

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КАДСИЛА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Представлен клинический случай применения трастузумаба эмтанзина в четвертой линии терапии у пациентки с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы. После 10 курсов таргетной терапии препаратом был достигнут полный ответ на лечение. По данным ПЭТ КТ, проведенных в период с декабря 2015 г. по сентябрь 2017 г., полный ответ сохраняется.

Ключевые слова: метастатический HER2-положительный рак молочной железы, трастузумаб эмтанзин, полный ответ.

D.D. SAKAEVA, MD, Prof., Bashkir Republican Clinical Oncologic Center, Bashkir State Medical University, Ufa

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL APPLICATION OF KADSYLA APPLICATION IN METASTATIC HER2- POSITIVE BREAST CANCER

A clinical case of trastuzumab emtansine in therapy line 4 in patient with metastatic HER2- positive breast cancer is provided. After 10 courses of targeted therapy by the drug a complete response to the therapy was obtained. By results of PET CT conducted in the period from December 2015 to September 2017 the complete response is preserved.

Keywords: metastatic HER2-positive breast cancer, trastuzumab emtansine, complete response.

В Российской Федерации (РФ) рак молочной железы занимает 1-е место и составляет 21,2% среди всех злокачественных опухолей у женщин. В 2014 г. заболеваемость раком молочной железы составила 65 088 в абсолютных числах среди всего населения. Общее количество больных, находящихся на учете с диагнозом «рак молочной железы», составило 599 430 человек на конец 2014 г. [1, 2].

Согласно исследованию текущей клинической практики 34% пациентов с метастатическим раком молочной железы и положительным HER2-статусом, которым необходима терапия второй линии, получали трастузумаб и таксаны в первой линии. Именно таким пациентам показано назначение препарата Кадсила во второй линии терапии. Трастузумаб эмтанзин является первым представителем нового класса противоопухолевых препаратов – конъюгатов моноклонального антитела и цитотоксического химиопрепарата

В структуре смертности женщин наибольший удельный вес имеют злокачественные образования молочной железы (16,7%). В 2014 г. в РФ от рака молочной железы умерло 22 626 человек [1, 2]. Важнейшей характеристикой, определяющей прогноз клинических исходов рака молочной железы, является HER2-статус.

В 2014 г., по данным всероссийского исследования «Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы», у 8 237 пациентов (из 49 198), т.е. в 16,7% случаев, был выявлен положительный HER2-статус [3]. Из них в терапии второй линии нуждаются 76% [4].

Согласно исследованию текущей клинической практики 34% пациентов с метастатическим раком молочной железы и положительным HER2-статусом, которым необходима терапия второй линии, получали трастузумаб и таксаны в первой линии [5]. Именно таким пациентам показано назначение препарата Кадсила во второй линии терапии.

Трастузумаб эмтанзин является первым представителем нового класса противоопухолевых препаратов – конъюгатов моноклонального антитела и цитотоксического химиопрепарата. За счет уникальной структуры молекулы препарата достигается направленная доставка высокоэффективного цитотоксического агента DM1 непосредственно в опухолевые клетки, что обуславливает высокую селективность его действия. При этом противоопухолевый эффект моноклонального компонента молекулы-конъюгата полностью сохраняется. Применение трастузумаба эмтанзина в монотерапии во второй линии лечения метастатического HER2-позитивного рака молочной железы позволяет добиться существенного увеличения общей выживаемости до 2,5 лет и увеличить медиану времени до прогрессирования заболевания на 50% в сравнении со

стандартной комбинацией лапатиниба и капецитабина (по данным исследования EMILIA) [6]. В третьей и последующих линиях терапии монотерапия трастузумабом эмтанзином демонстрирует существенные преимущества по эффективности – увеличение ВБП на 87%, ОБ на 44% по сравнению с любой другой терапией по выбору врача (результаты исследования TH3RESA) [7, 8].

Имея собственный большой опыт применения препарата Кадсила, хотелось бы продемонстрировать наиболее впечатливший нас результат применения препарата в четвертой линии терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы.

Пациентка К. 1974 года рождения (на момент обращения 37 лет, мать троих детей, младшему ребенку 1,5 года, образование высшее) обратилась к маммологу в декабре 2011 г., когда обнаружила опухоль в левой молочной железе. После обследования в Башкирском республиканском клиническом онкологическом диспансере выставлен диагноз «Рак левой молочной железы T3N1M1, метастазы в печень». На КТ органов брюшной полости (ОБП) в 5-м сегменте печени выявлен единственный очаг размером 5 x 6 мм.

При гистологическом исследовании – инвазивная карцинома умеренной степени злокачественности, по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) – ER(-) H = 0, PRG(-) H = 0, Her2/neu(+++) статус положительный, Ki67 – 40%.

С января по октябрь 2012 г. пациентке проводилась первая линия химио-терапии в режиме доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем 6 мг/кг). Эффект – стабилизация процесса. У пациентки наблюдалась выраженная гематологическая токсичность – нейтропения 3–4-й степени. С октября по март 2013 г. получала трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели.

В марте 2013 г. было проведено ПЭТ/КТ – исследование, на котором была выявлена прогрессия заболевания: определяется патологическое накопление РФП в V сегменте печени, увеличение размеров очага 6 x 20 x 10 мм, патологическое поглощение РФП в крестце слева.

С марта 2013 г. по январь 2014 г. проводилась химиотерапия второй линии в режиме винорелбин 35 мг/м² 1 и 8 дни + трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. В феврале 2014 г. при контрольном ПЭТ/КТ-исследовании выявлено два патологических очага в V сегменте печени 13 x 7 и 42 x 31 мм, новое патологическое поглощение в склеротическом очаге крестца слева и метастатический очаг в левом надпочечнике 9 x 7 мм.

С марта по ноябрь 2014 г. проводилась терапия третьей линии в режиме капецитабин 1250 мг/м² дважды в день

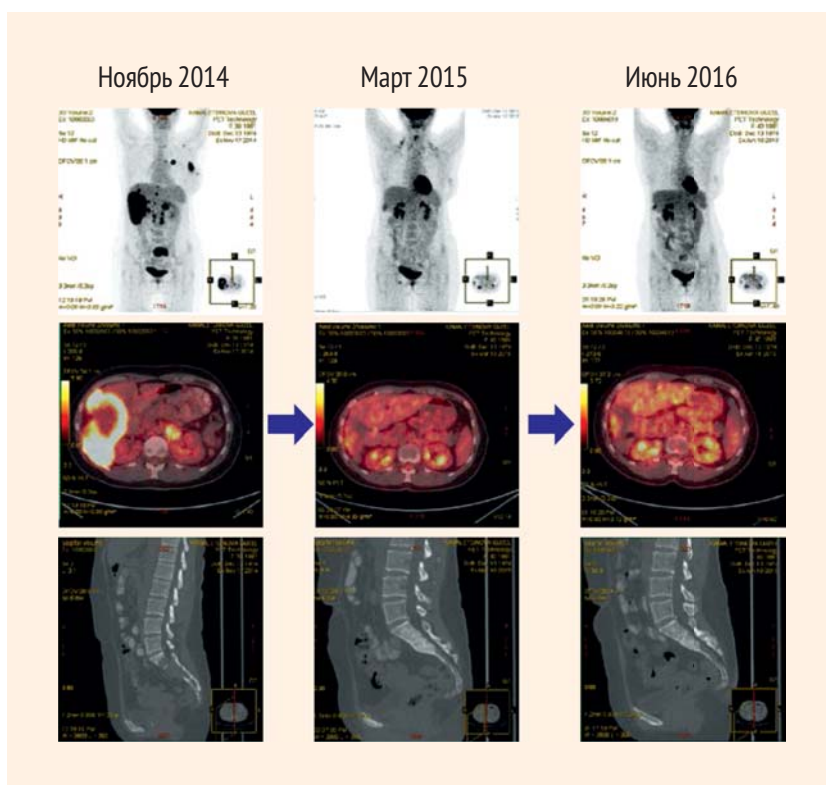
с 1 по 14 дни + трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. Также пациентка получала золедроновую кислоту 4 мг 1 раз в 28 дней.

В ноябре 2014 г. проведено контрольное ПЭТ/КТ-исследование, по результатам которого констатирована прогрессия заболевания – появились новые очаги

Применение трастузумаба эмтанзина в монотерапии во второй линии лечения метастатического HER2-позитивного рака молочной железы позволяет добиться существенного увеличения общей выживаемости до 2,5 лет и увеличить медиану времени до прогрессирования заболевания на 50% в сравнении со стандартной комбинацией лапатиниба и капецитабина (по данным исследования EMILIA). В третьей и последующих линиях терапии монотерапия трастузумабом эмтанзином демонстрирует существенные преимущества по эффективности – увеличение ВБП на 87%, ОБ на 44% по сравнению с любой другой терапией по выбору врача (результаты исследования TH3RESA)

в левой молочной железе (мультифокальные метаболически активные зоны размерами до 23 x 41 мм (SUV max 7,3)), метаболически активный единичный лимфатический узел парааортальной группы до 8,5 x 5 мм (SUV max 3,6 мм), метаболически активный единичный интрамаммарный лимфоузел слева до 7 мм (SUV max 2,3),

Рисунок. Динамика течения процесса на фоне терапии препаратом Кадсила



параазофагеальный лимфоузел (на уровне ТН10) размерами до 14,1 x 11 мм (SUV max 3,8), подмышечные лимфоузлы размерами до 9 x 6,5 мм (SUV max 2,4), метастатические очаги в диафрагме размерами до 129 x 86 x 136 мм (SUV max 12,7), в печени зона умеренной пониженной плотности без четких контуров, с изометаболической активностью, левый надпочечник

Даже в четвертой линии терапии HER2-положительного рака молочной железы препаратом Кадсила был достигнут полный ответ, который сохраняется в течение 28 месяцев! Благодаря уникальности механизма действия препарата монотерапия трастузумабом эмтазином демонстрирует максимальную эффективность и лучшую переносимость по сравнению с другими терапевтическими схемами у пациентов с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы, ранее получавших трастузумаб и таксаны

деформирован метаболически активной зоной до 31 x 34 мм (SUV max 7,4), не исключается инвазия в сосудистую ножку левой почки (объем левой почки не увеличен, паранефральная клетчатка тяжистая), метаболически активные ретрокуральные лимфоузлы справа 14 x 8 мм (SUV max 4,8), метаболически активные парааортальные, паракавадные, межаортакавадные лимфоузлы до 20 x 21 мм (SUV max 8,6), единичные метаболически активные общие подвздошные лимфоузлы со слабой метаболической активностью SUV max 2,3, остеолитическая метаболически активная зона до 47 x 63 x 56 мм в крестце (S1-S2-позвонки больше слева) с наличием компонента в сакральном канале.

В четвертой линии пациентке в монорежиме была назначена терапия препаратом Кадсила в стандартной дозировке 3,6 мг/кг. Лечение было начато с декабря 2014 г. При контрольном обследовании в марте 2015 г. после 5 курсов терапии был выявлен частичный регресс образований в печени, крестце и надпочечнике (рис.).

18 июня 2015 г. после 10 курсов таргетной терапии препаратом трастузумаб эмтанзин констатирована полная регрессия опухоли! По данным ПЭТ/КТ средостение не расширено, не смещено, лимфатические узлы паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной и бронхопульмональной групп не увеличены, метаболически не активны; подмышечные лимфоузлы слева не увеличены, метаболически не активны: печень не увеличена, расположена обычно, имеет четкие контуры в правой доле, где визуализируется зона умеренной пониженной плотности без четких контуров, с изометаболической активностью, надпочечники без особенностей, зона остеосклероза в крестце без признаков патологического накопления РФП. Таким образом, очагов с патологическим накоплением РФП не выявлено.

При контрольных ПЭТ/КТ, проведенных в период с декабря 2015 г. по сентябрь 2017 г., полный ответ сохраняется.

Переносимость препарата хорошая, из побочных эффектов отмечалась только слабость 1-й степени.

Таким образом, даже в четвертой линии терапии HER2-положительного рака молочной железы препаратом Кадсила был достигнут полный ответ, который сохраняется в течение 28 месяцев! Благодаря уникальности механизма действия препарата монотерапия трастузумабом эмтазином демонстрирует максимальную эффективность и лучшую переносимость по сравнению с другими терапевтическими схемами у пациентов с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы, ранее получавших трастузумаб и таксаны.



ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава РФ, 2015.
3. Поддубная И.В., Франк Г.А. с соавт. Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы: результаты 2014 года. *Современная онкология*, 2015, 03: 53-60.
4. Seah DS et al. *J Clin Oncol*, 2012, 30(suppl): abstr 6089.
5. «Оценка пациентских потоков. Анализ текущей практики лечения и алгоритма назначений в сегменте HER2-положительного рака молочной железы». Выполнено MarConsult по заказу ЗАО «Рош-Москва», 2015.
6. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1783-91.
7. Krop IE, 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. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(7): 689-699.