

Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, Е.А. Москвина

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER-2/NEU И С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина» РАМН, Москва

Таргетная терапия (лапатиниб и/или трастузумаб) в сочетании с химиотерапией (капецитабин) обладает высокой эффективностью при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu. Объективный ответ в головном мозге был достигнут у 19 больных (55,9%). При этом полные регрессии отмечены в 5 случаях (14,7%), частичные регрессии — в 14 (41,2%). У 12 больных (35,3%) отмечена стабилизация опухолевого процесса в головном мозге. Отмечено улучшение качества жизни большинства пациентов, благодаря регрессии симптомов болезни, хорошей переносимости лечения.

Ключевые слова: головной мозг, метастазы, рак молочной железы, таргетная терапия.

Метастазы в головном мозге выявляются у 10-20% больных раком молочной железы. В общей группе больных с метастатическим поражением головного мозга рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место, уступая только раку легкого. При аутопсии метастазы в головном мозге диагностируются в 30% случаев. У больных (РМЖ) метастазы в мозг редко (в 1% случаев) выявляются синхронно с первичной опухолью молочной железы. Интервал от установления диагноза рака молочной железы до манифестации метастазов в головной мозг составляет в среднем 34 мес. [7]. Отмечаются различия в отдельных группах больных раком молочной железы. Так, при Her-2/neu-положительном РМЖ интервал от выявления первичной опухоли до прогрессирования в центральной нервной системе (ЦНС) составляет в среднем 21 мес при Her-2/neu-отрицательном — 48 мес. Метастазы РМЖ в головном мозге ассоциируются с агрессивным течением заболевания. Риск поражения ЦНС выше у больных с отрицательным гормоно-рецепторным статусом, у молодых женщин в пременопаузе и часто сочетается с метастатическим поражением легких и печени. У больных диссеминированным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu

риск метастазирования в головной мозг достигает 28-43%. В большинстве исследований не установлено взаимосвязи между размером первичной опухоли молочной железы, числом пораженных регионарных лимфатических узлов и частотой метастазов в головной мозг [4, 6, 10, 13, 17, 23, 27, 28].

Лучевая терапия на область головного мозга является стандартным методом лечения больных с метастатическим поражением головного мозга. Режим лечения включает 14 фракций по 2,5 Гр до суммарной очаговой дозы 35 Гр (или 10 фракций по 3,0 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр). Лучевая терапия снижает неврологический дефицит, зависимость от стероидов. У большинства больных (60%) удается достичь объективного эффекта в головном мозге (полная или частичная регрессия опухоли). Использование лучевой терапии позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных РМЖ с 2-3 мес (больные, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 4,2-6,0 мес. Прогностически значимыми факторами являются состояние больного (по шкале Карновского или шкале ECOG) и наличие экстракраниальных метастазов [5, 16, 25].

Учитывая низкие результаты выживаемости, проводятся исследования по изучению различных химиопрепаратов и схем комбинированной химиотерапии у больных с метастазами РМЖ в головной мозг. Исследования комбинированных режимов химиотерапии показывают высокую эффективность в группе ранее нелеченых пациентов, не получавших ранее лучевой терапии на область головного мозга. Объективный эффект (43%-59%) достигается при использовании различных режимов полихимиотерапии: 5-фторурацил + преднизолон; 5-фторурацил + преднизолон + метотрексат + винкристин; доксорубин + циклофосфан. Одногодичная выживаемость близка 30% [21, 22].

Комбинация цисплатина и этопозиды изучалась в двух исследованиях по II фазе у 78 больных с метастазами РМЖ в головной мозг. Зарегистрировано 12 полных регрессий, 21 частич-

ная регрессия. Средняя продолжительность жизни больных составила 31-58 нед [9,12].

С. Oberhoff с соавт. изучали эффективность топотекана при метастатическом поражении головного мозга у больных РМЖ. Режим лечения топотеканом был следующим: 1,5 мг/м²/сутки внутривенно 1-5 дни, каждые 3 нед. В исследование было включено 24 больных. Все больные ранее получали химиотерапевтическое лечение. У 1 больной (4,2%) была зарегистрирована полная регрессия в головном мозге, у 5 (20,8%) — частичная регрессия, у 5 (20,8%) — стабилизация. Таким образом, объективный эффект был отмечен у 25% больных, а контроль роста опухоли (КРО) — у 45,8%. Медиана выживаемости больных составила 6,25 мес. Основным видом токсичности была гематологическая [19].

При изучении режима комбинированной химиотерапии с включением темодаля и цисплатина было достигнуто 6 частичных регрессий в головном мозге (40%) у 15 больных РМЖ [8].

Препарат капецитабин показал эффективность в монорежиме в ряде исследований у больных диссеминированным раком молочной железы. Частота объективных ответов (частичные и полные регрессии) в этой группе больных варьируют, по различным данным, от 15% до 47%. В 4 исследовательских центрах описаны случаи эффективной химиотерапии капецитабином в лечении больных РМЖ с метастазами в головной мозг. У 4 больных были зарегистрированы частичные регрессии в головном мозге [11,14,24,26], что нуждается в дальнейшем анализе.

Материалы и методы

В нейрохирургическом (онкологическом) отделении ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2007 г. начато исследование эффективности монокимиотерапии пероральным препаратом капецитабин в группе больных диссеминированным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. В исследование включались больные как оперированные, так и не оперированные по поводу метастазов в головном мозге, с наличием по крайней мере одного измеряемого очага, не получавшие ранее капецитабин в качестве лечебной химиотерапии, с отсутствием тяжелой сопутствующей патологии, препятствующей проведению лечения в полном объеме, в состоянии, оцениваемом как ECOG 0-3, с отрицательным статусом Her 2/neu, с отсутствием клинически значимых отклонений в анализах крови. В группе пациентов, получавших монотерапию (30 человек), капецитабин назначался в дозе 2000 мг/м²/сутки внутрь с 1 по 14 дни, каждые 3 нед. Лечение проводилось до появления признаков прогрессирования заболевания. Средний возраст больных составил 52 года (от 38 до 65 лет). Большинство пациентов (68%) находились в удовлетворительном и относительно удовлетворительном состоянии, оцениваемом как ECOG 0-2. У 13 больных отмечался единичный метастаз в головном мозге, у 9 больных — 2-4 метастаза, у 8 больных — более 4-х метастазов. У 9 больных отмечалось изолированное поражение голов-

ного мозга, у 21 пациентки — имелись также экстракраниальные метастазы.

Результаты и обсуждение

Частичный эффект в головном мозге (по данным магнитно-резонансной томографии — МРТ с контрастным усилением) зарегистрирован у 9 пациенток (30%), стабилизация — у 20 пациенток (66,6%). Предварительные результаты нашего исследования показывают, что капецитабин обладает выраженной противоопухолевой активностью, умеренной токсичностью, удобством применения в амбулаторном режиме в лечении тяжелого контингента больных диссеминированным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга [1].

Следует отметить, что в последние годы изучаются новые лекарственные препараты в лечении больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu в опухоли. Многие исследования указывают на высокую вероятность метастатического поражения головного мозга у этой группы больных, несмотря на проводимую адъювантную терапию трастузумабом (герцептином). Это связано, в том числе, с низкой способностью трастузумаба проникать через гематоэнцефалический барьер и с агрессивным течением заболевания при гиперэкспрессии Her-2/neu [4, 6, 13, 27, 28].

В ряде исследований было показано увеличение продолжительности жизни больных, которым в случае прогрессирования болезни на фоне таргетной терапии трастузумабом проводилась смена режима химиотерапии, но трастузумаб при этом продолжал применяться в комбинированной терапии [15, 20].

Общая выживаемость больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 с метастазами в головной мозг на фоне терапии трастузумабом составила 22,4 мес., в то время как для больных с HER2 отрицательным статусом — 9,4 мес. ($p=0,0002$) [4, 10, 13].

По данным ретроспективных исследований отмечено, что метастазы в ЦНС развиваются позже у больных, которые ранее получали терапию трастузумабом по поводу экстракраниальных метастазов по сравнению с пациентками, не получавшими трастузумаб — 19 мес против 7 мес ($p<0,001$). Продолжение лечения трастузумабом и после выявления метастазов в головной мозг позволило значительно увеличить медиану времени до прогрессирования интракраниальных метастазов с 3,9 мес до 7,8 мес ($p<0,006$).

Медиана общей выживаемости больных, получавших трастузумаб и после выявления метастазов в головной мозг, составила 13,6 мес по сравнению с 4 мес для больных, которые за-

вершили терапию трастузумабом после выявления метастазов в головной мозг ($p < 0,001$) [17].

Представленные материалы свидетельствуют о том, что лечение трастузумабом увеличивает время до развития метастазов в головной мозг и, помимо этого, — общую выживаемость больных с уже развившимися метастазами в головной мозг.

В последние годы проводятся исследования по изучению двойного ингибитора EGFR и Her-2-тирозинкиназы, препарата лапатиниб (тайверб), у больных с резистентностью к трастузумабу. Лапатиниб показал умеренную активность в исследовании по фазе II у больных с рецидивами метастазов в головной мозг и гиперэкспрессией Her-2/neu. N. Lin с соавт. описали 2 частичные регрессии, 6 минимальных эффектов и 5 стабилизаций в головном мозге длительностью более 16 нед у 34 больных раком молочной железы [18].

В исследование LANDSCAPE, результаты которого были представлены на конгрессе ESMO в 2012 г., было включено 44 больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и метастазами в головном мозге. Пациенты получали комбинированную терапию по схеме: капецитабин + лапатиниб. Объективный эффект (полные регрессии и частичные регрессии) в головном мозге были достигнуты в 66% случаев (у 21 больного $\geq 80\%$ уменьшение размеров метастазов в мозге). Объективный эффект экстракраниально зарегистрирован в 44% случаев. Медиана времени до прогрессирования составила 5,5 мес. Медиана времени до проведения лучевой терапии на область головного мозга составила 7,8 мес, а медиана выживаемости — 17 мес [2].

В другом исследовании была оценена эффективность применения различных схем лечения в группе больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастазами в головном мозге. При ретроспективном анализе результатов выявлено, что медиана выживаемости больных, получавших только лучевую терапию на область головного мозга, составила 3 мес. В группе больных, которым проводилась лучевая терапия и химиотерапия, медиана выживаемости составила 9 мес. Медиана выживаемости в группе больных, получавших химиотерапию, лучевую терапию и таргетную терапию трастузумабом, составила 13 мес. Наилучшие результаты были достигнуты в группе пациентов, получавших химиотерапию, лучевую терапию и комбинированную таргетную терапию (лапатиниб + трастузумаб). В этой группе больных медиана выживаемости не достигнута, а медиана наблюдения превысила 30 мес [3].

В нейрохирургическом (онкологическом) отделении РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН с июня

2009 года по апрель 2013 года в исследование включено 34 больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастазами в головном мозге. Больные получали капецитабин в сочетании с таргетной терапией (трастузумаб, лапатиниб или комбинированную таргетную терапию). Первая группа больных (23 пациента) получала лечение по схеме: капецитабин — 2000 мг/м²/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 недели + лапатиниб — 1250 мг/сутки внутрь, постоянно. Вторая группа (9 больных) получала лечение по схеме: капецитабин — 2000 мг/м²/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 недели + трастузумаб — 6 мг/кг внутривенно в 1 день, каждые 3 недели. Третья группа (двое больных) получала лечение по схеме: капецитабин — 2000 мг/м²/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 недели + трастузумаб — 6 мг/кг внутривенно в 1 день, каждые 3 недели + лапатиниб — 1000 мг/сутки внутрь, постоянно. Лечение проводилось до прогрессирования болезни. Оценка эффекта в головном мозге проводилась по данным МРТ с контрастным усилением.

В исследование включались больные старше 18 лет, с соматическим состоянием по ECOG 0-2, с измеряемыми очагами в головном мозге ($\geq 1,0$ см). Основными целями исследования являлись оценка эффекта лечения метастазов в головном мозге, оценка эффекта лечения экстракраниальных метастазов, время до прогрессирования болезни и общая выживаемость.

Средний возраст больных — 47 лет (от 28 до 59 лет). Соматическое состояние больных по ECOG: 1 — 18 пациентов, 2 — 16 пациентов. Число метастазов в головном мозге: ≤ 3 очагов — у 14 больных, > 3 очагов — у 20 больных. Ранее химиотерапию получали 27 больных (79,4%), трастузумаб до выявления метастазов в головном мозге получали 24 пациента (70,6%). Нейрохирургическое лечение ранее было выполнено в 6 случаях (17,6%). 11 больным (32,3%) проводилась лучевая терапия на область головного мозга в сочетании с капецитабином и таргетной терапией. 14 больным (41,2%) лучевая терапия на область головного мозга проведена позже, в случае выявления прогрессирования опухолевого процесса в головном мозге на фоне химиотерапии капецитабином и таргетной терапии (лапатиниб и/или трастузумаб).

Объективный ответ в головном мозге был достигнут у 19 больных (55,9%). При этом полные регрессии отмечены в 5 случаях (14,7%), частичные регрессии — в 14 (41,2%). У 12 больных (35,3%) отмечена стабилизация опухолевого процесса в головном мозге.

При оценке эффекта лечения в экстракраниальных очагах поражения (метастазы в других органах) в группе из 21 больного зарегистриро-

Таблица 1.

Эффект лечения (в разных группах больных)

	ПЭ	ЧЭ	Стабилизация	Прогрессирование	Медиана времени до прогрессирования	Медиана общей выживаемости
I группа Капецитабин + лапатиниб, 23 больных					Не достигнута (8 мес.+)	Не достигнута (10 мес+) 18 больных живы
Метастазы в мозге (в группе без лучевой терапии), 16 больных	2 (12,5%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)		
Метастазы в мозге (все больные), 23 больных	2 (8,7%)	9 (39,1%)	10 (43,5%)	2 (8,7%)		
Экстракраниальные метастазы, 11 больных	-	4 (36,4%)	6 (54,5%)	1 (9,1%)		
II группа Капецитабин + трастузумаб, 9 больных					11 мес.	Не достигнута (12 мес.+) 8 больных живы
Метастазы в мозге (в группе без лучевой терапии), 5 больных	-	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)		
Метастазы в мозге (все больные), 9 больных	2 (22,2%)	2 (44,5%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)		
Экстракраниальные метастазы, 8 больных	-	2 (25,0%)	6 (75,0%)	-		
III группа Капецитабин + лапатиниб + трастузумаб, 2 больных					Не достигнута	Не достигнута (2 больных живы) 10 мес.+ и 6 мес+
Метастазы в мозге (в группе без лучевой терапии), 2 больных	1 (50,0%)	1 (50,0%)	-	-		
Экстракраниальные метастазы, 2 больных	-	2 (100,0%)	-	-		

вано 8 частичных регрессий (38,1%) и 12 стабилизаций (57,2%). Медиана времени до прогрессирования болезни не достигнута (9 мес+). Медиана выживаемости больных также не достигнута. Медиана наблюдения составила 11 мес+.

Эффект лечения в зависимости от схем лекарственной терапии, в группах с лучевой терапией на область головного мозга и без облучения головного мозга представлен в таблице 1.

Таким образом, таргетная терапия (лапатиниб и/или трастузумаб) в сочетании с химиотерапией (капецитабин) обладает высокой эффективностью при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu. При этом отмечено улучшение качества жизни большинства пациентов, благодаря регрессии симптомов болезни и хорошей переносимости лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Москвина Е.А., Горбунова В.А., Насхлеташвили Д.Р. и др. Капецитабин в лечении метастатического поражения головного мозга у больных раком молочной железы // Опухоли головы и шеи.—2012.—№ 3.—С. 59-62.
- Bachelot Th., Romieu G., Campone M. Dijras V. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study // Lancet Oncol.—2013.—Vol. 14.—P. 64–71.
- Bartsch R., Berghoff A., Pluschnig U. et al. Systemic therapy and overall survival (OS) in patients (pts) with brain metastases from HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC) // J Clin Oncol.—2011.—Vol. 29.—(suppl; abstr 597).
- Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al: Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma // Cancer.—2003.—Vol. 97.—P. 2972-2977.
- Bezjak A, Adam J, Barton R et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases // Eur J Cancer—2002.—Vol. 38.—P. 487–496.
- Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ et al. Isolated central nervous system metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy // Ann Oncol—2005.—Vol. 16.—P. 1772–1777.
- Chang E., Lob S. Diagnosis and Management of Central Nervous System Metastases from Breast Cancer // The Oncologist—2003.—Vol. 8.—No. 5.—P. 398–410.
- Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase II study // J Neurooncol—2005.—Vol. 71.—P. 61–65.
- Cocconi G, Lottici R, Bisagni G et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma // Cancer Invest—1990.—Vol. 8.—P. 327–334.
- De la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW: Estrogen and progesterone receptors in prediction of metastatic behavior of breast carcinoma // Am J Med 1984.—Vol. 76.—P. 11-17.

11. Fabi A, Vidiri A, Ferretti G et al. Dramatic regression of multiple brain metastases from breast cancer with capecitabine: Another arrow at the bow? // *Cancer Invest*—2006.—Vol. 24.—P. 466–468.
12. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M et al., Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study // *Cancer*—1999.—Vol. 85.—P. 1599–1605.
13. 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.—Vol. 22.—P. 37 (abstr 147).
14. Hikino H, Yamada T, Johbara K et al. Potential role of chemo-radiation with oral capecitabine in a breast cancer patient with central nervous system relapse // *Breast*—2006.—Vol. 15.—P. 97–99.
15. 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.—Vol. 23.—P. 2114–2116.
16. Khuntia D, Brown P, Li J et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis // *J Clin Oncol*—2006.—Vol. 24.—P. 1295–1304.
17. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer // *J Clin Oncol*—2004.—Vol. 22.—P. 3608–3617.
18. Lin NU, Carey LA, Liu MC et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer // *J Clin Oncol*—2006.—Vol. 24 (suppl 18).—P. 503a.
19. Oberhoff C, Kieback DG, Wurstlein R et al. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: Results of a pilot study // *Onkologie*—2001.—Vol. 24.—P. 256–260.
20. Park I., Ro J., Lee K., Nam B., et al. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer // *Ann Onc*—2008.—Vol. 10.—P. 1093.
21. Rosner D, Flower A, Lane W. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma patients: update study // *Proc Am Soc Clin Oncol*—1993.—Vol. 12.—P. 508a.
22. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma // *Cancer*—1986.—Vol. 58.—P. 832–839.
23. Samaan NA, Buzdar AU, Aldinger KA, et al: Estrogen receptor: A prognostic factor in breast cancer // *Cancer*—1981.—Vol. 47.—P. 554–560.
24. Siegelmann-Danieli N, Stein M, Bar-Ziv J. Complete response of brain metastases originating in breast cancer to capecitabine therapy // *Isr Med Assoc J*—2003.—Vol. 5.—P. 833–834.
25. Tsao MN, Lloyd N, Wong R et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases // *Cochrane Database Syst Rev*—2006.—Vol. 3.—CD003869.
26. Wang ML, Yung WK, Royce ME et al. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer // *Am J Clin Oncol*—2001.—Vol. 24.—P. 421–424.
27. Wardley AM, Danson S, Clayton AJ, et al: High incidence of brain metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer at a large cancer center // *Proc Am Soc Clin Oncol*—2002.—Vol.—21.—P. 61a, (abstr 241).
28. Weitzen R, Zach L, Kaufman B, et al: High incidence of brain metastasis in patients on trastuzumab for advanced breast cancer // *Proc Am Soc Clin Oncol*—2002.—Vol. 21.—P. 316 (abstr 1936).

D.R.Naskhletashvili, V.A.Gorbunova, E.A.Moskvina

MODERN POSSIBILITIES OF TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS WITH OVEREXPRESSION OF HER-2/NEU AND METASTATIC DAMAGE OF THE BRAIN

N.N.Blokhin Research Cancer Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Targeted therapy (lapatinib and/or trastuzumab) in combination with chemotherapy (capecitabine) is highly effective in metastatic lesions of the brain in breast cancer patients with overexpress HER-2/neu. An objective response in the brain was achieved in 19 patients (55.9%). Complete regression was observed in 5 cases (14.7%), partial regression—14 (41.2%). Stabilization of tumor process in the brain was revealed in 12 patients (35.3%). There was marked improvement in the quality of life of the majority of patients due to the regression of symptoms and good tolerability of treatment.

Поступила в редакцию 19.04.2013