



Областной  
онкологический  
диспансер,  
Иркутск

## Применение Т-DM1 (Кадсила) при метастатическом HER2-позитивном раке молочной железы

С.С. Сидорова, Е.В. Панферова, Д.М. Пономаренко,  
Д.Ю. Юкальчук, Е.А. Рыбкина, Е.В. Середкин

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s\_koninina@mail.ru

*На клиническом примере рассмотрена эффективность трастузумаба эмтанзина во второй линии терапии у пациентки с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы. В отличие от стандартной комбинации лапатиниба и капецитабина терапия трастузумабом эмтанзином редко сопровождается нежелательными явлениями 3–4-й степени, хорошо переносится, увеличивает время до прогрессирования. Применение трастузумаба эмтанзина в третьей линии позволяет увеличить медиану общей выживаемости.*

**Ключевые слова:** метастатический HER2-позитивный рак молочной железы, таргетная терапия второй линии, трастузумаб эмтанзин, Т-DM1

### Введение

Среди злокачественных новообразований рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему удерживает ведущие позиции как в России, так и за рубежом. В 2016 г. в общей структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации РМЖ занимал второе место после рака кожи (11,5 и 12,5% соответственно). На долю меланомы приходилось 14,2% [1]. РМЖ считается ведущей онкологической патологией (21,0%) у женского населения РФ [1]. В России в 2017 г. с впервые установленным диагнозом РМЖ поставлено на учет 64 798 пациенток, из них 9330 – в Сибирском федеральном округе, 1235 – в Иркутской области [2]. При этом примерно в 30% случаев имела место III или IV стадия заболевания [2]. Кроме того, достаточно высоким остается показатель смертности от РМЖ – 14,61% [2].

К основным факторам неблагоприятного прогноза при метастатическом РМЖ относится избыточная экспрессия рецептора HER2 – трансмембранного рецептора с активностью тирозинкиназы, что является результатом амплификации гена HER2 в 17-й хромосоме [3].

Больные HER2-позитивным метастатическим РМЖ (мРМЖ) должны получать таргетную анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией [4]. В отсутствие специфического лечения медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) составляет 4,6 и 20,3 месяца соответственно.

Трастузумаб – гуманизованное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором HER2 на поверхности опухолевых клеток. Добавление трастузумаба к химиотерапии первой линии увеличивает ВБП и ОВ до 7,4 и 25,1 месяца соответственно [5]. При первом прогрессировании на фоне терапии трастузумабом необходима смена химиотерапии или гормонотерапии, причем терапия трастузумабом может быть продолжена [4]. Для лечения мРМЖ, резистентного к трастузумабу, обычно назначают комбинацию лапатиниба и капецитабина [4, 6]. В рандомизированном исследовании III фазы EGF100151 сравнивали эффективность комбинации лапатиниба и капецитабина с эффективностью монотерапии трастузумабом в первой линии после адъювантной терапии трастузумабом. Именно

комбинация лапатиниба и капецитабина позволила достичь статистически значимой разницы в отношении как ВБП (24,4 против 18,6 недели), так и ОВ (71,4 против 56,6 недели) [7]. В то же время медиана общего ответа достоверно не различалась в обеих группах (77,1 против 80,9 недели) [7].

Кроме того, пациентам с распространенным HER2-позитивным мРМЖ при прогрессировании заболевания во время или в течение шести месяцев после завершения терапии с использованием трастузумаба и препаратов из группы таксанов (последовательно или в комбинации) назначают препарат Кадсила (трастузумаб эмтанзин, Т-DM1) в монорежиме 3,6 мг/кг внутривенно каждый 21 день [4].

Кадсила (Т-DM1) – принципиально новый препарат для лечения HER2-позитивного РМЖ. В состав препарата входят трастузумаб и цитотоксический агент эмтанзин, стабилизирующий микротрубочки и способный ингибировать деление клеток и индуцировать их гибель [8]. Механизм действия Т-DM1 заключается в следующем. Препарат достигает HER2-позитивной опухолевой клетки-мишени и специфически связывается с HER2-рецептором. Цитотоксический агент высвобождается внутрь опухолевой клетки, избавляя неопухолевые клетки от повреждений [9].

В крупном международном рандомизированном открытом исследовании III фазы EMILIA (2013 г.) сравнивали эффективность трастузумаба эмтанзина в режиме монотерапии и комбинации лапатиниба и капецитабина во второй линии анти-HER2-терапии. Результаты исследования послужили основанием для регистрации в России 31 октября 2014 г. препарата трастузумаб эмтанзин во второй линии распространенного HER2-позитивного РМЖ [10] под на-



званием Кадсила® (Kadcyla®) [4]. Препарат включен в практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного РМЖ.

### Клинический случай

Пациентка Е. 1982 года рождения обратилась в Иркутский областной онкологический диспансер 17 апреля 2013 г. На основании проведенного обследования установлен диагноз рака левой молочной железы – T1N3M0, стадия IIIc. Цитологические подтверждено метастатическое поражение подмышечных узлов слева и подключичного лимфатического узла справа. При иммуногистохимическом исследовании опухоли левой молочной железы на парафиновых срезах выявлено отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогена. Реакция антител с рецепторами HER2/neu 2+. Методом FISH (fluorescence in situ hybridization, флуоресцентная гибридизация *in situ*) выявлена амплификация гена HER2. Проведено комплексное лечение:

- ✓ первый этап: восемь циклов монокимиотерапии доцетакселом 75 мг/м<sup>2</sup>;
- ✓ второй этап: лучевая терапия классическим фракционированием СОД 46 Гр;
- ✓ третий этап: радикальная мастэктомия по Маддену слева. Морфологически подтверждена инвазивная протоковая карцинома с множественными опухолевыми эмболами. Лечебный патоморфоз 1-й степени;
- ✓ четвертый этап: еще четыре цикла адьювантной химиотерапии, затем последовательно таргетная терапия Герцептином, четыре введения.

Комплексное лечение завершено 25 августа 2014 г. В марте 2015 г. в толще левой грудной мышцы – рецидивный рост, метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов справа. Проведена терапия трастузумабом в комбинации с препаратом из группы таксанов. Лечение сопровождалось гематологической токсичностью 4-й степени. В результате достигнут полный ответ. На протяжении 19 месяцев пациентка получала поддерживающую терапию Герцептином в монорежиме. На фоне лечения появился очаг в ниж-

ней доле правого легкого, увеличился подключичный лимфоузел справа. Выполнена эксцизионная биопсия подключичного лимфоузла. При иммуногистохимическом исследовании на парафиновых срезах обнаружена рецептор-негативная инвазивная опухоль молочной железы: прогестерон – 0 баллов, эстроген – 0 баллов с положительным статусом по HER2/neu 3. Индекс пролиферации Ki-67 до 90%. На консилиуме врачей Иркутского областного онкологического диспансера принято решение о назначении пациентке препарата Кадсила (трастузумаб эмтанзин) во второй линии терапии в дозе 3,6 мг/кг внутривенно один раз в 21 день. На текущий момент проведено 24 цикла терапии препаратом Кадсила, достигнут полный ответ. Пациентка ведет активный образ жизни. Нежелательных явлений, связанных с терапией, не зарегистрировано. Планируется продолжение терапии препаратом Кадсила до прогрессирования.

### Обсуждение

Внедрение в клиническую практику анти-HER2-терапии позволило значительно улучшить результаты лечения прогностически неблагоприятной группы больных РМЖ с гиперэкспрессией рецептора HER2 на поверхности опухолевых клеток [3]. Определение экспрессии HER2/neu на поверхности опухолевой клетки является обязательным в повседневной клинической практике и позволяет идентифицировать больных, нуждающихся в анти-HER2-терапии [3]. Назначение трастузумаба в адьювантной терапии позволило пациентке Е. прожить семь месяцев без прогрессирования заболевания. В целом это соответствует данным ряда рандомизированных исследований Герцептина, таких как HERA [5].

В первой линии терапии пациентке назначили комбинацию трастузумаба и препарата из группы таксанов, согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению инвазивного РМЖ [4]. Достигнутый полный ответ сохранился в течение 19 месяцев. Однако лечение сопровождалось гематологической и эметогенной токсичностью 3–4-й степени, что требовало пролонгирования гос-

питализации, проведения длительной и дорогостоящей терапии.

Прогрессирование заболевания на фоне терапии трастузумабом является показанием для назначения анти-HER2-терапии второй линии. Поскольку полное выздоровление при метастатическом РМЖ невозможно, основная задача терапии – сохранить качество жизни пациента [11]. В данном случае предпочтительным оказалось назначение трастузумаба эмтанзина. Уникальный механизм действия T-DM1 обусловлен эффектом обоих компонентов. DM1 действует аналогично винкоалкалоидам, но токсичнее их в 100 раз [12]. Трастузумаб, связываясь с субдоменом IV HER2-рецептора, маркирует опухолевую клетку для распознавания естественными лимфоцитами-киллерами. Кроме того, трастузумаб нарушает работу сигнал-трансдукторных систем внутри клетки, что приводит к прекращению роста клетки и апоптозу [12].

В крупном международном рандомизированном открытом исследовании III фазы (EMILIA, 2013 г.) сравнивали эффективность трастузумаба эмтанзина в режиме монотерапии и комбинации лапатиниба и капецитабина во второй линии анти-HER2-терапии. Результаты исследования подтвердили эффективность трастузумаба эмтанзина. Выявлено статистически достоверное различие медианы ОБ и медианы ВВП в группе монотерапии T-DM1. В группе монотерапии трастузумабом эмтанзином медианы ВВП и ОБ достигли 9,6 и 30,9 месяца соответственно. В группе комбинации лапатиниба и капецитабина аналогичные показатели составили 6,4 и 25,1 месяца [10]. При этом частота нежелательных явлений 3–4-й степени, требовавших коррекции доз препаратов, была достоверно ниже в группе T-DM1 [10].

Благодаря избирательному действию T-DM1 на опухолевые клетки частота нежелательных явлений 3–4-й степени значительно меньше, чем при использовании других препаратов [13]. В крупном рандомизированном многоцентровом открытом исследовании III фазы (TH3RESA, 2014 г.) сравнивали эффективность терапии препаратом Кадсила в монорежиме и терапии по выбору лечащего врача у паци-

Онкология



енток с HER2-позитивным метастатическим РМЖ, ранее получавших лечение как Герцептином, так и лапатинибом [13]. Медиана ВВП составила 6,2 месяца в группе препарата Кадсила и 3,3 месяца в группе терапии по выбору лечащего врача [13]. Пациенткам группы терапии по выбору лечащего врача при прогрессировании заболевания также назначался препарат Кадсила в монорежиме, что позволи-

ло увеличить ОВ в обеих группах [13]. Следовательно, T-DM1 подходит для применения не только во второй, но также в третьей и последующих линиях терапии.

### Заключение

В рассмотренном клиническом случае препарат Кадсила продемонстрировал эффективность во второй линии терапии метастатического

HER2-позитивного РМЖ, прогрессирующего на фоне терапии trastuzumabом. Продолжительность жизни пациентки с момента прогрессирования заболевания составила 20 месяцев. Признаки прогрессирования не обнаружены. При этом отсутствие тяжелых нежелательных явлений позволяет больной вести привычный образ жизни, сохранять социальный статус, продолжать терапию. ☺

### Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. С. 114–117.
3. Ross J.S., Fletcher J.A. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy // *Oncologist*. 1998. Vol. 3. № 4. P. 237–252.
4. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // *Злокачественные опухоли*. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 97–122.
5. 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. Vol. 344. № 11. P. 783–792.
6. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 355. № 26. P. 2733–2743.
7. Cameron D., Casey M., Oliva C. et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial // *Oncologist*. 2010. Vol. 15. № 9. P. 924–934.
8. Peddi P.F., Hurvitz S.A. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer // *Future Oncol*. 2013. Vol. 9. № 3. P. 319–326.
9. Lambert J.M., Chari R.J. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate (ADC) for HER2-positive breast cancer // *J. Med. Chem*. 2014. Vol. 57. № 16. P. 6949–6964.
10. Welslau M., Diéras V., Sohn J.H. et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer // *Cancer*. 2014. Vol. 120. № 5. P. 642–651.
11. Дамян Г.А., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В. и др. Новые перспективы применения препарата Кадсила® при раке молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015. Т. 11. № 4. С. 46–53.
12. Junttila T.T., Li G., Parsons K. et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat*. 2011. Vol. 128. № 2. P. 347–356.
13. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2014. Vol. 15. № 7. P. 689–699.

### The Use of T-DM1 (Kadsila) in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer

S.S. Sidorova, Ye.V. Panfyorova, D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, Ye.A. Rybkina, Ye.V. Seredkin

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

Contact person: Svetlana Sergeevna Sidorova, s\_koninina@mail.ru

*On a clinical example the efficiency of trastuzumab emtansine in the second line of therapy in a patient with metastatic HER2-positive breast cancer is discussed. Unlike the standard combination of lapatinib and capecitabine, trastuzumab emtansine therapy is rarely accompanied by adverse events of the 3<sup>rd</sup>-4<sup>th</sup> degree, is well tolerated and increases the time till progression. The use of trastuzumab emtansine in the third line helps to increase the median overall survival.*

**Key words:** metastatic HER2-positive breast cancer, targeted second-line therapy, trastuzumab emtansine, T-DM1