системной активностью у HER2-позитивных больных РМЖ, он способен проникать через ГЭБ. Комбинация лапатиниба и капецитабина — признанный стандарт терапии HER2-позитивного РМЖ при прогрессии на трастузумабе — оказалась весь-

ма активной и в отношении метастатического поражения ЦНС. Целесообразным представляется дальнейшее изучение активности лапатиниба в различных режимах в качестве профилактики и терапии ЦНС-метастазов с использованием параметров оценки эффективности, специфических по отношению к метастатическим поражениям ЦНС.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Жукова Л.Г., Личиницер М.Р. Лапатиниб — ингибитор тирозинкиназы EGFR и HER-2: новые перспективы лечения больных с HER-2 положительным раком молочной железы (по материалам ASCO-2007). Фарматека 2007;18(152):38–41. <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=1796&mid=1085056570&magid=137&full=1>.
2. Фролова М.А., Тюлядин С.А. Лапатиниб в лечении рака молочной железы: история клинического развития препарата и собственный опыт применения. РМЖ 2008;16(13). http://www.rmj.ru/articles_6023.htm.
3. Bendell J.C., Domchek S.M., Burstein H.J. et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. Cancer 2003;97:2972–7.
4. Cameron D., Casey M., Press M. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008 Dec;112(3):533–43. Epub 2008 Jan 11.
5. Chia S., Norris B., Speers C. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. J Clin Oncol 2008;26:5697–704.
6. Dawood S., Broglio K., Esteva F.J. et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. Ann Oncol 2008;19:1242–8.
7. Gabos Z., Sinha R., Hanson J. et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:5658–63.
8. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733–43.
9. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009;20:1319–29.
10. Gonzalez-Angulo A.M., Litton J.K., Broglio K.R. et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. J Clin Oncol 2009;27:5700–6.
11. Hayes D.F., Cristofanilli M., Budd G.T. et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. Clin Cancer Res 2006;12:4218–24.
12. Heinrich B., Brudler O., Siekiera W. et al. Development of brain metastasis in metastatic breast cancer responding to treatment with trastuzumab. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:37(abstr. 147).
13. Kataja V., Castiglione M. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:10–4.
14. Kirsch D.G., Ledezma C.J., Methews C.S. et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. J Clin Oncol 2005;23:2114–6.
15. Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. J Clin Oncol 2009;27:5278–86.
16. Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C. et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:18s (abstr. 503).
17. Lin N.U., Die'ras V., Paul D. et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. Clin Cancer Res 2009;15:1452–9.
18. Lin N.U., Winer E.P. Brain metastases: the HER2 paradigm. Clin Cancer Res 2007;13:1648–55.
19. Lin N.U., Ramakrishna N., Younger W.J. et al. Phase I study of lapatinib (L) in combination with whole-brain radiation therapy (WBRT) in patients (pts) with brain metastases from HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:15s (abstr. 1154).
20. Meng S., Tripathy D., Shete S. et al. HER-2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:9393–8.
21. Metro G., Foglietta J., Russillo M. et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. Ann Oncol 2011;22:625.
22. Mittendorf E.A., Wu Y., Scaltriti M. et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. Clin Cancer Res 2009;15:7381–8.
23. National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Breast Cancer. NCCN. Accessed February 24, 2011. <http://www.nccn.org>
24. Park I., Ro J., Lee K., Nam B. et al. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. Ann Oncol 2008;10:1093.
25. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol 2009;27:1160–7.
26. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al. Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 Intergroup adjuvant trastuzumab trial. J Clin Oncol 2005;23:16s (abstr. 556).
27. Pestalozzi B.C., Zahrieh D., Price K.N. et al. Identifying breast cancer patients at risk for central nervous system (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ann Oncol 2006;17:935–44.
28. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659–72.
29. Prat A., Perou C.M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Oncol 2011;5:5–23.
30. Regitnig P., Schippinger W., Lindbauer M. et al. Change of HER-2/neu status in a subset of distant metastases from breast carcinomas. J Pathol 2004;203:918–26.
31. Rivera E., Meyers C., Groves M. et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. Cancer 2006;107:1348–54.
32. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673–84.
33. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783–92.
34. Untch M., Gelber R.D., Jackisch C. et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. Ann Oncol 2008;19:1090–6.
35. Wolff A.C., Hammond M.E., Schwartz J.N. et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:118–45.