

Новые перспективы применения препарата Кадсила® при раке молочной железы

Г.А. Дашян¹, В.Ф. Семиглазов¹, П.В. Криворотько¹, Р.М. Палтуев², Э.Э. Топузов³,
Т.Ю. Семиглазова¹, Е.К. Жильцова¹, Р.В. Донских¹, Т.Т. Табагуа¹, В.С. Аполлонова¹
¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;
²НУЗ «ДКБ ОАО «РЖД»»; Россия, 195271, Санкт-Петербург, просп. Мечникова, 27;
³ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»;
Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Гарик Альбертович Дашян dgarik@mail.ru

Как известно, HER-2-экспрессирующий биологический подтип рака молочной железы (РМЖ) характеризуется агрессивным течением и имеет плохой прогноз при отсутствии специфического лечения.

До появления трастузумаба 5-летняя общая выживаемость больных распространенными формами РМЖ составляла 20 % (медиана выживаемости 16–29 мес), из которых только 2–5 % имели долгосрочное выживание. Добавление трастузумаба, гуманизированного моноклонального антитела, которое избирательно связывается с рецептором HER-2 на поверхности опухолевых клеток, к химиотерапии 1-й линии HER-2-позитивного метастатического РМЖ привело к значительному повышению эффективности лечения.

При добавлении трастузумаба к химиотерапии метастатического РМЖ медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость составляют 7,4 мес (4,6 мес без трастузумаба) и 25,1 мес (20,3 мес без трастузумаба) соответственно.

Кадсила® (T-DM1) – конъюгат антитела и лекарственного препарата, реализует новый подход к лечению HER-2-позитивного метастатического РМЖ.

T-DM1 характеризуется инновационным и избирательным механизмом действия на HER-2-положительные опухолевые клетки. С помощью этого механизма T-DM1 приводит к двойному противоопухолевому эффекту: анти-HER-2 (опосредованному трастузумабом) и цитотоксическому (благодаря селективному транспорту мощного антимиотического агента DM1 в цитоплазму). Данный механизм действия повышает эффективность противоопухолевой терапии, уменьшая при этом токсичность.

Препарат Кадсила® одобрен в Российской Федерации, Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency) и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration) в качестве монотерапии для лечения больных с HER-2-положительным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которые ранее получали таксаны и/или трастузумаб.

Ключевые слова: HER-2-позитивный рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, таргетная терапия, трастузумаб, T-DM1, трастузумаб эмтанзин, Кадсила

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-46-52

New prospects in the use of Kadcyla® in breast cancer

G.A. Dashyan¹, V.F. Semiglazov¹, P.V. Krivorot'ko¹, R.M. Paltuev², E.E. Topuzov³,
T.Yu. Semiglazova¹, E.K. Zhil'tsova¹, R.V. Donskikh¹, T.T. Tabagua¹, V.S. Apollonova¹

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;

68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia;

²Railway Clinical Hospital, OJSC "RZhD"; 27 Mechnikov Prosp., Saint Petersburg, 195271, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

As is known, the HER-2-expressing biological subtype of breast cancer (BC) is characterized by an aggressive course and has a poor prognosis in the absence of specific treatment.

Before the emergence of trastuzumab, 5-year overall survival in patients with the disseminated forms of BC was 20 % (median survival, 16–29 months), out of whom only 2–5 % were long-term survivors. Addition of trastuzumab, a humanized monoclonal antibody that binds selectively to HER-2 receptor on the surface of tumor cells, to first-line chemotherapy for HER-2-positive metastatic BC caused a considerable enhancement of therapeutic efficiency.

When trastuzumab is incorporated into chemotherapy for metastatic BC, median progression-free survival and overall survival were 7.4 and 25.1 months (4.6 and 20.3 months without trastuzumab), respectively.

Kadcyla® (T-DM1), an antibody-drug conjugate, represents a new approach to treating HER-2-positive metastatic BC.

T-DM1 is characterized by the innovative and selective mechanism of action on the HER-2-positive tumor cells. Through this mechanism, T-DM1 leads to a double antitumor effect: a trastuzumab-mediated anti-HER-2 effect and a cytotoxic effect due to the selective transport

of the potent antimitotic agent DM1 into the cytoplasm. This mechanism of action enhances the efficiency of antitumor therapy and reduces toxicity.

Kadcyla® has been approved in the Russian Federation, as well as by the European Medicines Agency and the United States Food and Drug Administration as monotherapy in HER-2-positive inoperable locally advanced or metastatic BC patients previously treated with taxanes and/or trastuzumab.

Key words: HER-2-positive breast cancer, metastatic breast cancer, targeted therapy, trastuzumab, T-DM1, trastuzumab emtansine, Kadcyla

Введение

Инвазивный рак молочной железы (РМЖ) примерно в 18–20 % случаев является HER-2-позитивным. Он характеризуется амплификацией и/или избыточной экспрессией HER-2, относящегося к трансмембранным рецепторам с активностью тирозинкиназы, что является результатом амплификации гена *HER-2* в хромосоме 17. Этот подтип инвазивного РМЖ имеет плохой прогноз при отсутствии специфического лечения. Кроме того, избыточная экспрессия онкогена *HER-2* позволяет идентифицировать пациентов, которым может помочь таргетная анти-HER-2-терапия [1–11].

Порядка 10–15 % случаев РМЖ диагностируются уже на распространенной стадии заболевания. Ретроспективный анализ показал, что 5-летняя общая выживаемость (ОВ) этих больных составляла 20 % (медиана выживаемости 16–29 мес), из них только 2–5 % пациентов имели долгосрочное выживание [12, 13]. Добавление трастузумаба, гуманизованного моноклонального антитела, которое избирательно связывается с рецептором HER-2 на поверхности опухолевых клеток, к химиотерапии 1-й линии HER-2-позитивного метастатического РМЖ связано со значительным повышением эффективности лечения [14–19].

Тем не менее, несмотря на эти терапевтические достижения от добавления трастузумаба к химиотерапии метастатического РМЖ, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ составляют 7,4 мес (4,6 мес без трастузумаба) и 25,1 мес (20,3 мес без трастузумаба) соответственно [11, 12].

T-DM1 – новый препарат для лечения HER-2-позитивного РМЖ, является конъюгатом антитела и химиопрепарата. Этот комплексный препарат получен сопряжением трастузумаба с цитотоксическим агентом эмтанзином, стабилизирующим микротрубочки и способным ингибировать деление клеток и индуцировать их гибель [20, 21].

Недавно T-DM1 был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency) и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве монотерапии для лечения больных с HER-2-позитивным неоперабельным местно-распространенным или метастатичес-

ким РМЖ, которые ранее получали таксаны и трастузумаб [22].

В Российской Федерации T-DM1 был зарегистрирован 31 октября 2014 г. под названием Кадсила® (Kadcyla®). Препарат предназначен для применения в монорежиме после химиотерапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), или после прогрессирования заболевания во время или в течение 6 мес после завершения адъювантной терапии, состоявшей из трастузумаба и препаратов из группы таксанов (последовательно или в комбинации), у пациенток с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим HER-2-позитивным РМЖ.

Молекулярная структура и механизм действия

T-DM1 является первым конъюгатом антитела с химиопрепаратом, разработан специально для лечения HER-2-позитивного РМЖ [21, 23]. Данный биологический препарат содержит моноклональное антитело, связанное ковалентной связью с цитотоксическим препаратом с помощью синтетического мостика. T-DM1 состоит из 3 компонентов: трастузумаба, микротубулярного ингибитора DM1 (производное майтансина) и стабильного тиоэфирного связывающего агента МСС (4-[N-малеимидометил]-циклогексан-1-карбоксилат). С каждой молекулой трастузумаба в среднем бывает конъюгировано 3,5 молекулы DM1.

T-DM1 действует следующим образом: когда он достигает HER-2-позитивной опухолевой клетки-мишени и специфически связывается с HER-2-рецептором, происходит высвобождение цитотоксического агента внутрь опухолевой клетки, избавляя таким образом неопухолевые клетки от повреждений.

Связывание T-DM1 с HER-2-позитивными клетками сопровождается рецептор-опосредованной интернализацией с последующей интрасомальной протеолитической деградацией лизосомами, что приводит к высвобождению DM1-содержащих цитотоксических катаболитов, прежде всего лизин-МСС-DM1. Эффективность препарата зависит от 2 основных компонентов: трастузумаба и DM1.

Трастузумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, которое избирательно связывается с субдоменом IV HER-2-рецептора на по-

верхности опухолевых клеток. Механизм его действия включает в себя антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, образующуюся путем связывания с HER-2-рецептором клетки-мишени (со сверхэкспрессией) и маркировки опухолевых клеток для распознавания естественными лимфоцитами-киллерами, а также трансдукционным ингибированием лиганд-независимой внутриклеточной передачи сигнала (PI3K–Akt–mTOR- и MAPK-путей), что приводит к остановке роста клеток и апоптозу и препятствует протеолитическому расщеплению внеклеточного домена HER-2 (предотвращая таким образом отсутствие реакции на другие виды лечения) [24, 25]. Кроме того, трастузумаб вызывает подавление ассоциированных с опухолью ангиогенеза и сверхэкспрессии HER-2, а также ингибирует репарацию повреждений ДНК, вызванных химио- и лучевой терапией [26, 27].

DM1 – производное антимиотического препарата эмтанзин, связывается с тубулином и нарушает процесс формирования микротрубочек. Хотя T-DM1 связывается с β -субъединицей тубулина в том же месте, что и виналкалоиды, производные DM1 токсичнее этих агентов более чем в 100 раз. В отличие от трастузумаба T-DM1 индуцирует остановку клеточного цикла и приводит к выраженной индукции апоптоза в HER-2-позитивных клетках [28, 29]. Кроме того, цитотоксический агент DM1 сохраняет активность трастузумаба путем ингибирования HER-2-направленной сигнальной трансдукции, а также с помощью активации антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Таким образом, T-DM1 характеризуется инновационным и избирательным механизмом действия на HER-2-позитивные опухолевые клетки. С помощью этого механизма T-DM1 приводит к двойному противоопухолевому эффекту: анти-HER-2 (опосредованному трастузумабом) и цитотоксическому (благодаря селективному транспорту мощного антимиотического агента DM1 в цитоплазму). Данный механизм действия повышает эффективность противоопухолевой терапии, уменьшая при этом токсичность [30, 31].

Клинические исследования

Пилотное исследование T-DM1 I фазы TDM3569g проводилось у больных с HER-2-позитивным метастатическим РМЖ, которые ранее получали терапию, включающую трастузумаб. Это было многоцентровое открытое исследование с эскалацией дозы, предназначенное для оценки фармакокинетики, безопасности и переносимости T-DM1 у 24 больных, которые получали исследуемый препарат в дозе от 0,3 до 4,8 мг/кг каждые 3 нед. Транзиторная тромбоцитопения при дозировке 4,8 мг/кг была дозолимитирующим фактором; максимально переносимая доза составила 3,6 мг/кг, а период полураспада T-DM1 –

3,5 дня. При дозе T-DM1 3,6 мг/кг не было зарегистрировано нежелательных явлений IV степени токсичности. Наиболее распространенные побочные эффекты (тромбоцитопения, повышение трансаминаз, усталость и анемия) были I или II степени токсичности и обратимыми. Не было сообщений о кардиотоксичности [32].

В исследовании TDM4373g II фазы изучали безопасность и переносимость T-DM1 в сочетании с пертузумабом у 67 больных с HER-2-позитивным метастатическим РМЖ, которые ранее получали анти-HER-2-терапию. Исследование включало 2 фазы: эскалации (фаза 1b) и расширения (фаза 2a) дозы. В фазу 1b были включены 3 пациента, принимающих T-DM1 в дозе 3,0 мг/кг, и 6 пациентов – в дозе 3,6 мг/кг. Еще 58 пациентов были включены в исследование фазы 2a с дозировкой T-DM1 3,6 мг/кг, которые получали также пертузумаб (840 мг – нагрузочная доза, затем – 420 мг) каждые 3 нед. Наиболее частыми побочными эффектами были усталость (61 %), тошнота (50 %) и диарея (39 %). Наиболее частые нежелательные явления III степени токсичности – тромбоцитопения и усталость. Частота общих ответов (ЧОО) в целом составила 41 %, у больных в 1-й линии терапии – 57 %, у ранее получавших лечение по поводу метастатического РМЖ – 33 %. Медиана ВБП составила 6,6; 7,7 и 5,5 мес соответственно. Анализ биомаркеров продемонстрировал, что пациенты с уровнем матричной РНК HER-2-опухоли выше среднего имели более высокую ЧОО, чем больные с уровнем ниже среднего (44 и 33 % соответственно). По результатам исследования был сделан вывод, что T-DM1 и пертузумаб могут комбинироваться в полных дозах без нарастания токсичности [33].

Ключевое исследование III фазы EMILIA – рандомизированное открытое многоцентровое, международное, в котором оценивались эффективность и безопасность T-DM1 по сравнению с комбинацией лапатиниба и капецитабина у больных с метастатическим или местно-распространенным неоперабельным HER-2-позитивным РМЖ, ранее получавших трастузумаб и таксаны. В данном исследовании также принимали участие пациенты отделения опухолей молочной железы НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (главный исследователь – чл.-корр. РАН, проф. В.Ф. Семиглазов). Основными задачами исследования были оценка ВБП, ОВ и безопасности. В общей сложности в исследовании участвовал 991 пациент из 26 стран (213 центров). Пациенты в контрольной группе ($n = 496$) получали лечение препаратами лапатиниб и капецитабин, в исследуемой группе ($n = 495$) – T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед. Полученные результаты показали значительное улучшение ВБП и ОВ в группе T-DM1. ВБП в данной группе составила 9,6 мес против 6,4 мес в группе капеци-

табин + лапатиниб; относительный риск (ОР) прогрессирования или смерти от любой причины 0,65 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,77; $p < 0,001$). ОВ также была значительно выше в группе Т-DM1: 30,9 мес против 25,1 мес в группе капецитабин + лапатиниб; ОР 0,68 (95 % ДИ 0,55–0,85; $p < 0,001$). Кроме того, лечение Т-DM1 было связано с повышением частоты ответа (43,6 % против 30,8 %; $p < 0,001$).

Переносимость Т-DM1 была лучше, чем комбинации капецитабина и лапатиниба. Нежелательные явления III и IV степени токсичности наблюдались чаще в группе капецитабин + лапатиниб, чем в группе Т-DM1 (57 % против 41 %). Снижение дозы лапатиниба потребовалось у 27,3 % больных, а капецитабина – у 53,4 %. При этом модификация дозы Т-DM1 требовалась только у 16,3 % больных. Частыми побочными эффектами в группе Т-DM1 были тошнота, усталость, головная боль, тромбоцитопения, запор, диарея, повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), отсутствие аппетита и носовые кровотечения. Наиболее частым нежелательным явлением III и IV степени токсичности в группе Т-DM1 была тромбоцитопения. Низкий уровень тромбоцитов отмечался у 28 % больных, частота токсичности III и IV степени составила 12,9 %. Только 2 % больных досрочно прекратили лечение из-за данного осложнения. Повышение трансаминаз было вторым наиболее часто регистрируемым нежелательным явлением. Повышение АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ) III и IV степени токсичности в сыворотке крови было зарегистрировано у 4,3 и 2,9 % больных соответственно. Темпы снижения фракции выброса левого желудочка были схожи в группах Т-DM1 и капецитабин + лапатиниб. Исследование EMILIA показало увеличение ВБП и ОВ в группе Т-DM1 в сравнении с группой капецитабин + лапатиниб с лучшим профилем безопасности [34, 35].

В феврале 2013 г., после сообщения результатов EMILIA, Т-DM1 был одобрен FDA для терапии 2-й линии больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER-2. FDA одобрило стартовую дозу 3,6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед и рекомендует снижение дозы при развитии нежелательных явлений до 3 мг/кг внутривенно каждые 3 нед, далее по показаниям до 2,4 мг/кг внутривенно каждые 3 нед, и наконец, если необходимо очередное снижение – прекращение лечения. В случае повышения трансаминаз (АСТ и АЛТ) до III степени лечение должно быть прервано до тех пор, пока их уровень не будет восстановлен до II степени или ниже, затем доза должна быть уменьшена. При билирубинемии III степени токсичности лечение должно быть прервано до тех пор, пока не будет снижение до I степени или ниже, а затем также необходимо уменьшение дозы. Наконец, в случае тромбоцитопении IV степени токсичности необ-

ходимо прекращение лечения до повышения уровня тромбоцитов (I степени токсичности или ниже) с последующей редукцией дозы [36].

Недавно I. E. Krop и соавт. (2014) опубликовали результаты исследования TN3RESA. Это многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы, основной целью которого была оценка эффективности Т-DM1 в сравнении с режимом терапии по выбору лечащего врача (ТВВ) у больных с распространенным РМЖ со сверхэкспрессией HER-2, которые ранее получали не менее 2 режимов анти-HER-2-терапии. Первичными конечными точками исследования были оценка ВБП и ОВ. С сентября 2011 г. по ноябрь 2012 г. 602 пациента были рандомизированы в 2 группы: 404 в группу Т-DM1 и 198 в группу ТВВ. Больным из группы ТВВ назначались: монокимиотерапия в 16,8 % случаев (винорелбин у 32 % больных, гемцитабин у 16 %, эрибулин у 9 %, паклитаксел у 9 %, доцетаксел у 5 % и другие – у 17 %), химиотерапия и трастузумаб в 68,5 % случаев, лапатиниб и трастузумаб в 10,3 %, химиотерапия и лапатиниб в 2,7 %, гормональная терапия и трастузумаб в 1,6 %.

Результаты показали, что ВБП была значительно лучше в группе Т-DM1 по сравнению с ТВВ (медиана 6,2 мес (95 % ДИ 5,59–6,87) против 3,3 мес (95 % ДИ 2,89–4,14); ОР 0,52 (95 % ДИ 0,42–0,66; $p < 0,0001$). Показатель ОВ при промежуточном анализе также оказался лучше в группе Т-DM1 (ОР 0,55 (95 % ДИ 0,36–0,82); $p = 0,0034$). Также отмечалась хорошая переносимость Т-DM1: частота нежелательных явлений III и IV степени токсичности в группе Т-DM1 составила 32 % против 43 % в группе ТВВ. У пациентов, получавших ТВВ, чаще регистрировались: нейтропения III степени токсичности (у 16 % против 2 % в группе Т-DM1), диарея (у 4 % против < 1 %), фебрильная нейтропения (у 4 % против < 1 %). Однако тромбоцитопения III степени чаще отмечалась в группе Т-DM1 (5 % против 2 % в группе ТВВ) [37].

Несмотря на то, что Кадсила® появилась в нашем арсенале совсем недавно, учитывая ее высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности, она уже включена в российские и международные рекомендации.

Еще в 2014 г. появились рекомендации Российского общества онкоммаммологов и Ассоциации онкологов России, в которых Т-DM1 рекомендован для больных HER-2-позитивным РМЖ, ранее получавших трастузумаб [38, 39].

В 2014 г. Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) рекомендовало Т-DM1 в системной терапии распространенного HER-2-позитивного РМЖ у больных [40]:

- с HER-2-позитивным распространенным РМЖ, прогрессирующим на фоне 1-й линии анти-HER-2-терапии или после нее, рекомендовано применение

T-DM1 в качестве 2-й линии терапии. Тип рекомендации: научно обоснованная. Качество данных: высокое. Уровень рекомендации: высокий;

- при HER-2-позитивном распространенном РМЖ, прогрессирующем на фоне или после 2-й и последующих линий анти-HER-2-терапии, рекомендовано применение T-DM1, если пациентка не получала его ранее. Тип рекомендации: научно обоснованная. Качество данных: высокое. Уровень рекомендации: высокий.

В том же году были опубликованы единые рекомендации Европейской школы онкологии (European School of Oncology) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) по лечению распространенного РМЖ [41]. Согласно этим рекомендациям, после проведения терапии 1-й линии трастузумабом назначение T-DM1 показывает большую эффективность, чем другие анти-HER-2-препараты, как во 2-й линии терапии (в сравнении с комбинацией капецитабин + лапатиниб), так и в последующих (в сравнении с любой терапией по выбору исследователя). Терапия T-DM1 является предпочтительной в случае прогрессирования заболевания после как минимум одной линии терапии с трастузумабом вследствие большей эффективности в отношении ОВ у таких пациентов.

В 2015 г. в клинических рекомендациях национальной сети онкологических центров США (National Comprehensive Cancer Network) трастузумаб эмтанзин в дозе 3,6 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 нед рекомендован как предпочтительная опция терапии пациентов, ранее получавших трастузумаб [42].

Также в 2015 г. вышло руководство по лечению РМЖ Немецкой онкогинекологической группы (German Gynecological Oncology Group, AGO), в котором трастузумаб эмтанзин рекомендован [43]:

- как предпочтительная опция 2-й линии терапии для лечения пациентов с метастатическим HER-2-позитивным РМЖ, ранее получавших трастузумаб. Уровень рекомендации: данный вид лечения обладает наибольшими преимуществами, может быть рекомендован без ограничений, должен быть назначен. Уровень доказательности: 1b. Качество данных: высокое;

- для лечения пациентов с прогрессированием заболевания на фоне терапии по поводу раннего HER-2-позитивного РМЖ или в течение 6 мес после ее завершения. Уровень рекомендации: данный вид лечения обладает ограниченными преимуществами, может быть назначен. Уровень доказательности: 2b. Качество данных: среднее.

Будущие стратегии с T-DM1 при HER-2-позитивном раке молочной железы

Некоторые механизмы, нарушающие активацию сигнальных путей PI3K или регуляцию HER-3, оцени-

ваются как потенциальные причины развития резистентности к трастузумабу. Это привело к исследованию новых лекарственных препаратов, способных повысить ВБП и ОВ, таких как HER-2-вакцина, комбинация трастузумаба с анти-HER-3-препаратами или PI3K/mTOR-ингибиторами (например, эверолимус или ВКМ 120), ингибиторы HSP90 и SRC. Вполне вероятно, что эти механизмы могут стать также причиной резистентности к T-DM1, как и другие, такие как дисрегуляция экспрессии HER-2, низкая экспрессия в опухоли HER-2, потеря эктодомена HER-2, недостаточная интернализация комплекса HER-2-T-DM1, рециклинг комплекса HER-2-T-DM1 в плазматической мембране и т.д. [44].

С тех пор, как стали изучать многочисленные анти-HER-2-препараты, необходимо определить биомаркеры, которые стали бы предикатами чувствительности к этим агентам, параметры резистентности и, наконец, идентифицировать группу пациентов с наилучшим ответом на T-DM1. Таким образом мы повысим эффективность, снизим ненужную токсичность и минимизируем цену. К сожалению, на сегодняшний день ни одного предикативного биомаркера не найдено. Основываясь на уникальных характеристиках, препарат T-DM1 мог бы стать альтернативой химио- и таргетной терапии трастузумабом при метастатическом и раннем HER-2-позитивном РМЖ или в сочетании со стандартным лечением повысить эффективность проводимой терапии. Клинические исследования, такие как KAITLIN, STELA и TEAL, направлены на оценку эффективности комбинации T-DM1 с химиотерапией и таргетными препаратами [27, 45–47].

Взгляд на метастатический HER-2-позитивный РМЖ в последнее время значительно изменился. С момента публикации новых данных, относящихся не только к T-DM1, но и к препарату пертузумаб, последовательность анти-HER-2-терапии постоянно меняется.

Что касается результатов исследования MARIANNE, T-DM1 не уступает и является менее токсичным, чем комбинация трастузумаба с таксанами в 1-й линии. Тем не менее, принимая во внимание значительное улучшение ОВ, достигнутое в исследовании CLEOPATRA [48], в котором комбинация доцетаксела с трастузумабом и пертузумабом увеличивает ОВ до 15,7 мес по сравнению с доцетакселом, трастузумабом и плацебо, комбинация трастузумаба с таксанами не может более рассматриваться в качестве стандарта 1-й линии терапии. Таким образом, по результатам MARIANNE, ни T-DM1, ни комбинация T-DM1 + пертузумаб не превосходили эффективность трастузумаба в сочетании с таксанами. В данном контексте исследование CLEOPATRA доказывает, что комбинация доцетаксела с трастузумабом и пер-

тузумабом остается предпочтительной в качестве 1-й линии терапии метастатического HER-2-позитивного РМЖ, оставляя Т-DM1, очевидно, менее эффективной альтернативой. Таким образом, Т-DM1 в 1-й линии может подходить пациентам, которым противопоказан прием пертузумаба из-за высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

По данным исследования EMILIA, Т-DM1 показал свое превосходство против комбинации лапатиниба с капецитабином, которая являлась стандартом 2-й линии терапии во многих странах. С учетом значительного улучшения выживаемости и лучшего профиля токсичности Т-DM1 можно рассматривать как предпочтительный вариант для 2-й линии после предыдущей терапии трастузумабом в сочетании с таксанами. Наконец, принимая во внимание данные исследования TH3RESA, у пациентов, ранее не получавших Т-DM1 во 2-й линии, следует рекомендовать данный препарат в качестве 3-й или последующих линий [49].

Заключение

Использование препарата Кадсила® в терапии 2-й и последующих линий после прогрессирования на фоне применения трастузумаба в сочетании с таксанами или при появлении раннего рецидива (в течение 6 мес после завершения адъювантной терапии) связано с лучшими результатами (значительное увеличение продолжительности ответа, ВБП и ОВ), профилем безопасности и лучшей переносимостью у больных с распространенным HER-2-позитивным РМЖ в сравнении с другими имеющимися схемами лечения. Препарат Кадсила® в дозировке 3,6 мг/кг каждые 3 нед лучше переносится и менее кардиотоксичен, и нет никакой необходимости в предварительной корректировке дозы препарата.

Продолжающиеся исследования II и III фазы помогут определить, может ли Кадсила® применяться в 1-й линии терапии метастатического РМЖ, а также в адъювантном и неадъювантном режимах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giordano S.H., Temin S., Kirshner J.J. et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:2078–99.
- Figuerola-Magalhaes M.C., Jelovac D., Connolly R.M., Wolff A.C. Treatment of HER-2-positive breast cancer. *Breast* 2014;23:128–36.
- Krop I., Winer E.P. Trastuzumab emtansine: a novel antibody-drug conjugate for HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:15–20.
- Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127–37.
- Dawood S., Broglio K., Buzdar A.U. et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28:92–8.
- Azim H., Azim H.A. Jr. Targeting Her-2/neu in breast cancer: as easy as this! *Oncology* 2008;74:150–7.
- Prat A., Parker J.S., Karginova O. et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12:R68.
- Perou C.M., Parker J.S., Prat A. et al. Clinical implementation of the intrinsic subtypes of breast cancer. *Lancet Oncol* 2010;11:718–9.
- Wolff A.C., Hammond M.E., Schwartz J.N. et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:18–43.
- Ross J.S., Fletcher J.A. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Oncologist* 1998;3:237–52.
- 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 HER-2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
- Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177–82.
- Cardoso F., Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:15–8.
- Menard S., Tagliabue E., Campiglio M., Pupa S.M. Role of HER-2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol* 2000;182:150–62.
- Sliwkowski M.X. Ready to partner. *Nat Struct Biol* 2003;10:158–9.
- Arpino G., Gutierrez C., Weiss H. et al. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:694–705.
- Chang J.C. HER-2 inhibition: from discovery to clinical practice. *Clin Cancer Res* 2007;13:1–3.
- Bartsch R., Frings S., Marty M. et al. Present and future breast cancer management-bench to bedside and back: a positioning paper of academia, regulatory authorities and pharmaceutical industry. *Ann Oncol* 2014;25:773–80.
- Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
- 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;57(16):6949–64.
- Lewis P., Phillips G.D., Li G. et al. Targeting HER-2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68:9280–90.
- Amiri-Kordestani L., Blumenthal G.M., Xu Q.C. et al. FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER-2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(17):4436–41.
- Peddi P.F., Hurvitz S.A. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol* 2013;9:319–26.
- Scaltriti M., Rojo F., Ocana A. et al. Expression of p95 HER-2, a truncated form of the HER-2 receptor, and response to anti-HER-2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:628–38.
- Molina M.A., Codony-Servat J., Albanell J. et al. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her-2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated HER-2 ectodomain

- cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001;61:4744–9.
26. Baselga J., Norton L., Albanell J. et al. Recombinant humanized anti-HER-2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER-2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998;58:2825–31.
27. Diessner J., Bruttel V., Stein R.G. et al. Targeting of preexisting and induced breast cancer stem cells with trastuzumab and trastuzumab emtansine (T-DM1). *Cell Death Dis* 2014;5:e1149.
28. 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;128:347–56.
29. Kovtun Y.V., Audette C.A., Mayo M.F. et al. Antibody-maytansinoid conjugates designed to bypass multidrug resistance. *Cancer Res* 2010;70:2528–37.
30. Baron J.M., Boster B.L., Barnett C.M. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): a novel antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2014;21(2):132–42.
31. Boyraz B., Sendur M.A., Aksoy S. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2013;29:405–14.
32. Krop I.E., Elias M.S., LoRusso P.M. et al. A dose-escalation study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), paclitaxel (T), and pertuzumab (P) in patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with a trastuzumab-containing regimen. *Cancer Res* 2010;30:2.
33. Miller K.D., Dieras V., Harbeck N. et al. 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* 2014;32:1437–44.
34. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91.
35. Welslau M., Dieras 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;120:642–51.
36. Krop I.E., Lin N.U., Blackwell K. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER-2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015;26:113–9.
37. Krop I.E., Kim S.B., Gonzalez-Martin 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;15:689–99.
38. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов по лечению метастатического РМЖ. 2014. Доступно по: <http://www.breastcancersociety.ru>. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Manikhas A.G. et al. Clinical practice guidelines of Russian Society of Oncomammalogy for treatment of metastatic breast cancer. 2014. Available at: <http://www.breastcancersociety.ru>. (In Russ.)].
39. Болотина Л.В., Зикиряходжаев А.Д., Малыгин С.Е. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы. Ассоциация онкологов России. М., 2014. 51 с. [Bolotina L.V., Zikiryakhodzhaev A.D., Malygin S.E. et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer patients. Russian Society of Oncologists. Moscow, 2014. 51 p. (In Russ.)].
40. Giordano S.H., Temin S., Kirshner J.J. et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(19):2078–99.
41. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014;23(5):489–502.
42. Gradishar W.J., Anderson B.O., Balassanian R. et al. Breast Cancer Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(4):448–75.
43. http://www.agoonline.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/en/2015E_20_Cytotoxic_Therapy_in_MBC.pdf.
44. Barok M., Joensuu H., Isola J. Tarstuzumab emtansine: mechanism of action and drug resistance. *Breast Cancer Res* 2014;16:209.
45. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073916?term=NCT02073916&rank=1>.
46. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073487?term=NCT02073487&rank=1>.
47. Lianos G.D., Vlachos K., Zoras O. et al. Potential of antibody-drug conjugates and novel therapeutics in breast cancer management. *Onco Targets Ther* 2014;7:491–500.
48. Swain S., Baselga J., Kim S.-B. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724–34.
49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.08.011>.