

Дайджест

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПРИМЕНЕНИЕ ТРАСТУЗУМАБА ЭМТАНСИНА ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Рак грудной железы (РГЖ) является наиболее распространенной в мире онкологической патологией у женского населения [1]. У одной из 9 женщин в течение жизни развивается данное заболевание [2]. В 2013 г. в США РГЖ был диагностирован у 230 тыс. лиц женского пола, 39 тыс. из них умерли от этого заболевания [2, 3]. Смертность от РГЖ, выявленного на ранних стадиях, снизилась на 30% за последние 20 лет, а 5-летняя общая выживаемость приближается к 90% [4, 5]. Большинство смертей при этом заболевании обусловлены осложнениями, связанными с развитием метастазов [6]. У 6% пациентов с РГЖ на момент установления диагноза уже присутствуют метастазы, и примерно у 30% женщин, у которых болезнь диагностирована на ранних стадиях, возникают метастазы [6]. В отличие от больных РГЖ на ранних стадиях, общая выживаемость пациентов с метастатическим РГЖ (мРГЖ) составляет примерно 22 мес [5].

РГЖ является гетерогенным заболеванием с молекулярными особенностями, которые варьируют среди пациентов и среди отдельных видов рака [7, 8]. Молекулярное разнообразие, скорее всего, является причиной различий в прогнозах течения патологии и уровня ответа на лечение у больных РГЖ [9]. Несмотря на эти трудности, РГЖ традиционно классифицируют, исходя из уровня экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и эпидермального фактора роста 2 человека (HER2) [7]. HER2-гиперэкспрессия отмечается в 25% случаев РГЖ [4].

Назначение терапии при HER2-позитивном мРГЖ требует анализа гистологической, радиологической и клинической информации [10]. В дополнение к традиционным режимам химио-, гормональной терапии и профилактического лечения по поводу костных метастазов существует постоянно расширяющийся портфель HER2-таргетных методов терапии при мРГЖ [7]. Таргетные препараты включают трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб и (с недавнего времени) трастузумаб эмтансин. С начала применения трастузумаба для лечения пациентов с мРГЖ 2-летняя выживаемость в данной когорте больных повысилась

в 2 раза [11]. Это подчеркивает значение HER2-таргетных методов терапии в контроле мРГЖ.

Терапия с помощью трастузумаба эмтансина в настоящее время доступна для применения при HER2-позитивном мРГЖ у пациентов с прогрессирующим заболеванием, ранее получавших таксаны и трастузумаб. Трастузумаб эмтансин в доклинических исследованиях продемонстрировал активность при трастузумабрезистентном РГЖ [12]. Клинические исследования II фазы подтвердили активность трастузумаба эмтансина при HER2-позитивном мРГЖ [13–15]. Недавно проведено клиническое исследование III фазы EMILIA, в котором изучали эффективность и профиль безопасности трастузумаба эмтансина по сравнению с комбинацией капецитабина и лапатиниба у пациентов с HER2-позитивным мРГЖ, ранее получавших антрациклины, таксаны и трастузумаб [16]. В частности, было показано, что применение трастузумаба эмтансина способствует повышению выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с капецитабином и лапатинибом (9,6 мес по сравнению с 6,4 мес; $p < 0,0001$) [16].

Ранее сообщалось о случаях медикаментозной печеночной недостаточности, связанной с применением трастузумаба эмтансина. Согласно результатам исследования EMILIA, среди проявлений токсичности, отмечавшихся при применении трастузумаба эмтансина, были тромбоцитопения III степени (12,9%), повышение уровня аланинаминотрансферазы III степени (2,9%) и повышение уровня аспартаттрансаминазы III степени (4,3%) [16]. При этом применение трастузумаба эмтансина не изучали у больных с уровнем сывороточных трансаминаз $> 2,5$ верхней границы нормы (II степень) или уровнем общего билирубина $> 1,5$ верхней границы нормы (II степени) до начала лечения [17]. Таким образом, опыт применения трастузумаба эмтансина на фоне печеночной дисфункции ограничен.

A. Sharp и S.R. Johnston представили клинический случай применения сниженной дозы трастузумаба эмтансина на фоне острой печеночной дисфункции [18]. Назначение трастузумаба эмтансина в сниженной дозировке

продемонстрировало приемлемый профиль безопасности и активность, что позволило быстро повысить дозировку препарата.

Так, в исследовании приняла участие 59-летняя женщина с HER2-позитивным мРГЖ, у которой в 2008 г. был диагностирован РГЖ на ранних стадиях заболевания. Обследования подтвердили наличие 35 мм инвазивной протоковой карциномы, которая являлась эстроген-рецептор-позитивным (ER-позитивный), прогестерон-рецептор-отрицательным (PR-отрицательным) и HER2-позитивным РГЖ. Биопсия подтвердила наличие метастазов в левом подмышечном лимфоузле, однако отдаленных метастазов не выявлено. Поэтому пациентке была назначена неоадьювантная химиотерапия.

Пациентка получила 4 курса эпирубицина и циклофосфида с последующими 4 курсами паклитаксела. Трастузумаб, моноклональное антитело к HER2, был добавлен к ее режиму лечения одновременно с началом применения паклитаксела. По окончании неоадьювантной химиотерапии в мае 2009 г. была проведена мастэктомия с удалением подмышечных лимфоузлов. Послеоперационный гистологический анализ показал полный патологический ответ на лечение, который характеризовался развитием фиброза тканей. В послеоперационный период пациентка получила курс адьювантной лучевой терапии, а также было продолжено применение трастузумаба в течение 1 года и дополнительно начато применение летрозола.

В марте 2010 г. выявлен рецидив заболевания. По результатам биопсии кожи стало известно, что рак был ER-/PR-отрицательным и HER2-положительным. Не отмечено отдаленных метастазов, поэтому пациентке назначена терапия с применением капецитабина и лапатиниба (лечение первой линии при мРГЖ). Заболевание оставалось стабильным до сентября 2011 г., когда было клинически и рентгенологически подтверждено прогрессирование опухолевого процесса в левой подмышечной впадине и в мягких тканях грудной клетки. В связи с этим ранее назначенное лечение было заменено на терапию с применением

винорельбина и трастузумаба (вторая линия терапии при мРГЖ). При повторном обследовании в марте 2012 г. не выявлено очагов прогрессирования заболевания. На этом этапе пациентка прекратила лечение винорельбином и продолжила терапию только с применением трастузумаба. Ответ на лечение не был длительным, рецидив повторился в июне 2012 г., тогда же был повторно назначен винорельбин в дополнение к трастузумабу, что привело к стабилизации заболевания.

В январе 2013 г. последующее обследование показало наличие одиночных метастазов в печени наряду с прогрессированием заболевания в грудной стенке. В связи с продолжением болезни лечение было заменено доцетакселом в сочетании с трастузумабом (терапия третьей линии при мРГЖ). Следующее исследование подтвердило ответ на лечение, и впоследствии пациентке была назначена радиочастотная абляция по отношению к изолированным метастазам в печени с полной ремиссией и продолжением применения только трастузумаба.

Послеоперационный рецидив первичной опухоли произошел в сентябре 2013 г., в связи с чем была назначена вертикальная двойная блокада с применением лапатиниба и трастузумаба в период без химиотерапии (терапия четвертой линии при мРГЖ). Клинический ответ на лечение отмечали в течение первых 3 циклов лечения. Обследования в январе 2014 г. показали рецидив заболевания в зоне проведения предыдущей радиочастотной абляции. Пациентка получила следующую процедуру радиочастотной абляции в марте 2014 г., в результате чего был достигнут хороший уровень контроля заболевания, и пациентке снова был назначен лапатиниб и трастузумаб.

В апреле 2014 г. у пациентки были выявлены новые признаки прогрессирования заболевания с развитием желтухи и дискомфорта в абдоминальной области. Это сопровождалось сильным ухудшением результатов тестов на определение функционального состояния печени. Пациентку направили в больницу для дальнейших исследований. При ультразвуковом исследовании брюшной полости пациентки выявлено значительное прогрессирование метастазов печени. С помощью компьютерной томографии подтверждено доминирующее поражение (7 см) в V сегменте печени, что вызвало дилатацию внутрипеченочных желчных протоков. В течение следующих 48 ч результаты тестов на определение функционального состояния печени пациентки ухудшались. Принято решение не прибегать к чрескожному или эндоскопическому вмешательству, поскольку без немед-

ленного системного лечения оно не даст желаемых результатов.

Пациентка ранее отвечала на последовательное применение HER2-таргетных препаратов (трастузумаб и лапатиниб), что позволяло предположить, что дальнейшее проведение HER2-таргетной терапии принесет хороший результат. С учетом того, что заболевание прогрессировало после применения трастузумаба и лапатиниба, был назначен трастузумаб эмтансин (терапия пятой линии при HER2-позитивном мРГЖ). Существует ограниченный опыт применения трастузумаба эмтансина на фоне острой дисфункции печени, в связи с этим пациентке был назначен препарат с расчетным снижением дозы (125 мг, снижение дозы на 35%). При этом она оставалась в стационаре для наблюдения. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография, проводимая до начала лечения, показала наличие метастазов в V сегменте печени (87 мм). Кроме того, отмечено повышение уровня онкомаркера СА15–3 в соответствии с клиническим и визуальным прогрессированием заболевания.

Результаты тестов на определение функционального состояния печени пациентки продолжали ухудшаться первые 6 дней после начала первого цикла трастузумаба эмтансина. Тем не менее с 6-го дня отмечено улучшение данных показателей. При этом клиническое состояние пациентки значительно улучшилось, желтуха и связанные с ней симптомы исчезли, уровень СА15–3 стабилизировался. Пациентке был назначен второй цикл трастузумаба эмтансина в амбулаторных условиях, также в связи с быстрым дальнейшим улучшением ее клинического состояния дозу трастузумаба эмтансина повысили (220 мг, снижение дозы 20%). Второй цикл лечения сопровождался дальнейшим улучшением результатов тестов на определение функционального состояния печени и снижением уровня СА15–3. Самочувствие пациентки было хорошим, ожидаемых проявлений токсичности, связанных с применением трастузумаба эмтансина, таких как тромбоцитопения, ухудшение результатов тестов на определение функционального состояния печени или вялости, не отмечено.

С учетом постоянного улучшения показателей пациентке был назначен третий цикл трастузумаба эмтансина в полной дозе (260 мг, снижение дозы 0%). Данная дозировка также хорошо переносилась, а результаты тестов на определение функционального состояния печени и показатель СА15–3 продолжили улучшаться. В дополнение к данным, подтверждающим клиническое и биохимическое улучшение состояния пациентки, повторная магнитно-резонансная холангиопан-

креатография, проведенная после 3 циклов лечения, подтвердила ответ на терапию трастузумаба эмтансином. Так, метастазы уменьшились с 87 до 46 мм, что способствовало уменьшению выраженности описанной ранее дилатации. Пациентка продолжила лечение с применением полной дозы трастузумаба эмтансина 1 раз в 3 нед амбулаторно. Далее также не отмечалось каких-либо ожидаемых для терапии трастузумаба эмтансином токсических явлений, а функциональные тесты состояния печени и показатель СА15–3 продолжили улучшаться.

Таким образом, мРГЖ остается неизлечимым заболеванием, 5-летняя выживаемость при котором составляет 23% [19]. Тем не менее выбор вариантов терапии при мРГЖ расширился [7]. HER2-позитивный рак аккумулирует примерно 25% в структуре заболеваемости РГЖ [20]. За последние годы был одобрен ряд методов лечения больных HER2-позитивным мРГЖ, в том числе моноклональные антитела трастузумаб и пертузумаб, двойной ингибитор тирозинкиназы лапатиниб, а в последнее время — конъюгат антитело-лекарственное средство трастузумаб эмтансин. Многочисленные варианты терапии, доступные при HER2-позитивном мРГЖ, свидетельствует о том, что его переход в хроническое заболевание становится реальностью благодаря улучшению результатов лечения [4]. При этом задача онкологического сообщества заключается в том, чтобы наилучшим образом использовать эти методы с целью обеспечения максимальной выгоды для пациентов.

Трастузумаб эмтансин сравнительно недавно был одобрен для применения при HER2-позитивном мРГЖ. Он является конъюгатом антитело-лекарственного средства, а именно HER2-таргетного антитела трастузумаба и цитотоксического агента эмтансина [21]. Трастузумаб ингибирует HER2 сигнализацию, опосредуя таким образом антителозависимую клеточную смерть [22]. Кроме того, ассоциированная с этим процессом доставка эмтансина в клетку обеспечивает цитотоксическую активность, в том числе путем разрушения микротрубочек, митотической катастрофы и апоптоза [23].

Одобрение нового препарата порождает вопросы, связанные с его клиническим позиционированием. Трастузумаб эмтансин продемонстрировал активность при HER2-позитивном мРГЖ в первой и второй линии терапии.

В качестве первой линии терапии пациенток с HER2-позитивным мРГЖ применение трастузумаба эмтансина способствовало улучшению выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с комбинацией доцетаксе-

ла и трастузумаба (14,2 мес по сравнению с 9,2 мес) [14]. Аналогично назначение трастузумаба эмтансина было связано с улучшением выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с применением капецитабина и лапатиниба (9,6 мес по сравнению с 6,4 мес) в качестве второй линии терапии при HER2-позитивном мРГЖ [16]. Хотя крупные рандомизированные исследования эффективности трастузумаба эмтансина в качестве второй линии терапии отсутствуют, препарат продемонстрировал свою активность в монотерапии при HER2-позитивном мРГЖ у пациенток, ранее получавших несколько видов терапий [13, 15]. Текущие исследования призваны в дальнейшем оценить роль трастузумаба эмтансина в лечении больных РГЖ с гиперэкспрессией HER2 [4]. В данном клиническом случае продемонстрировано, что применение трастузумаба эмтансина в качестве пятой линии терапии сопровождается улучшением клинических, биохимических и радиологических показателей при HER2-позитивном мРГЖ.

Наиболее часто отмечаемыми проявлениями токсичности, связанными с применением трастузумаба эмтансина, согласно результатам исследований, являются тромбоцитопения и ухудшение результатов тестов на определение функционального состояния печени. Кроме того, зафиксированы случаи развития острой печеночной дисфункции [13–17]. В свете этого опыт применения трастузумаба эмтансина на фоне острой печеночной дисфункции является особенно ценным. Так, терапия трастузумаба эмтансином в сниженной дозировке обусловила быстрое развитие клинического, биохимического и радиологического

ответа, что позволило незамедлительно повысить дозировку. Кроме того, пациентка не испытывала прогнозируемых проявлений токсичности, связанных с применением трастузумаба эмтансина.

Задача онкологов состоит в определении лучших стратегий лечения для каждого пациента с HER2-позитивным мРГЖ. Это включает решения, которые могут быть приняты на основе дальнейших клинических исследований, отвечающих на вопрос, в каком порядке применять различные виды HER2-таргетной терапии, чтобы получить максимальную выгоду для пациента. И наконец, специалистам необходимо определить, в какой момент целесообразно переводить пациентов с одного вида таргетной терапии на другой для получения дополнительной клинической эффективности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hery C., Ferlay J., Boniol M., Autier P. (2008) Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann. Oncol.*, 19: 1187–1194.
2. Breast Cancer Statistics (http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics) (accessed December 19, 2014).
3. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. (2012) Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.*, 62: 10–29.
4. Tinoco G., Warsch S., Glück S. et al. (2013) Treating breast cancer in the 21st century: emerging biological therapies. *J. Cancer*, 4: 117–132.
5. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. (2011) Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J. Clin.*, 61: 212–236.
6. O'Shaughnessy J. (2005) Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*, 10(suppl 3): 20–29.
7. Sharp A., Harper-Wynne C. (2014) Treatment of advanced breast cancer (ABC): the expanding landscape of targeted therapies. *J. Cancer Biol. Res.*, 2: 1036.
8. Norum J.H., Andersen K., Sorlie T. (2014) Lessons learned from the intrinsic subtypes of breast cancer in the quest for precision therapy. *Br. J. Surg.*, 101: 925–938.
9. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distin-

guish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98: 10869–10874.

10. Li S.G., Li L. (2013) Targeted therapy in HER2-positive breast cancer. *Biomed. Rep.* 1: 499–505.

11. 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: 92–98.

12. 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: 9280–9290.

13. Burris H.A. 3rd, 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: 398–405.

14. 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: 1157–1163.

15. 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: 3234–3241.

16. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. (2012) Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 367: 1783–1791.

17. Kadcyla: summary of product characteristics (<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28568/SPC/Kadcyla+100+mg+%26+160+mg+Powder+for+Concentrate+for+Solution+for+Infusion/>) (accessed December 19, 2014).

18. Sharp A., Johnston S.R. (2015) Dose-reduced trastuzumab emtansine: active and safe in acute hepatic dysfunction. *Case Rep. Oncol.*, 8(1): 113–121.

19. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures (2011) (<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>) (accessed December 19, 2014).

20. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.*, 344: 783–792.

21. Barok M., Joensuu H., Isola J. (2014) Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res.*, 16: 209.

22. 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: 347–356.

23. Barok M., Tanner M., Könink K., Isola J. (2011) Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells *in vivo*. *Breast Cancer Res.*, 13: R46.