

Роль таргетных препаратов в индивидуализации лечения онкологических больных

21-24 сентября в г. Киеве проходила Международная конференция под названием «Опухоль и организм: новые аспекты старой проблемы», приуроченная к 50-летию Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. В рамках мероприятия обсуждались достижения и результаты фундаментальных исследований в экспериментальной онкологии, разработка и внедрение новых стандартов диагностики и стратегий лечения пациентов с онкологической патологией. Большое внимание уделялось вопросам, связанным с применением таргетной терапии – одного из наиболее перспективных направлений в лечении онкологических больных.



Заместитель директора по научной работе, заведующий отделением биотерапии и трансплантации костного мозга НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, доктор медицинских наук, профессор Владимир Михайлович Моисеенко (г. Санкт-Петербург, РФ) представил доклады, посвященные проблемам применения современных таргетных препаратов в онкологии.

Профессор Моисеенко сказал, что повысить эффективность медикаментозной терапии опухолей возможно не только путем создания новых лекарственных средств, но и за счет оптимизации использования хорошо известных препаратов, что достигается путем максимальной индивидуализации лечения. Индивидуальный подход предполагает введение конкретному больному надлежащего препарата в адекватной дозе по соответствующим показаниям и в наиболее подходящее время.

Необходимость индивидуализации терапии обусловлена целым рядом факторов. Так, эмпирический выбор лекарственной терапии злокачественных новообразований, отсутствие избирательности действия у цитостатиков, ограниченная эффективность практически всех противоопухолевых препаратов, а также большая частота побочных эффектов и высокая стоимость терапии предполагают серьезную ответственность врача за исход лечения. Ошибочное назначение препаратов снижает результативность лечения, повышает его стоимость и даже может привести к трагическим последствиям. Докладчик сделал акцент на том, что выбор терапевтической тактики, основанный на вероятностных показателях эффективности, а также на опыте и интуиции врача, сопряжен с риском ошибки в лечении конкретного больного. В то же время современный индивидуальный подход к лечению предполагает выбор терапии с учетом целого комплекса данных. Принимаются во внимание особенности течения заболевания (индолентное или агрессивное), морфологические особенности опухоли (включая лекарственный патоморфоз после неoadьювантной терапии), возраст и площадь поверхности тела пациента, его общее состояние, наличие сопутствующей патологии, гематологические показатели, функции печени и почек. В процессе лечения учитываются данные о токсичности предшествующих циклов терапии.

Успех в понимании ключевых событий неопластической трансформации позволил идентифицировать ряд молекулярных мишеней, подлежащих воздействию новых препаратов. Современные возможности биологической терапии докладчик продемонстрировал на таргетных препаратах, применяемых при опухолях разной локализации. Ярким примером может служить открытие патогенетической роли рецепторов эпидермального фактора роста, в частности HER2. Как известно, HER2-статус является одним из важных прогностических факторов для рака молочной железы (РМЖ). Амплификация гена HER2/neu и/или экспрессия соответствующего протеина идентифицируется в 10-34% случаев инвазивного РМЖ. Это открытие послужило основанием для разработки инновационного биологического препарата трастузумаб (Герцептин). Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, воздействующие на внеклеточный домен

трансмембранного гликопротеина HER2/neu, ингибируя пролиферацию и выживание клеток HER2-зависимых опухолей. Целый ряд исследований показал, что HER2-статус (сверхэкспрессия протеина и генная амплификация) является главным предиктором ответа на лечение трастузумабом. Поэтому определение HER2-статуса представляет существенный шаг при отборе больных для лечения данным агентом.

Профессор В.М. Моисеенко подчеркнул, что важным событием прошедшего года стало обнародование результатов исследования ToGA, в котором сравнивалась стандартная химиотерапия и лечение Герцептином у больных HER2-положительным раком желудка. В исследовании отмечено достоверное увеличение времени до начала прогрессирования и даже общей выживаемости в группе лечения трастузумабом (E. Van Cutsem et al., 2009). Так, медиана общей выживаемости пациентов в этой группе составила 16 мес против 11,8 у больных, получавших только химиотерапию. Таким образом, трастузумаб – первый таргетный препарат, демонстрирующий существенное улучшение показателей выживаемости у больных раком желудка. В связи с этим понятно мнение отдельных экспертов, утверждающих, что подход к терапии должен зависеть не столько от локализации опухоли, сколько от ее гистологических характеристик.

Подводя итоги сказанного, выступающий заключил, что будущее лекарственной терапии в онкологии состоит в ее индивидуализации на основе молекулярно-генетических маркеров. Несмотря на определенные сложности, такие как гетерогенность опухоли и метастазов, сложность интерпретации при определении нескольких параметров и, соответственно, принятия решения, недостаточное знание механизмов опухолевого роста и т. п., такой подход позволит максимально эффективно использовать потенциал современных лекарственных средств и улучшит результаты лечения.

В рамках второго доклада профессор В.М. Моисеенко рассмотрел вопросы безопасности терапии с применением моноклональных антител и заметил, что современная классификация моноклональных антител включает неконъюгированные антитела, связывающиеся с рецептором (ритуксимаб, трастузумаб) или лигандом (бевацизумаб), конъюгированные антитела, связанные с радиоактивным изотопом, растительным, бактериальным токсином или цитостатиком, а также антиидиотипические антитела (вакцины). Генно-инженерные технологии позволили создать гибридные антитела, различающиеся степенью гуманизации. Наиболее ранней версией гибридных антител являются химерные (ритуксимаб), в которых константные участки молекулы имеют человеческое происхождение, а переменные – мышиное. Вторым поколением являются гуманизированные антитела (трастузумаб, бевацизумаб), в которых от животных получены только небольшие антигенсвязывающие участки.

Говоря о безопасности ритуксимаба, докладчик отметил, что препарат относительно хорошо переносится пациентами, несмотря на довольно высокое содержание мышиного белка в его составе. Наиболее распространенные побочные реакции – лихорадка (53%), гриппоподобный синдром (33%), астения и бронхоспазм (26%); частота проявления тошноты, гипотензии, головной боли не превышает 23%. Развитие побочных эффектов, как правило, не требует отмены терапии.

Трастузумаб применяется в качестве монотерапии, а также в сочетании с цитостатиками; большинство побочных эффектов препарата носят легкий или умеренный характер (D.G. Salmon et al., 2001) и включают кардиомиопатию, инфузионные реакции (тошноту, рвоту, головную боль, сыпь, гипотензию); возможны проявления пульмонологической токсичности, развивающиеся вследствие инфузионных реакций. Наибольшие опасности специалистов вызывает кардиомиопатия, частота развития которой напрямую связана с режимом терапии: так, при применении трастузумаба в комбинации с антрациклинами частота ее возникновения достигает 16% (D.G. Salmon et al., 2001). Если же интервал между окончанием приема антрациклинов и началом терапии трастузумабом составляет 3 нед, вероятность кардиотоксичности снижается до 4,1%, а при интервале в 3 мес – до 0,6% (NSABP, 2005; HERA, JCO, 2007). Кардиотоксичность трастузумаба связывают с прямой блокадой HER2-рецепторов кардиомиоцитов, что приводит к антителозависимой гибели клеток (S. Geiger, et al., 2010). Кроме того, блокада HER2 инициирует запуск каскада реакций, приводящих к снижению продукции АТФ и сокращению контрактильной способности миокарда (T. Force, R. Van Etten, 2007). Как правило, развивающаяся кардиомиопатия носит обратимый характер и быстро проходит после окончания лечения. Профилактика кардиотоксичности заключается в определении фракции выброса левого желудочка до начала терапии трастузумабом, каждые 3 мес в процессе лечения и каждые 6 мес в течение 2 лет после окончания терапии. В том случае, если прекращение лечения связано с дисфункцией миокарда, рекомендуется повторное определение данного показателя каждые 4 нед; после восстановления сократительной функции можно попытаться продолжить лечение трастузумабом.

Интересные данные о взаимосвязи кардиотоксичности трастузумаба с применением антрациклинов опубликованы в текущем году (M. Ewer, S. Ewer, 2010). В частности, указано, что экспрессия HER2-рецепторов необходима для запуска механизмов восстановления миокарда после воздействия антрациклинов. Параллельное применение трастузумаба блокирует данный процесс.

Более выраженным токсическим эффектом характеризуется бевацизумаб (Авастин), поскольку механизм его действия связан с ангиогенезом. Терапия бевацизумабом нередко сопровождается развитием артериальной гипертензии, повышением риска артериальных и венозных тромбозов. Последние связаны с апоптозом эндотелиальных клеток, нарушением их взаимодействия с тромбоцитами, что приводит к повышенной агрегации клеток крови (S. Erppler et al., 2002). Повышен риск развития кровотечений, в том числе из опухоли, также отмечается нарушение заживления ран. Развитие кардиомиопатии при приеме бевацизумаба обусловлено повышением периферической сосудистой резистентности, подавлением VEGF-зависимого роста кардиомиоцитов на фоне ишемии и повышения артериального давления, а также ишемическими изменениями коронарных артериол (F. Giordano et al., 2001). Возможно образование перфораций и фистул, что связано с наличием ишемических изменений в кишечной стенке, нарушениями неоваскуляризации и повышенной активацией тромбоцитов. Кроме того, может отмечаться нарушение почечной функции (протеинурия), связанное с воздействием препарата на эндотелиальные клетки почечных клубочков (H. Chen, J. Cleck, 2009).

В заключение профессор В.М. Моисеенко заметил, что все больные, получающие лечение с применением моноклональных антител, нуждающиеся в тщательном наблюдении опытными химиотерапевтами. По его словам, преимущества, получаемые от терапии таргетными препаратами, полностью оправдывают риск, связанный с их применением. В целом терапия данными препаратами характеризуется умеренной токсичностью и хорошо переносится пациентами. Обладая целенаправленным воздействием на опухолевые клетки, таргетные препараты значительно менее токсичны, чем современные цитостатики.



Опыт применения трастузумаба и бевацизумаба в комплексном лечении больных РМЖ поделился **врач-онкохирург Ривненского областного онкологического диспансера, кандидат медицинских наук Виктор Евгеньевич Жильчук.**

Он подчеркнул, что комплексные молекулярные характеристики, объединяемые в понятие «фенотип опухолевой клетки», определяют характер роста опухоли, интенсивность метастазирования, а также особенности ответа на терапию. В результате определение известных фенотипических характеристик и оптимизация лечения в соответствии с ними признаются одним из наиболее перспективных направлений в современной онкологии. В отношении РМЖ назначение терапии осуществляется с учетом экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2), рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PgR). Особую сложность для терапии представляют так называемые трижды негативные опухоли, в которых отсутствуют все вышеуказанные рецепторы.

Современные таргетные препараты способны целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенетической цепи неопластического процесса. Докладчик продемонстрировал результаты исследований, проведенных на базе Ривненского областного онкологического диспансера, в которых продемонстрированы возможности применения таргетных препаратов в составе индивидуализированных схем терапии РМЖ. В исследовании с применением трастузумаба (Герцептина) были включены 33 пациентки с HER2-положительным ER/PgR-отрицательным РМЖ. Больным были проведены предоперационная лучевая терапия и хирургическое вмешательство (радикальная мастэктомия), а также изучение молекулярных маркеров опухолевых клеток, установлена возможная чувствительность к цитостатикам таксанового ряда. Пациентки были разделены на 2 группы: 19 пациенток контрольной группы получили химиотерапию паклитакселом (175 мг/м², 6 курсов), а у 14 больных целевой группы лечение было дополнено Герцептином (внутривенно в дозе при первом введении

применением трастузумаба (включая нарушения сердечного ритма), в подавляющем большинстве случаев имели обратимый характер и не потребовали коррекции терапии.

Кроме того, докладчик представил данные исследования с применением бевацизумаба (Авастина), содержащего рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к VEGF. Препарат ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли, в том числе РМЖ. Анализ результатов лечения 16 пациенток с трижды негативным РМЖ, для которых были разработаны индивидуальные схемы полихимиотерапии, дополненные бевацизумабом, показал более высокую эффективность терапии, чем в группе, в которой этот препарат не применяли. Так, включение бевацизумаба в комплексные индивидуализированные схемы лечения больных с трижды негативными опухолями позволило повысить на 40 и 23,2% соответственно общую и 3-летнюю безрецидивную выживаемость.

Таким образом, включение трастузумаба и бевацизумаба в индивидуальные схемы полихимиотерапии больных РМЖ способствует повышению выживаемости и продлению периода без прогрессирования. Обобщая представленные данные, В.Е. Жильчук подчеркнул, что особая ценность применения таргетных препаратов состоит в улучшении отдаленных результатов лечения.



Старший научный сотрудник Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, кандидат медицинских наук Ольга Владимировна Пономарева посвятила доклад внедрению таргетных молекул в клиническую практику.

Докладчик сообщила, что в течение последних 20 лет накоплен обширный опыт использования ряда таргетных препаратов при различных онкологических заболеваниях. Говоря о возможностях данной группы лекарственных средств, О.В. Пономарева обратила внимание аудитории на данные, касающиеся применения ритуксимаба, трастузумаба и бевацизумаба. Добавление ритуксимаба (Мабтеры) к режиму химиотерапии СНОР в качестве индукционной терапии показало высокую эффективность в лечении как агрессивных, так и индолентных неходжкинских лимфом (НХЛ). В частности, препарат Мабтера значительно увеличил шансы на выживаемость пациентов с агрессивными НХЛ. В крупных исследованиях получены убедительные данные о том, что Мабтера увеличивает время до неудачи лечения на 31% (MInT, 2006) и на 23% (RICOVER-60, 2008). Также показано, что использование Мабтеры в составе комплексной терапии индолентных НХЛ увеличивало общую выживаемость на 15% при наблюдении в течение 6 лет (M. Van Oers et al., 2005). Применение Мабтеры в качестве поддерживающей терапии после эффективного индукционного лечения достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования (наблюдение в течение 5 лет), а также на 10% повышает общую выживаемость пациентов. В режиме поддерживающей терапии данный препарат имеет благоприятный профиль безопасности, хорошо переносится и не приводит к увеличению риска токсичности 3-4 степени (M. Van Oers et al., 2005).

Что касается эффективности трастузумаба, то, как подчеркнула О.В. Пономарева, появление данного препарата стало первым удачным шагом в оптимизации лекарственного лечения больных HER2-положительным РМЖ. Клинические исследования Герцептина проводятся с начала 1990-х гг. и неизменно подтверждают эффективность и хорошую переносимость данного препарата. Наблюдаемые в исследованиях побочные эффекты были выражены слабо или умеренно и легко купировались. Уровень кумулятивной кардиотоксичности сохраняется стабильно низким при длительном наблюдении (Rastogi et al., 2007). Показана эффективность и безопасность Герцептина при метастатическом РМЖ. Ни в одном из исследований не был отмечен кумулятивный эффект либо образование нейтрализующих антител к данному препарату.

Показательны результаты многоцентрового рандомизированного исследования NOAN с участием 228 пациенток с местнораспространенным HER2-положительным РМЖ. Главным критерием эффективности в данном исследовании была бессобытийная выживаемость, дополнительными — полная морфологическая ремиссия, общая частота ответа, общая выживаемость и безопасность. Показано, что добавление Герцептина к стандартному режиму химиотерапии снижало относительный риск рецидива на 50%. При использовании комбинированного лечения полная эрадикация опухоли достигалась почти в 2 раза чаще, чем при стандартной химиотерапии (39 против 20%). Общая частота ответа также была значительно выше (89 против 77%). После применения годичного курса Герцептина отмечено статистически значимое увеличение периода без прогрессирования заболевания (при наблюдении в течение 5 лет) (BCIRG-006, 2009).

Эффективность адьювантного применения Герцептина убедительно доказана в 4 клинических исследованиях с участием более чем 13 тыс. больных. Предполагается, что адьювантное применение Герцептина способно предотвратить развитие рецидива РМЖ у 28 тыс. больных в течение 10-летнего наблюдения в 5 крупнейших европейских странах (Weisgerber-Kriegel et al., 2008).

Развивая тему выступления, О.В. Пономарева перешла к рассмотрению доказательных данных, полученных в отношении другого таргетного препарата — бевацизумаба (Авастина). Наиболее широкие клинические исследования эффективности Авастина были проведены с участием пациентов с колоректальным раком поздних стадий. Показано, что добавление данного препарата к терапии иринотеканом, 5-фторурацилом и лейковорином увеличивало медиану общей выживаемости больных метастатическим колоректальным раком с 15,6 до 20,3 мес, а медиану выживаемости без прогрессирования — с 6,2 до 10,6 мес. В ходе многоцентрового исследования BOXER изучалась эффективность и безопасность Авастина в сочетании с режимом XELOX (пероральный препарат Кселода + оксалиплатин внутривенно) у пациентов с неоперабельными метастазами в печени. Показано, что данный препарат в сочетании с химиотерапией приводит к уменьшению размеров метастатических очагов, что делает возможным их хирургическое удаление.

В исследовании First BEAT показано, что бевацизумаб одинаково эффективен как у молодых пациентов, так и у лиц пожилого и старческого возраста (как известно, большинство пациентов с колоректальным раком поздних стадий старше 65 лет). Выживаемость без прогрессирования в этом исследовании не отличалась в разных возрастных группах и составила 10,8 мес в группе пациентов в возрасте до 65 лет, 11,2 мес — от 65 до 75 лет и 10 мес в группе лиц 75 лет и старше. Отмечено, что добавление Авастина увеличивало противоопухолевую эффективность в группе больных с наиболее неблагоприятным прогнозом.

Обсуждая возможности применения бевацизумаба, докладчик представила доказательства его высокой эффективности при раке легкого, метастатическом РМЖ с гиперэкспрессией VEGF, почечноклеточном раке и раке яичника. Так, добавление бевацизумаба к комбинации паклитаксела и карбоплатина при лечении больных с немелкоклеточным раком легкого IIIb и IV стадий увеличило частоту ремиссий с 10 до 27% и на 20% повысило общую выживаемость (конгресс ASCO, 2005). При метастатическом РМЖ бевацизумаб в комбинации с паклитакселом увеличивал общую выживаемость на 30% и в 2 раза повышал выживаемость без прогрессирования. В комбинации с Кселодой данный препарат хорошо переносился и на 17% повышал выживаемость без прогрессирования (K.D. Miller et al., 2005). В исследовании AVOREN показано, что добавление Авастина к терапии интерфероном α в 2 раза увеличивало выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком, не получавших предшествующего лечения. Кроме того, Авастин в комбинации с химиотерапией и в качестве дальнейшей поддерживающей терапии увеличивает период жизни без прогрессирования у пациенток с распространенным раком яичника (исследование GOG 0218).

Таким образом, благодаря своим уникальным свойствам моноклональные антитела стали стандартным компонентом медикаментозной терапии целого ряда опухолей. В настоящее время продолжается активное изучение эффективности таргетных препаратов при целом ряде опухолей. Предполагается, что показания к их применению будут расширены в ближайшие годы.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора



8 мг/м², далее поддерживающее лечение в дозе 6 мг/м², 6 инфузий с интервалом в 3 нед). Общая продолжительность лечения составила 126-140 дней. Все больные успешно завершили лечение в полном объеме. Период наблюдения после окончания терапии составил 3 года. В ходе исследования установлено, что выживаемость пациенток, у которых в качестве химиотерапии применялись препараты паклитаксел и трастузумаб, была выше таковой у больных, которым вводили только паклитаксел. В частности, применение трастузумаба в составе комплексного индивидуализированного лечения с применением полихимиотерапии привело к повышению 3-летней выживаемости без прогрессирования на 22,6%. Наблюдаемые побочные эффекты, обусловленные