

# تراستوزوماب:

## آنتی‌بادی منوکلونال برای سرطان پستان متاستاتیک

دکتر نیما فائق: فارماکولوژیست

تاکسل برای بیماران مجاز شناخته شده که سلول‌های سرطانی آن‌ها Overexpress HER2 بوده و برای آن‌ها داروهای گروه آنتراسایکلین مناسب نمی‌باشد. در ضمن وقتی درمان با یک آنتراسایکلین (در موردی که مناسب باشد)، یک تاکسان و هورمون درمانی با شکست مواجه شده باشند، تراستوزوماب به عنوان درمان خط سوم به تنهایی به کار می‌رود. NICE<sup>2</sup>، تراستوزوماب را برای درمان سرطان پستان متاستاتیک بر طبق برنامه راهنمایی NICE را توصیه کرده است.

بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک پستان، پیش‌آگهی و چشم‌انداز خوبی ندارند و به طور متوسط ۵/۵ تا ۲/۵ سال زنده می‌مانند. در این مرحله از سرطان پستان، داروها درمان اصلی بیماری هستند در حالی که رادیوتراپی و جراحی

رشد و تکثیر سلول‌ها تا حدودی توسط فاکتورهای رشد پلی‌پپتیدی تنظیم می‌گردد که این فاکتورها میل ترکیبی خیلی زیاد به گیرنده‌هایی دارند که به طور شاخصی در غشاء پلاسمایی سلول‌ها قرار دارند. یکی از این گیرنده‌ها، گیرنده 2 فاکتور رشد اپی‌درمال انسان (HER2) است. تقریباً در یک چهارم همه سرطان‌های اولیه پستان، سلول‌ها به طور غیر طبیعی حاوی تعداد زیادی (Overexpress) از HER2 می‌باشند. تراستوزوماب (Herceptin) یک آنتی‌بادی بازسازی شده و هیومنایزد<sup>1</sup> منوکلونال موش است که بطرف HER2 نشانه‌گیری می‌شود و امروزه به صورت تزریقی برای درمان سرطان پستان متاستاتیک در دسترس می‌باشد. تراستوزوماب امروزه به عنوان درمان خط اول به صورت توام با پاکلی-



خارج از بدن و هم داخل بدن تکثیر سلول‌های سرطان پستان را که اوراکسپرس HER2 دارند مهار می‌کند. به این دارو فقط برای مصرف در بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک پستان با اوراکسپرشن شدید HER2 (+3 بر مبنای اسکور حاصله از آنالیز ایمونوهیستوکیماکال) مجوز مصرف داده شده است. تراستوزوماب با دوز ۴ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت دوز حمله تجویز شده و پس از یک هفته، هفته‌ای ۲ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم تا وقتی که درمان لازم باشد تجویز می‌شود.

### مطالعات بالینی انجام شده

دو نوع مطالعه با تراستوزوماب انجام گرفته:

#### ۱- درمان توام

۴۶۹ خانم مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک (با اوراکسپرشن HER2 اسکور ۲+ و ۳+) در یک مطالعه به‌طور تصادفی تحت شیمی درمانی استاندارد تنها (۶ دوره به فاصله ۳ هفته) یا همراه با تراستوزوماب (به‌طور متوسط ۲۶ دوز) قرار گرفتند. بیمارانی که قبلاً دارویی از گروه آنتراسایکلین (به‌عنوان کمکی جراحی برای درمان اولیه بیماری) دریافت نکرده بودند توسط دوکسوروبی سین (یا اپی‌روبی‌سین) به علاوه سیکلوفسفامید درمان شدند. ۱۲۸ بیمار فقط با این روش و ۱۴۳ نفر، این داروها را به علاوه تراستوزوماب دریافت کردند. بیمارانی که قبلاً یک آنتراسایکلین دریافت کرده بودند توسط پاکلی تاکسل (۹۶ نفر توسط پاکلی تاکسل تنها) و

وقتی برای تسکین موقتی سودمند هستند که متاستازها علامتی و موضعی می‌باشند. برای بیمارانی که تومورهای آن‌ها تجلی‌گیرنده‌های استروژن و یا پروژسترون دارند معمولاً یک داروی SERM<sup>3</sup> توصیه می‌شود یا اگر بیمار یائسه نشده باشد یک آنالوگ گونادورلین مثل گوسرلین و یا تخمدان برداری پیشنهاد می‌شود. بیماران مبتلا به تومورهای متاستاتیک غیرحساس به هورمون‌ها، معمولاً شیمی درمانی سیتوتوکسیک دریافت می‌کنند. درمان معمولاً شامل یک آنتراسایکلین (مثل دوکسوروبی سین) است ولی رژیم درمانی اپتیمال مشخص نیست. عواملی که انتخاب دارو(های) سیتوتوکسیک را تحت تاثیر قرار می‌دهند شامل شیمی درمانی قبلی برای بیماری اولیه و یا متاستاتیک، سرعت پیشرفت بیماری، هر نوع بیماری دیگر همزمان و اثرات جانبی داروها می‌باشند.

### HER2 و تراستوزوماب

میزان تجلی HER2 در سلول‌های سرطان پستان را می‌تواند با به‌کارگیری آنالیز ایمونوهیستوکیماکال برش‌های تومور تعیین نمود (اسکور ۲+ و ۳+ نشان‌دهنده Overexpression می‌باشد). روش دیگر تعیین میزان تجلی HER2 استفاده کردن از FISH<sup>4</sup> می‌باشد. سرطان‌هایی که اوراکسپرس HER2 دارند به‌طور ویژه‌ای تهاجمی بوده و بیماران مبتلا به این نوع تومورها عمر کوتاه‌تر از سایر سرطان‌های پستان دارند. تراستوزوماب هم در



۹۲ نفر توسط پاکلی تاکسل به علاوه تراستوزوماب درمان شدند. بیمارانی که تراستوزوماب دریافت کرده بودند در مقایسه با بیمارانی که با شیمی درمانی تنها درمان شده بودند طول عمر بیشتر و در ضمن پاسخ اوپجکتیو (عینی) بالاتر و احساس خستگی کمتری داشتند. بیمارانی که اسکور  $3+$  اوراکسپرشن HER2 داشتند در مقایسه با بیمارانی که Overexpression  $2+$  بودند از تراستوزوماب بهره بیشتری بردند.

## ۲- منوتراپی

در یک مطالعه روی ۱۱۴ خانم مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک با اوراکسپرشن HER2 (با اسکور  $2+$  یا  $3+$ ) به طور تصادفی با تراستوزوماب (۴ میلی گرم برای هر کیلوگرم به صورت دوز حمله و به دنبال آن ۲ میلی گرم برای هر کیلوگرم یک بار در هفته) و یا ۸ میلی گرم برای هر کیلوگرم به صورت دوز حمله و به دنبال آن ۴ میلی گرم برای هر کیلوگرم یک بار در هفته به عنوان درمان خط اول مداوا شدند. پاسخ به درمان (چروکیدگی یا ناپدید شدن تومور) به وسیله رادیوگرافی یا بصری توسط Unblinded investigators انجام شد. روی هم رفته ۲۶ درصد بیماران پاسخ دادند و میانگین زنده ماندن حدود ۲۳ تا ۲۶ ماه بوده ولی بین دو رژیم یاد شده تفاوت قابل توجه از لحاظ آماری وجود نداشته است. در یک آنالیز گذشته نگر روی ۱۱ بیمار قابل ارزیابی، میزان پاسخ‌های عینی در بیماران با اسکور  $3+$  برای

اوراکسپرشن HER2، ۲۵ درصد بوده ولی پاسخ عینی برای بیماران با اسکور  $2+$  اوراکسپرشن، وجود نداشته است.

## اثرات ناخواسته تراستوزوماب

### ۱- اثرات عمومی

حدود ۲۵ تا ۴۰ درصد بیماران در ضمن اینفیوژن و مدت کوتاهی پس از اولین اینفیوژن تراستوزوماب، دچار علایمی مثل تب و لرز می‌شوند. این علائم معمولاً خفیف تا متوسط بوده و با درمان بعدی دارو معمولاً ایجاد نمی‌شوند. واکنش‌های اینفیوژن شدید و کشنده مثل هیپوتانسیون، دیسپنه، خس خس سینه، اسپاسم راه‌های هوایی و آنژیوادم می‌تواند در ضمن مصرف تا چند ساعت پس از مصرف تراستوزوماب ایجاد شوند. تقریباً در حدود یک چهارم بیماران دچار اسهال می‌شوند. حداقل ده درصد بیماران اثراتی مثل درد شکم، ضعف، درد سینه، سر درد، تهوع، استفراغ، درد مفاصل، درد عضلانی و بثورات پوستی را تجربه می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ضد تراستوزوماب انسانی در یک بیمار از ۳۰۴ بیمار درمان شده با این دارو (خواه به صورت منوتراپی و خواه همراه با پاکلی تاکسل) را نشان داده‌اند و بیمار هیچ گونه تظاهرات آلرژیک نداشته است (SPC<sup>5</sup>).

### ۲- اثرات قلبی

سمیت قلبی با تراستوزوماب می‌تواند ایجاد شود و تصور می‌شود که از اثر مستقیم دارو روی گیرنده‌های HER2 قلبی نتیجه می‌شود.



## موارد منع مصرف و احتیاط برای تراستوزوماب

مصرف تراستوزوماب در بیمارانی که به خاطر عوارض پیشرفته بدخیمی مبتلا به دیسپنه شدید در حال استراحت بوده یا نیاز به اکسیژن درمانی مکمل دارند ممنوع است. این بیماران ممکن است در خطر واکنش کشنده در اثر تزریق باشند. تراستوزوماب همچنین در بیماران مبتلا به حساسیت شدید شناخته شده به پروتئین‌های موش داشته باشند ممنوع است. SPC اخطار داده که خانم‌ها نباید در ضمن دریافت تراستوزوماب و ۶ ماه پس از آخرین دوز آن به بچه خود شیر بدهند. SPC توصیه کرده که قبل از آغاز درمان با این دارو، همه بیماران، مورد بررسی‌های لازم قلبی مثل ECG و اندازه‌گیری عملکرد بطن چپ توسط اکوکاردیوگرام یا MUGA Scan<sup>(۶)</sup> قرار گرفته و بررسی سودمندی زیان دارو قبل از تصمیم به تجویز آن صورت گیرد. اگر کاهش بدون علامت در عملکرد بطن چپ وجود داشته باشد هر سه ماه یک بار در ضمن درمان باید عملکرد قلب بررسی شود. SPC توصیه کرده که بیمار مبتلا به نارسایی قلب علامت‌دار باید تحت درمان استاندارد نارسایی قلب باشد و اگر ضرر دارو بیشتر از سودمندی آن باشد مصرف تراستوزوماب باید متوقف شود.

### هزینه درمان با تراستوزوماب

برای یک بیمار ۷۵ کیلوگرمی، هزینه تقریبی

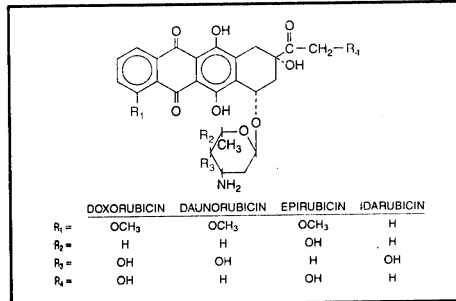
Ejection Fraction (EF) بطن چپ کم می‌شود. نارسایی احتقانی قلب به شدت کشنده در بیماران درمان شده با تراستوزوماب گزارش شده است. EF حاصل نسبت حجم ضربه‌ای بطن چپ به حجم پایان دیاستولی بطن چپ است و عبارت از ضریب سودمندی برای کارکرد سیستولی بطن چپ می‌باشد. در حالت نرمال مقدار آن ۵۵٪ تا بیشتر است و اگر کمتر از ۴۵٪ شود نشان دهنده عملکرد بد بطن چپ می‌باشد. سمیت قلبی این دارو مخصوصاً در بیمارانی ایجاد می‌شود که همزمان با تراستوزوماب یا قبل از آن شیمی درمانی با برنامه آنتراسایکلین دریافت می‌کنند (حتی اگر بین دو درمان فاصله طولانی وجود داشته باشد). در مطالعات بالینی، در ۲۷ درصد بیمارانی که همراه تراستوزوماب یک آنتراسایکلین و سیکلوفسفامید دریافت کرده بودند سمیت قلبی ایجاد شده ولی با آنتراسایکلین تنها فقط در ۸ درصد بیماران سمیت قلبی مشاهده شده است. SPC مصرف تراستوزوماب همراه با یک آنتراسایکلین را در بیماران خارج از بیمارستان توصیه نمی‌کند. در بیمارانی که تراستوزوماب تنها یا همراه با پاکلی تاکسل دریافت می‌کنند وقوع علایم نارسایی قلبی ۸ تا ۹ درصد تخمین زده شده که این رقم برای پاکلی تاکسل تنها حدود ۴ درصد می‌باشد. (بیشتر بیمارانی که پاکلی تاکسل دریافت کرده‌اند قبلاً با آنتراسایکلین درمان می‌شدند). از بیمارانی که دچار اختلال کارکرد قلب می‌شوند علایم در ۷۹ درصد موارد با درمان استاندارد نارسایی احتقانی قلب اصلاح شده‌اند.



درمان با تراستوزوماب برای رژیم مجاز تراستوزوماب ۸۱۵ پوند برای دوز حمله به علاوه ۴۰۷ پوند در هفته می باشد. بنابراین هزینه درمان برای NHS برای ۳۶ هفته درمان با تراستوزوماب حدود ۱۵,۰۰۰ پوند خواهد بود.

### ضد سرطان‌های آنتراسایکلین

آنتراسایکلین‌ها (Anthracyclines) از سودمندترین داروهای ضد سرطان هستند که در ساختمان خود ۴ حلقه با یک قند غیر معمولی دارند که با پیوند گلیکوزیدی به ساختمان حلقوی متصل می باشد. مهم ترین داروهای این گروه شامل دوکسوروبی سین، دائونوروبی سین، ایدراروبی سین و ایدراروبی سین هستند که در ساختمان مشترک آن‌ها استخلاف‌های  $R_1$  و  $R_4$  و  $R_3$  و  $R_2$  وجود دارند (شکل ۱). این داروها همگی قسمت کینون یا هیدروکینون روی حلقه‌های مجاور دارند و به این جهت می توانند به عنوان پذیرنده و دهنده الکترون عمل کنند. گرچه ساختمان شیمیایی دوکسوروبی سین و دائونوروبی سین فقط با وجود یک OH به جای H در  $R_4$  متفاوت است ولی مصارف بالینی آن‌ها با هم خیلی متفاوت است بطوری که دوکسوروبی سین در کارسینومای پستان، آندومتر، تخمدان، بیضه، تیروئید و ریه و همچنین در درمان سارکوماهای متعدد مثل نوروبلاستوما، سارکوما اویسنگ، اوستئوسارکوما و رابدومیو سارکوما مصرف می شود. در سرطان‌های خونی مثل لوسمی حاد،



شکل ۱ - ساختار شیمیایی ضد سرطان‌های سیتوتوکسیک آنتراسایکلینی

مالتیپل میولما، بیماری هاچکین و لنفومای منتشر غیر هاچکینی نیز سودمند است. در سارکومای اوستئوژنیک و سرطان پستان به عنوان درمان کمکی مصرف می شود. معمولاً همراه با داروهای دیگر مثل سیکلوفسفامید، سیس پلاتین و نیتروزورها مصرف می شود که غالباً اثر سینرژیستیک ایجاد کرده و بهبودی نسبی طولانی تری ایجاد می کند و در ضمن بعضی از اثرات سمی دارو که با دوزهای بزرگتر آن وجود دارند کاهش می یابند. در صورتی که دائونوروبی سین عمدتاً برای لوسمی حاد مصرف شده و در این مورد فعالیت کمی بهتر از دوکسوروبی سین دارد. بعضی از این‌ها از منشاء قارچ‌های استرپتوکوکوسی تهیه می شوند و بعضی مثل ایدراروبی سین یک داروی سنتتیک می باشد. هر ۴ دارو معمولاً از راه داخل وریدی مصرف می شوند. در کبد متابولیزه شده و قسمت اعظم داروها و متابولیت‌های آن‌ها از صفرا دفع می شوند و فقط یک ششم داروها از



تحت درمان توام نارسایی قلبی ایجاد می‌کند. جایگاه تراستوزوماب تنها به‌عنوان درمان خط سوم برای بیمارانی که حداقل دو رژیم درمانی دریافت کرده‌اند مشخص نیست و مصرف منوتراپی با این دارو یک اقدام ختیار می‌باشد.

#### زیرنویس‌ها

۱. Humanised = آنتی‌بادی موش که در آن دومین‌هایی (domains) که مسؤلیت شناسایی آنتی‌ژن را ندارند به نوع انسانی تبدیل شده تا از پاسخ خنثی شدن انسان - علیه موش جلوگیری شود.

2. NICE = National Institute for Clinical Excellence
3. SERM = Selective Estrogen Receptor Modulators
4. FISH = Fluorescent in - situ hybridisation
5. SPC = Summary of product characteristics
6. MUGA Scan = Multigated blood pool imaging of the heart

#### منابع

1. DTB. what's so special about trastuzumab? 2002; 40(9): 65-67.
2. Salmon, SE. Anthracyclines, In: Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology, eighth ed. 2001; 937-939.



طریق ادرار دفع می‌شوند. برای اثرات ضد توموری و اثرات سمی این داروها سه مکانیسم وجود دارد:

الف - با میل شدید از طریق intercalation به DNA متصل می‌شوند که نتیجه آن بلاک شدن سنتز DNA و RNA بوده و ضمناً به علت اتصال به DNA و توپوایزومراز II و در نتیجه جلوگیری از جوش خوردن برش‌های ایجاد شده توسط این آنزیم باعث شکستگی ملکول DNA می‌شوند.

ب - اتصال به غشاءها و ایجاد تغییر در سیالیت و انتقال یون

ج - ایجاد رادیکال‌های آزاد در محلول و در بافت‌های نرمال و بدخیم از طریق پروسه احیاء واسطه‌گری شده از طریق آنزیم، که این اثر از طریق آسیب به غشاءهای قلبی از طریق رادیکال‌های اکسیژن مسؤول سمیت قلبی این داروها است.

#### نتیجه‌گیری

تراستوزوماب یک آنتی‌بادی منوکلونال برای درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک است که روی سلول‌های آن گیرنده ۲ فاکتور رشد اپی درمال انسان اوراکسپرسد شده وجود داشته باشد. توصیه می‌شود که این دارو همراه با پاکلی‌تاکسل به‌عنوان درمان خط اول این بیماران، مصرف شود که در این صورت پیشرفت بیشتر بیماری را به تاخیر می‌اندازد و کیفیت زندگی بیمار را در مقایسه با پاکلی‌تاکسل تنها بهتر می‌کند. تقریباً در ده درصد بیماران