

HER2-ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ НОВОГО КЛАССА ПРЕПАРАТОВ ТРАСТУЗУМАБ ЭМТАНСИНА

Рак грудной железы (РГЖ) в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Украине и в странах Европы занимает первое место. Количество новых случаев заболевания в мире превышает 1 млн в год. За последние 30 лет частота возникновения РГЖ в развитых странах возросла более чем на 20% [1]. При этом выбор лечения при различных формах РГЖ базируется на его молекулярном подтипе. Одним из ключевых маркеров, определяющих выбор схемы лечения пациентов с данной патологией, является HER2-статус.

Прошло почти 30 лет с тех пор, как D.J. Slamon с коллегами продемонстрировали, что амплификация гена рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2 — HER2) ассоциирована с более агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом для пациентов с РГЖ [2].

HER2 является членом HER семейства трансмембранных тирозинкиназных рецепторов, в состав которого также входит рецептор 1 (HER1), рецептор 3 (HER3) и рецептор 4 эпидермального фактора роста человека (HER4). Это семейство рецепторов регулирует рост клеток, их дифференцировку и выживание [3, 4]. Белки данного семейства состоят из внеклеточного лиганд-связывающего, трансмембранного и внутриклеточного доменов тирозинкиназы. Внутриклеточный домен отвечает за связывание с целым рядом сигнальных белков и имеет как лиганд-зависимую, так и лиганд-независимую активность. Гомодимеризация или гетеродимеризация HER белков приводит к фосфорилированию домена тирозинкиназы, что в свою очередь запускает сигнальные каскады, стимулирующие клеточную пролиферацию и выживание. HER2 образует как гомодимеры, так и гетеродимеры со всеми остальными членами семейства HER, причем именно он является предпочтительным партнером димеризации для других рецепторов HER [5]. Димеризация рецептора приводит к аутофосфорилированию тирозиновых остатков цитоплазматического домена белка и инициирует ряд сиг-

нальных путей. При этом конформация HER2 схожа с таковой у других членов семейства в лиганд-активированном состоянии, поэтому его димеризация может проходить и в отсутствие лиганда (лиганд-независимая димеризация) [5]. Гиперэкспрессию и/или амплификацию HER2 отмечают примерно в 15–30% случаях развития РГЖ [6–8].

Трастузумаб — первое моноклональное антитело, разработанное для того, чтобы воздействовать на HER2, его применение позволило значимо увеличить время до прогрессирования заболевания и общую выживаемость пациентов с метастатическим HER2-положительным РГЖ [2, 9]. Премонстрированы существенные преимущества в отношении повышения выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости при применении трастузумаба в комплексе со стандартной химиотерапией у пациентов с HER2-положительным РГЖ [9–12]. Трастузумаб влияет на течение заболевания на начальных этапах, а также у пациентов с метастатическим РГЖ, что позволило добиться повышения выживаемости таких пациентов до уровня выживаемости у больных с HER2-негативным РГЖ [13, 14].

Однако, несмотря на высокую эффективность трастузумаба, у многих пациентов может развиваться резистентность к данному препарату с последующим прогрессированием заболевания. Таким образом, появление трастузумаба не устранило потребность в разработке новых препаратов для лечения пациентов с HER2-положительным РГЖ.

Конъюгаты антитела и лекарственного средства представляют собой новый класс мощных препаратов, предназначенных для таргетной высокодозной химиотерапии, направленной непосредственно на опухолевые клетки. В 2013 г. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration — FDA) США одобрило первый успешный HER2-таргетный конъюгат антитела с препаратом — трастузумаб эмтансин (Кадсила®) — для лечения пациентов с HER2-положительным РГЖ, ранее получавших трастузумаб. В этой статье рассматривается механизм действия трастузумаб эмтансина, а также эффективность и профиль безопасности препарата согласно результатам клинических исследований.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТРАСТУЗУМАБ ЭМТАНСИНА

Трастузумаб эмтансин является конъюгатом антитела с препаратом, в котором антитело представлено трастузумабом — гуманизированным моноклональным антителом к HER2 класса IgG1, ковалентно связанным с микротубулярным ингибитором DM1 (производным майтансина) через стабильный тиоэфирный связывающий агент MCC (4-[N-малеимидометил]циклогексан-1-карбоксилат). Эмтансин относится к комплексу MCC-DM1. С каждой молекулой трастузумаба конъюгировано в среднем 3,5 молекулы DM1. Трастузумаб эмтансин специфически связывается с HER2.

Конъюгация DM1 с трастузумабом обеспечивает селективность цитотоксического агента, действие которого направлено на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2, тем самым увеличивая внутриклеточную доставку DM1 непосредственно к опухолевым клеткам. После связывания с HER2 трастузумаб эмтансина подлечит рецептор-опосредованной интернализации и дальнейшей деградации лизосомами, что приводит к высвобождению DM1-содержащих цитотоксических катаболитов (прежде всего лизин-МСС-DM1).

Трастузумаб эмтансин — не первый конъюгат антитела с препаратом, разработанный для применения в клинической практике, однако его особенность заключается в том, что в нем впервые использован МСС-связывающий агент. Ранее конъюгаты антитела с препаратами были связаны благодаря агентам, образующим дисульфидную связь, однако экспериментальные работы показали, что окислительный потенциал лизосом ограничивает возможность расщепления дисульфидной связи в клетках [15]. В этом случае преимущество МСС-связывающего агента заключается в том, что он подвергается протеолитическому расщеплению после попадания в клетку, при этом оставаясь более стабильным во внеклеточном пространстве, ограничивая тем самым поступление DM1 в кровотоки [16]. После связывания с HER2 трастузумаб эмтансин подлечит рецептор-опосредованной интернализации и дальнейшей деградации лизосомами, что приводит к высвобождению DM1-содержащих цитотоксических катаболитов (прежде всего лизин-МСС-DM1) [17]. В цитоплазме клеток DM1 связывается с тубулином и нарушает процесс формирования микротрубочек, что ведет к остановке клеточного цикла и индукции апоптоза [16]. Кроме того, цитотоксический агент DM1 сохраняет активность трастузумаба путем ингибирования HER2-направленной сигнальной трансдукции, а также активации антителозависимой клеточной цитотоксичности [18].

В ходе доклинических исследований G.D. Lewis Phillips и соавторы в эксперименте на животных продемонстрировали, что трастузумаб эмтансин оказывает минимальный цитотоксический эффект на линии клеток РГЖ, у которых не отмечено гиперэкспрессии HER2, при этом данное действующее вещество способно вызывать гибель клеток линий с HER2 гиперэкспрессией, в том числе устойчивых к воздействию трастузумаба [16]. Фармакокинетические исследования свидетельствуют о том, что период полураспада трастузумаб эмтансина составляет примерно 4 сут, а выведение катаболитов действующего

вещества осуществляется преимущественно с желчью [19].

Эффективность и профиль безопасности трастузумаб эмтансина были оценены в ходе целого ряда доклинических и клинических исследований, в том числе и с наивысшим уровнем доказательности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ I ФАЗЫ

Эффективность и профиль безопасности трастузумаб эмтансина впервые изучены в ходе открытого многоцентрового клинического исследования I фазы с эскалацией дозы (TDM3569g), в котором пациенты с прогрессирующим HER2-положительным метастатическим РГЖ, получавшие ранее трастузумаб, были разделены на 2 группы: первая получала трастузумаб эмтансин 1 раз в 21 сут, вторая — 1 раз в неделю [20, 21]. Так, у 24 пациентов применяли терапию трастузумаб эмтансином внутривенно с эскалацией дозы, начиная с 0,3 мг/кг в 21 сут [20]. Медиана количества проведенных ранее курсов химиотерапии при метастатическом РГЖ составляла 4 (1–8), и у 58% пациентов отмечали по крайней мере три различных сайта метастазирования.

Тромбоцитопения IV степени, являющаяся критерием для ограничения повышения дозы, зарегистрирована у 2 из 3 пациентов, получавших трастузумаб эмтансин в дозе 4,8 мг/кг, а максимальная переносимая доза была определена на уровне 3,6 мг/кг. В этой популяции пациентов, получавших предварительное лечение в значительном объеме, 6 из 24 достигли частичной ремиссии, при этом общий уровень объективного ответа составил 21%. В общей сложности 15 пациентов приняли препарат в дозе 3,6 мг/кг. Уровень клинического эффекта (объективный ответ или стабилизация течения заболевания на 6 мес) среди 15 пациентов, которые получали максимальную переносимую дозу, составил 73%. Из них у 9 были измеряемые проявления заболевания, в том числе у 4 пациентов был подтвержден частичный ответ на уровне 44%. Наиболее частыми побочными эффектами при применении трастузумаб эмтансина были тромбоцитопения (54,2%), повышение уровня трансаминаз (41,7%), усталость (37,5%), анемия (29,2%) и тошнота (25%). Следует отметить, что в ходе исследования не выявлено случаев нейропатии [20].

Во второй части этого исследования 28 пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ получали трастузумаб эмтансин 1 раз в неделю с постепенным повышением дозы, начиная с 1,2 мг/кг [21]. У 2 из 3 пациентов, которым назначили 2,9 мг/кг, развились побочные реакции III степени (один

случай повышения уровня аспарат-аминотрансферазы (АсАТ) III степени, один случай тромбоцитопении III степени), таким образом, максимальная переносимая доза для еженедельного режима применения составила 2,4 мг/кг. Объективные частичные ответы зафиксированы у 13 (46,4%) из 28 пациентов. Из 16 пациентов, которые получали максимальную переносимую дозу трастузумаб эмтансина, у 15 были измеряемые проявления заболевания. Объективный ответ отмечали у 40% из них (у 6 из 15 лиц). Как и при режиме применения трастузумаб эмтансина 1 раз в 21 сут [20], не зафиксировано ни одного случая нейропатии III степени, а уровень побочных реакций III и IV степени составил 68% и был сопоставим с таковым при еженедельном введении трастузумаб эмтансина (50%) [21].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ

Клиническое исследование II фазы TDM4258 было направлено на подтверждение правильности концепции, в частности, в контексте оценки активности трастузумаб эмтансина и его профиля безопасности при применении 1 раз в 21 сут у пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ, которые ранее получали лечение [22]. В этом исследовании приняли участие 112 пациентов. Медиана количества предыдущих курсов химиотерапии для данных пациентов составила 8: проводили терапию с применением таксанов (84%), антрациклинов (71%), капецитабина (66%) и карбоплатина (42%). Кроме того, 60% пациентов ранее получали лечение лапатинибом. Объективный ответ при этом составил 25,9%, а медиана выживаемости без прогрессирования заболевания — 5,3 мес, на основе данных независимой экспертизы. Среди пациентов, ранее получавших лапатиниб (n=66), общий ответ был достигнут у 24,2%, а медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 4,2 мес. Профиль безопасности при применении трастузумаб эмтансина был сходным с таковым в клинических исследованиях I фазы. Важно отметить, что ни у одного из пациентов не развилась застойная сердечная недостаточность и не возникло снижения фракции выброса левого желудочка III или IV степени, и ни один пациент не прекратил участие в исследовании в связи с проявлениями кардиотоксичности. HER2-статус оценивали у 95 пациентов, у 74 он оказался положительным. Уровень объективного ответа у пациентов с подтвержденным HER2-положительным РГЖ составил 33,8%, а медиана выживаемости без прогрессирования — 8,2 мес. Интересно, что из 21 пациента с HER2-негативным

РГЖ только у 1 отметили объективный ответ [22].

В другом клиническом исследовании II фазы (TDM4374g) приняли участие 110 пациентов, ранее получавших лечение с применением трастузумаба, антрациклинов, таксанов и капецитабина [23]. У них применяли трастузумаб эмтансин 1 раз в 3 нед. В отличие от TDM4258 [22], критерием для включения пациентов в данное исследование являлась предварительная терапия с применением лапатиниба. В качестве первичной конечной точки определен уровень объективного ответа, согласно независимой оценке. Уровень объективного ответа составил 34,5% (38/110), уровень клинического эффекта — 48,2%, а продолжительность ответа — 7,2 мес.

Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания достигла 6,9 мес, согласно результатам независимой экспертизы. Уровень объективного ответа был сопоставим у пациентов с задокументированным прогрессированием заболевания после предварительного применения лапатиниба, трастузумаба и химиотерапии. Подтверждение HER2-статуса проводили на архивном опухолевом материале у 95 пациентов. Из них у 15 выявили HER2-негативный РГЖ, при этом у 3 больных отмечен объективный ответ на проводимую терапию трастузумаб эмтансином (20%). В отличие от этого, у 41% пациентов с подтвержденным HER2-положительным РГЖ был достигнут объективный ответ.

Наиболее частыми побочными реакциями, независимо от их степени выраженности, являлись усталость, тошнота и тромбоцитопения, а наиболее часто развивающимися побочными реакциями III и IV степени были тромбоцитопения, усталость и целлюлит. Повышение уровня АсАТ отмечали в 26% случаев, а аланинаминотрансферазы — у 14% пациентов. В общей сложности у 9 (8%) пациентов зафиксировано нарушение функции печени III степени и выше, в том числе у 7 пациентов — изменения лабораторных показателей III степени, у 1 пациента — гепатотоксичность и еще у одного — фатальное нарушение функции печени. Тромбоцитопению наблюдали также у 38% больных. Тем не менее геморрагические явления были, как правило, слабо выраженными, за исключением 1 случая развития носового кровотечения III степени. Как и в исследовании TDM4258 [22], ни один пациент не прекратил участие в связи с кардиотоксичностью [23].

Первое рандомизированное клиническое исследование применения трастузумаб эмтансина II фазы (TDM4450g) было направлено на сравнение эффективности и профиля безопасности схемы приема трастузумаб эмтансина 1 раз в 3 нед и доцетаксела сочетанно с тра-

стузумабом 1 раз в 3 нед. В исследовании приняли участие 137 пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ, ранее не получавших лечения [24]. Пациенты контрольной группы принимали трастузумаб (8 мг/кг внутривенного ударной дозы, а затем 6 мг/кг) + доцетаксел (75 или 100 мг/м² согласно решению исследователя). Объективный ответ составил 58% в контрольной группе по сравнению с 64% — в группе, получавшей трастузумаб эмтансин (p=0,458). Применение трастузумаб эмтансина было связано со статистически достоверным увеличением на 5 мес медианы выживаемости без прогрессирования заболевания (9,2 мес по сравнению с 14,2 мес, отношение рисков (ОР) 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,36–0,97).

Важно отметить, что в группе, получавшей трастузумаб эмтансин, зафиксирован значительно более низкий уровень побочных реакций III или IV степени (90,9% в группе контроля против 46,4% в группе, получавшей трастузумаб эмтансин), что подчеркивает преимущества в контексте профиля безопасности, которые дает адресная доставка химиотерапевтического агента с использованием конъюгата антитела и препарата. При этом побочные реакции IV степени развились у 58% пациентов, получавших стандартную терапию с помощью комбинации доцетаксел/трастузумаб, по сравнению только с 6% в группе, в которой применяли трастузумаб эмтансин. В группе пациентов, которым назначали доцетаксел + трастузумаб, наиболее распространенными побочными реакциями были алопеция, нейтропения, диарея и усталость. Кроме того, в группе контроля 44% больных были вынуждены принимать колониестимулирующие факторы, тогда как в группе, получавшей трастузумаб эмтансин, только 6%. В группе лечения трастузумаб эмтансином побочные реакции были в основном такими: усталость, тошнота, повышение уровня АсАТ в сыворотке крови, повышение температуры тела и головная боль [24]. Более низкий уровень побочных реакций в группе пациентов, принимавших трастузумаб эмтансин, привел к улучшению качества жизни. Так, время до снижения на 5 и более пунктов показателя, определенного с помощью Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast (TOI-PFB) шкалы, было статистически достоверно больше у пациентов, получавших трастузумаб эмтансин (3,5 мес в контрольной группе по сравнению с 7,5 мес в группе применения трастузумаб эмтансина; ОР=0,58; 95% ДИ 0,36–0,92; p=0,022) [24].

Эффективность и профиль безопасности применения комбинации двух препаратов, воздействующих на HER2, а именно трастузумаб эмтансин в со-

четании с другим моноклональным антителом пертузумабом, были изучены в клиническом исследовании IIa фазы (TDM4373g) [25]. В нем приняли участие 64 пациента с HER2-положительным метастатическим РГЖ, которые получали трастузумаб эмтансин (3,6 мг/кг) и пертузумаб (840 мг нагрузочной дозой, а затем 420 мг) 1 раз в 3 нед. Из них у 43 применили второй или дальнейшие курсы терапии и у 21 — первый курс. Из 21 больного, получавшего первый курс терапии, 18 (85,7%) назначили трастузумаб на ранней стадии течения заболевания. Медиана количества предварительных курсов лечения у 43 пациентов, которые ранее получали терапию в связи с метастатическим РГЖ, составила 6 курсов негормональной терапии. Объективный ответ для общей популяции больных достиг 41%. У пациентов, у которых применяли первый курс лечения, объективный ответ был достигнут в 57% случаев, а в группе уже получавших лечение ранее — 33%. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания для общей популяции пациентов достигла 6,6 мес, при этом данный показатель в группе больных, у которых проводили первый курс терапии, составил 7,7 мес, а для группы, в которой применяли второй и дальнейшие курсы терапии, — 5,5 мес. Наиболее распространенными нежелательными реакциями III степени и выше были: тромбоцитопения (13%), усталость (11%) и повышение уровня трансаминаз (9%) [25].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ

В ключевом клиническом исследовании III фазы EMILIA приняли участие 991 пациент с метастатическим или местнораспространенным HER2-положительным РГЖ, получавшие ранее терапию трастузумабом. Пациенты рандомизированы на 2 группы: первая группа принимала лапатиниб (1250 мг/сут непрерывно) в сочетании с капецитабином (1000 мг/м² внутрь 2 раза в сутки, 14 дней с 7-дневным перерывом), вторая группа — трастузумаб эмтансин 1 раз в 21 сут [26]. В качестве первичных конечных точек были выбраны выживаемость без прогрессирования заболевания, общая выживаемость и приемлемый профиль безопасности. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 9,6 мес для пациентов из группы, получавшей трастузумаб эмтансин, и 6,4 мес — для больных, которым назначали лапатиниб в комбинации с капецитабином (ОР=0,65; 95% ДИ 0,55–0,77; p<0,001). Во время второго промежуточного анализа общая выживаемость в группе, в которой применяли трастузумаб эмтансин, превысила таковую у пациентов, получавших лапатиниб в комбинации

с капецитабином, на целых 5 мес и составила 30,9 мес по сравнению с 25,1 мес (ОР=0,68; 95% ДИ 0,55–0,85; $p < 0,001$). В качестве вторичных конечных точек определены объективный ответ и медиана продолжительности ответа. Так, согласно результатам исследования, объективный ответ в группе пациентов, получавших трастузумаб эмтансин, был выше и составил 43,6% по сравнению с 30,8% в группе, в которой применяли комбинацию лапатиниба и капецитабина ($p < 0,001$). При этом медиана продолжительности ответа также была выше для пациентов, которым назначали трастузумаб эмтансин, и составила 12,6 мес по сравнению с 6,5 мес в группе применения лапатиниба + капецитабина. Кроме того, медиана времени до уменьшения на 5 и более пунктов по шкале функциональной оценки терапии РГЖ (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast, FACT-B TOI) была больше для пациентов, получавших трастузумаб эмтансин, и составляла 7,1 мес по сравнению с 4,6 мес в группе, которой назначали комбинацию лапатиниба и капецитабина (ОР=0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; $p = 0,012$).

Переносимость также была лучше в группе пациентов, которые применяли трастузумаб эмтансин, по сравнению с комбинацией лапатиниб + капецитабин. Так, побочные реакции III или IV степени отмечали реже у пациентов, которым назначали трастузумаб эмтансин, по сравнению с группой, получавшей лапатиниб + капецитабин, в которой данный показатель составлял 40,8 и 57,0% соответственно. Наиболее распространенными побочными явлениями III или IV степени в группе пациентов, которые принимали трастузумаб эмтансин, были тромбоцитопения и повышение уровня печеночных трансаминаз, а у пациентов, получавших лапатиниб + капецитабин, — диарея и ладонно-подошвенная эритродизестезия. Следует отметить, что частота развития сердечной дисфункции была одинаковой в обеих группах и составила 1,7% в группе, получавшей трастузумаб эмтансин, и 1,6% среди пациентов, которым назначали лапатиниб + капецитабин. Застойная сердечная недостаточность III степени отмечена только у одного пациента, получавшего трастузумаб эмтансин [26].

Эффективность применения трастузумаб эмтансина у пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ, ранее получавших лапатиниб, была изучена в рандомизированном открытом клиническом исследовании III фазы TN3RESA [27]. На втором этапе III фазы в клинические исследования трастузумаб эмтансина были вовлечены пациенты, которые получили, по крайней мере, два HER2-таргетных препарата для лечения на поздних стадиях заболевания,

в том числе трастузумаб или лапатиниб. Больные были рандомизированы на две группы, в которых применяли трастузумаб эмтансин или терапию на выбор лечащего врача соответственно. Таким образом, 602 пациента распределены в соотношении 2 : 1 на две группы: в первой получали трастузумаб эмтансин в дозе 3,6 мг/кг 1 раз в 21 сут, во второй — терапию на выбор врача. Расслоение зависело от региона, количества ранее полученных схем и от наличия/отсутствия висцерального заболевания. В качестве первичных конечных точек были выбраны оцениваемые исследователями выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость в популяции леченых пациентов. Медиана количества ранее проведенных курсов лечения по поводу метастатического РГЖ для пациентов, принимавших участие в исследовании, составила 4. В группе больных, получавших терапию, выбранную врачом, 83% была назначена HER2-таргетная терапия в качестве части курса лечения, а 17% получали монотерапию в виде химиотерапии.

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе, получавшей трастузумаб эмтансин, составила 6,2 мес по сравнению с 3,3 мес в группе пациентов, которым терапию назначал врач (ОР=0,528; 95% ДИ 0,442–0,661; $p < 0,0001$). В ходе промежуточного анализа отмечали тенденцию к улучшению выживаемости в группе, получавшей трастузумаб эмтансин. Объективный ответ был статистически достоверно выше у пациентов, у которых применяли трастузумаб эмтансин, и составил 31% по сравнению с 9% у пациентов, которым терапию определял врач (95% ДИ 16,2–29,2; $p < 0,0001$). Среди побочных явлений III степени и выше тромбоцитопения была единственной побочной реакцией, которую чаще отмечали в группе получавших трастузумаб эмтансин. В целом, в группе пациентов, у которых применяли трастузумаб эмтансин, побочные реакции зарегистрированы у 18%, а в группе больных, у которых лечение проводили по выбору врача, — в 21% случаев [27].

Также значительный интерес представляет исследование, которое стало продолжением упомянутого ранее EMILIA и было проведено после завершения III фазы клинических исследований [28]. В нем ретроспективно оценены частота развития метастазов центральной нервной системы (ЦНС) после лечения трастузумаб эмтансином по сравнению с комбинацией капецитабин + лапатиниб и эффективностью лечения пациентов с уже существующими метастазами в ЦНС, принимавших участие в исследовании EMILIA III фазы.

Итак, в исследовании EMILIA участвовали пациенты с HER2-положительным местнораспространенным РГЖ, ранее получавшие трастузумаб, которые были рандомизированы на две группы: первая получала терапию трастузумаб эмтансином, а вторая — комбинацией капецитабин + лапатиниб до прогрессирования заболевания. Пациентов, у которых до начала исследования развились бессимптомные метастазы в ЦНС, и больных с метастазами в ЦНС, которые возникли после начала исследования, определяли ретроспективно путем проведения независимой экспертизы.

Среди 991 рандомизированного пациента 95 имели метастазы в ЦНС в начале исследования, из них 45 — в группе, получавшей трастузумаб эмтансин, и 50 — комбинацию капецитабин + лапатиниб. Прогрессирование заболевания в ЦНС произошло у 9 (2,0%) из 450 и у 3 (0,7%) из 446 пациентов без метастазов в ЦНС, которые в начале исследования получали трастузумаб эмтансин или капецитабин + лапатиниб соответственно. Кроме того, у 10 (22,2%) из 45 и 8 (16,0%) из 50 пациентов с метастазами в ЦНС в начале исследования также отмечали прогрессирование заболевания в ЦНС. Среди пациентов с метастазами в ЦНС в начале исследования статистически достоверное улучшение общей выживаемости наблюдали в группе, получавшей трастузумаб эмтансин, по сравнению с пациентами, у которых применяли капецитабин + лапатиниб. Так, медиана общей выживаемости составила 26,8 мес для пациентов, которым был назначен трастузумаб эмтансин, по сравнению с всего лишь 12,9 мес в группе, получавшей комбинацию капецитабин + лапатиниб (ОР=0,38; $p = 0,008$). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания, определенная путем проведения независимой экспертизы, была сопоставима в обеих группах лечения и составила 5,9 мес для группы, в которой применяли трастузумаб эмтансин, и 5,7 мес — для пациентов, которым назначали капецитабин + лапатиниб (ОР=1,00; $p = 1,000$). Частота развития побочных реакций III степени была ниже в группе пациентов с метастазами в ЦНС в начале исследования, получавших трастузумаб эмтансин, и составила 48,8% по сравнению с 63,3% в группе, в которой применяли комбинацию капецитабина и лапатиниба.

Таким образом, у пациентов с метастазами в ЦНС в начале исследования применение трастузумаб эмтансина ассоциировано со статистически достоверным повышением общей выживаемости по сравнению с применением капецитабина и лапатиниба.

Стабильно более высокие выживаемость без прогрессирования и объ-

ективный ответ, отмеченные в двух представленных выше клинических исследованиях III фазы, подтверждают, что трастузумаб эмтансин является высокоэффективным и лучше переносимым препаратом, предназначенным для терапии пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ после первого курса терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ель Х.М., Бондаренко І.М., Асеев О.І. та ін. (2014) Особливості діагностики та клінічного перебігу різних імуногістохімічних підтипів раку молочної залози. *Медичні перспективи*, 19(3): 29–35.
2. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235(4785): 177–182.
3. Yarden Y., Sliwkowski M.X. (2001) Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2(2): 127–137.
4. Yarden Y. (2001) The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur. J. Cancer*, 37(Suppl 4): S3–S8.
5. Hudis C. (2007) Trastuzumab — mechanism of action and use in clinical practice. *N. Engl. J. Med.*, 357: 39–51.
6. Ross J.S., Slodkowska E.A., Symmans W.F. et al. (2009) The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*, 14(4): 320–368.
7. Dawood S., Broglio K., Buzdar A.U. et al. (2010) Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J. Clin. Oncol.*, 28(1): 92–98.
8. Oostra D.R., Macrae E.R. (2014). Role of trastuzumab emtansine in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 6: 103.
9. Sadeghi S., Olevsky O., Hurvitz S.A. (2014) Profiling and targeting HER2-positive breast cancer using trastuzumab emtansine. *Pharmacogenomics Pers Med*, 7: 329–338.
10. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 353(16): 1673–1684.
11. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. (2005) Herceptin adjuvant (HERA) Trial Study Team Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 353(16): 1659–1672.
12. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. (2011) Breast Cancer International Research Group Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 365(14): 1273–1283.
13. Dawood S., Broglio K., Esteva F.J. et al. (2008) Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann. Oncol.*, 19(7): 1242–1248.
14. Musolino A., Ciccolallo L., Panebianco M. et al. (2011) Multifactorial central nervous system recurrence susceptibility in patients with HER2-positive breast cancer: epidemiological and clinical data from a population-based cancer registry study. *Cancer*, 117(9): 1837–1846.
15. Austin C.D., Wen X., Gazzard L. et al. (2005) Oxidizing potential of endosomes and lysosomes limits intracellular cleavage of disulfide-based antibody-drug conjugates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 102(50): 17987–17992.
16. Lewis Phillips G.D., Li G., Dugger D.L. et al. (2008) Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.*, 68(22): 9280–9290.
17. Erickson H.K., Park P.U., Widdison W.C. et al. (2006) Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer Res.*, 66(8): 4426–4433.
18. Junttila T.T., Li G., Parsons K. et al. (2011) 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.*, 128(2): 347–356.
19. Girish S., Gupta M., Wang B. et al. (2012) Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 69(5): 1229–1240.
20. Krop I.E., Beeram M., Modi S. et al. (2010) Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 28(16): 2698–2704.
21. Beeram M., Krop I.E., Burris H.A. et al. (2012) A phase I study of weekly dosing of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with advanced human epidermal growth factor 2-positive breast cancer. *Cancer*, 118(23): 5733–5740.
22. Burris H.A., III, Rugo H.S., Vukelja S.J. et al. (2011) Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J. Clin. Oncol.*, 29(4): 398–405.
23. Krop I.E., LoRusso P., Miller K.D. et al. (2012) A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J. Clin. Oncol.*, 30(26): 3234–3241.
24. Hurvitz S.A., Dirix L., Kocsis J. et al. (2013) Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 31(9): 1157–1163.
25. Miller K.D., Diéras V., Harbeck N. et al. (2014) Phase IIa trial of trastuzumab emtansine with pertuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive, locally advanced, or metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 32(14): 1437–1444.
26. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. (2012) EMILIA Study Group Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 367(19): 1783–1791.
27. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A. et al. (2014) TH3RESA study collaborators 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.*, 15(7): 689–699.
28. Krop I.E., Lin N.U., Blackwell K. et al. (2015) Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann. Oncol.*, 26(1): 113–9.