

# Системный контроль церебральных метастазов у больной метастатическим HER2-положительным раком молочной железы

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.Ф. МЕНЬШИКОВА<sup>1</sup>, М.А. ФРОЛОВА<sup>2</sup>, М.Б. СТЕНИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

### Информация об авторах:

**Меньшикова София Фатиховна** – клинический ординатор кафедры онкологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (916) 771-65-66; e-mail: sophie.menshikova@gmail.com

**Фролова Мона Александровна** – к.м.н., научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 199-06-75; e-mail: drfrolova@yandex.ru

**Стенина Марина Борисовна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 170-98-21; e-mail: mstenina@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Симптомное поражение центральной нервной системы (ЦНС) диагностируют у 10–16% больных метастатическим раком молочной железы (РМЖ). Половина всех случаев приходится на долю HER2-положительных подтипов. В настоящее время отсутствуют общепринятые алгоритмы в отношении сочетания и последовательности локального и системного лечения у данной категории больных. Согласно существующим рекомендациям, основным методом лечения метастатического поражения головного мозга является локальная терапия в различных вариантах. При исчерпании возможностей локального лечения больные HER2-положительным РМЖ с метастатическим поражением ЦНС могут получать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормональной терапией (при люминальных опухолях) или в самостоятельном виде. Трастузумаб плохо проникает сквозь гематоэнцефалический барьер, но режимы лечения с включением трастузумаба увеличивают продолжительность жизни у больных HER2-положительным РМЖ с метастазами в ЦНС, в основном за счет контроля экстракраниальных очагов. Лапатиниб, напротив, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, а его комбинация с капецитабином позволяет добиться ответов у интенсивно предлеченных больных, особенно в случаях, когда единственным местом прогрессирования болезни является ЦНС.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, трастузумаб, капецитабин, лапатиниб, метастазы в головной мозг

**Для цитирования:** Меньшикова С.Ф., Фролова М.А., Стенина М.Б. Системный контроль церебральных метастазов у больной метастатическим HER2-положительным раком молочной железы. Клинический случай. *Медицинский совет*. 2019; 10: 129-134. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-129-134>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Systemic control of cerebral metastases in a patient with HER2-positive metastatic breast cancer

## CLINICAL CASE

Sofia F. MENSHIKOVA<sup>1</sup>, Mona A. FROLOVA<sup>2</sup>, Marina B. STENINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8, p. 2

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

### Author credentials:

**Menshikova S.F.** – Resident Medical Practitioner, Chair for Oncology, Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education «Sechenov First

Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (916) 771-65-66; e-mail: sophie.menshikova@gmail.com

**Frolova Mona Aleksandrovna** – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian

Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (903) 199-06-75; e-mail: drfrolova@yandex.ru

**Stenina Marina Borisovna** – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budgetary Institution

«Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (903) 170-98-21; e-mail: mstenina@mail.ru

## ABSTRACT

Symptomatic central nervous system (CNS) metastases are diagnosed in 10–16% of patients with metastatic breast cancer (BC). Half of all these cases are HER2-positive. At present, there are no generally accepted algorithms regarding the combination and sequence of local and systemic treatment options for these patients. According to current guidelines, different local management options remain one of the main treatment methods of brain metastases control. When local treatment is limited, patients with HER2-positive BC with CNS metastases can receive anti-HER2 therapy in combination with chemo- or hormonal therapy (for luminal tumors) or as single option. Trastuzumab poorly penetrates the blood-brain barrier, but trastuzumab-based treatment schedules increase the life expectancy in patients with HER2-positive BC with CNS metastases mainly due to control of extracranial metastases. Lapatinib, by contrast, penetrates the blood-brain barrier well, and its combination with capecitabine achieves response in heavily pretreated patients, especially in those who have central nervous system metastases as the only site of disease progression.

**Keywords:** breast cancer, trastuzumab, capecitabine, lapatinib, brain metastases

**For citing:** Menshikova S.F., Frolova M.A., Stenina M.B. Systemic control of cerebral metastases in a patient with HER2-positive metastatic breast cancer. Clinical case. *Meditinsky Sovet*. 2019; 10: 129-134. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-129-134>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Р**ак молочной железы (PMЖ) занимает второе место среди всех злокачественных новообразований по частоте развития церебральных метастазов [1]. Симптомное поражение центральной нервной системы (ЦНС) диагностируют у 10–16% больных метастатическим PMЖ [2, 3], причем на долю HER2-положительных подтипов приходится до половины всех случаев [4].

Согласно существующим рекомендациям, больные HER2-положительным PMЖ с метастазами в ЦНС при исчерпании возможностей локальной терапии могут получать анти-HER2 терапию в сочетании с химио- или гормональной терапией (при люминальных опухолях) или в самостоятельном виде. У больных, которые получают локальное лечение по поводу метастатического поражения ЦНС (облучение всего головного мозга, стереотаксическая лучевая терапия), не следует менять анти-HER2-препараты при отсутствии прогрессирования со стороны экстракраниальных очагов [5, 6].

Трастузумаб – наиболее часто применяемый препарат у больных метастатическим HER2-положительным PMЖ. Он является моноклональным антителом и плохо проникает сквозь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что было доказано с помощью радиоактивных меток [7, 8]. Несмотря на это, химиотерапия с включением трастузумаба увеличивает продолжительность жизни у больных HER2-положительным PMЖ с метастатическим поражением ЦНС [9–11]. Эксперты считают, что выигрыш в выживаемости – это следствие эффективного контроля экстракраниальных проявлений болезни [12].

Лапатиниб – ингибитор тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста 1 и 2 типа (ErbB1 и HER2). В связи с небольшими размерами молекулы предполагается, что лапатиниб способен лучше проникать через ГЭБ. В ранних исследованиях у интенсивно предлеченных

больных монотерапия лапатинибом позволяла добиться объективных ответов (ОО) в 2,6–6% случаев [13, 14], а комбинация с капецитабином увеличивала этот показатель до 20–38% [14–18].

В подгрупповом анализе исследования III фазы, в котором изучали эффективность комбинации лапатиниба и капецитабина у больных метастатическим HER2-положительным PMЖ [19], было показано, что добавление лапатиниба к капецитабину снижает число случаев, когда ЦНС выступает в качестве первого места прогрессирования болезни (6% против 2%;  $p = 0,045$ ) [20]. Впоследствии это послужило основой для клинического исследования CEREBEL, в котором изучали эффективность комбинаций капецитабина с трастузумабом или лапатинибом в отношении профилактики развития метастатического поражения ЦНС. Этот показатель оказался сопоставимым в сравниваемых группах (3% – в группе лапатиниба и 5% – в группе трастузумаба,  $p = 0,36$ ). Исследование было прекращено досрочно по причине того, что медиана времени без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) оказалась выше в группе трастузумаба, вероятнее всего, за счет более эффективного контроля экстракраниальных проявлений болезни [21]. Первичная конечная точка – частота развития церебральных метастазов – не была достигнута.

Ряд небольших исследований демонстрирует, что комбинация лапатиниба с капецитабином – эффективный метод лечения метастатического поражения ЦНС, позволяющий в отдельных случаях отсрочить локальное лечение у больных, не получавших его ранее. Например, в исследовании II фазы LANDSCAPE приняли участие 45 больных с церебральными метастазами, которые получали капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в 1–14-й дни (с интервалом 7 дней) и лапатиниб 1250 мг/сут внутрь ежедневно. Ни одна из пациенток не получала ранее локаль-

ное лечение по поводу метастазов в ЦНС, однако порядка 69% больных получали в прошлом трастузумаб по поводу метастатической болезни, около 22% больных получили две и более линий химиотерапии. Медиана времени наблюдения составила 21 мес. У 29 из 44 (66%) больных был зарегистрированный частичный ответ, 6-месячная ОВ составила 91%, медиана ВБП составила 5,5 мес., у 32 (78%) больных первой локализацией прогрессирования была ЦНС [18].

Shawy et al. [22] провели похожее исследование. В нем принял участие 21 больной, у 16 из которых в анамнезе было облучение всего головного мозга, у 5 – не было. Все больные получали ранее трастузумаб адъювантно или по поводу метастатической болезни; лапатиниб или капецитабин не получал никто. Частота ОО со стороны метастазов в ЦНС составила 31% (5/16) у больных, которые ранее получали облучение всего головного мозга, и 40% (2/5) – у больных, которые не получали ранее лучевую терапию. Медиана ВБП составила 5,5 мес., медиана продолжительности жизни – 11 мес. Эти данные свидетельствуют о том, что лапатиниб в комбинации с капецитабином – возможный метод лекарственного контроля метастатического поражения ЦНС при HER2-положительном РМЖ.

В настоящий момент лапатиниб изучают в качестве радиосенсибилизирующего препарата при облучении всего головного мозга. По данным исследований I–II фаз лапатиниб в комбинации с облучением всего головного мозга (37,5 и 30 Гр) позволяет добиться ОО со стороны ЦНС в 70–80% случаев, медиана продолжительности жизни в этих случаях составляет 18–19 мес. [23, 24].

В нашей клинике также есть пример успешного лечения пациентки с метастатическим HER2-положительным РМЖ, у которой нам удалось добиться длительного контроля над очагами в ЦНС.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка О., 40 лет, в феврале 2010 г. был диагностирован рак правой молочной железы. По данным маммографии в верхне-наружном квадранте правой молочной железы определялось узловое образование 3,5 × 4,0 см, в правой аксиллярной области лимфоузлы до 1,5 см, в правой подключичной области – лимфоузлы 0,7 см, в правой надключичной области – лимфоузлы 0,6 см, которые, однако, не были цитологически верифицированы. По данным радиоизотопного исследования был выявлен очаг повышенного накопления радиофармпрепарата в области заднего отрезка 8-го правого ребра, по данным ПЭТ – патологические очаги активности в отрезке 8 ребра, Th8, левом крестцово-подвздошном сочленении. Гистологически – инфильтративный протоковый рак 2 степени злокачественности, рецепторы эстрогенов – 7 баллов, рецепторы прогестерона – 5 баллов, HER2 – 2+ (FISH-реакция положительная). Клиническая стадия – T4NxM1. Клинически значимой сопутствующей патологии не было выявлено. На момент обращения пациентка находилась в пременопаузе. Показатели клинического и

биохимического анализов крови без клинически значимых отклонений.

С апреля по сентябрь 2010 г. пациентка получала химиотерапию 1-й линии по схеме доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + трастузумаб 8 мг/кг нагрузочная доза, далее 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. + золедроновая кислота 4 мг в/в 1 раз в 3 мес. Всего было проведено 8 курсов с частичной регрессией первичного очага и нарастанием пластического компонента в метастазах в костях по данным контрольного обследования. После этого было назначено поддерживающее лечение трастузумабом 6 мг/кг 1 раз в 3 нед., тамоксифеном 20 мг/сут ежедневно и золедроновой кислотой 4 мг в/в 1 раз в 3 мес.

В декабре 2010 г. у пациентки появился асцит, а также опухолевое поражение яичников. В январе 2011 г. выполнена двусторонняя тубовариэктомия, гистологически верифицирован метастаз инфильтративного протокового РМЖ в одном из яичников. ИГХ-исследование не проводилось. Тем не менее было принято решение не трактовать процесс в яичниках как прогрессирование болезни, поскольку в одном яичнике не нашли признаков опухолевого процесса, микрометастазы в другом яичнике могли быть и до начала лечения. Остальные метастатические очаги были без динамики. Продолжена терапия трастузумабом, тамоксифеном и золедроновой кислотой в прежних дозах.

В июне 2011 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии правой молочной железы (РОД 3 Гр, СОД 45 Гр) в сочетании с локальным облучением опухоли (РОД 3 Гр, СОД 45 Гр) – суммарно 60 Гр, крестца (РОД 4 Гр, СОД 24 Гр), метастаза в левом крестцово-подвздошном сочленении (РОД 4 гр, СОД 8 Гр) – суммарно 32 Гр. По данным контрольного обследования был зарегистрирован частичный эффект, субъективно пациентка отмечала регрессию беспокоивших ранее болей в области крестца. Была продолжена терапия трастузумабом, тамоксифеном и золедроновой кислотой.

В ноябре 2012 г. было выявлено прогрессирование в виде появления метастазов в легких, шейно-надключичных лимфоузлах (доказаны цитологически: метастазы РМЖ), головном мозге (в левой височно-затылочной области, 1,5 см в диаметре) на фоне жалоб на резкое снижение остроты зрения. Трастузумаб и тамоксифен были отменены. С декабря 2012 г. начата терапия капецитабином 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1–14-й дни каждые 3 нед. и лапатинибом 1250 мг/сут ежедневно. Продолжала получать золедроновую кислоту. На этом фоне зарегистрирована смешанная динамика: увеличился опухолевый узел в молочной железе с 1,4 до 2,5 см, стал определяться новый литический очаг в боковом отрезке 8 ребра, при этом уменьшились очаги в легких (наибольший – с 0,7 до 0,2 см) и в головном мозге (уменьшился с 1,5 до 1,0 см). Продолжено лечение по прежней схеме: капецитабин, лапатиниб, золедроновая кислота. Отмечено нарастание явлений ладонно-подошвенного синдрома в рамках 1–2 ст.

Через 6 мес. (в мае 2013 г.) отмечено увеличение размеров очага в головном мозге до 1,5 см без клинически

выраженной неврологической симптоматики. Остальные проявления болезни – без признаков прогрессирования. В июле 2013 г. проведена стереотаксическая лучевая терапия очага в головном мозге на роботизированном линейном ускорителе CyberKnife, к очагу подведено 24 Гр. Продолжено лечение капецитабином и лапатинибом в прежних дозах.

В июле 2013 г. было отмечено увеличение размеров очага в головном мозге до 1,8 см, что могло быть отражением как постлучевого некроза, так и продолженного роста метастаза. Продолжено лечение по прежней схеме. При следующем контроле в ноябре 2013 г. выявлено уменьшение размеров очага до 1,5 см. Через 6 мес. (в мае 2014 г.) было выявлено увеличение размеров имевшегося ранее очага в головном мозге до 2,2 см без признаков явной неврологической симптоматики. Со стороны других метастатических очагов – без признаков прогрессирования. Лекарственная терапия (капецитабин и лапатиниб) была продолжена с редукцией дозы капецитабина до 1500 мг/м<sup>2</sup>/сут в связи с ладонно-подошвенным синдромом 2–3 ст. Через 1 год было отмечено уменьшение размеров очага в головном мозге, его размеры составляли около 1,0 см. Прочие метастатические очаги – без признаков прогрессирования.

В январе 2016 г. было выявлено прогрессирование экстракраниальных проявлений болезни за счет появления множественных новых метастазов в костях, увеличения размеров метастазов в легких. Лапатиниб и капецитабин были отменены, назначена терапия 3-й линии винорелбином 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни и трастузумабом 8 мг/кг нагрузочная доза, далее 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. Продолжила получать золедроновую кислоту 4 мг в/в 1 раз в 3 мес. Через 3 мес., в марте 2016 г., было выявлено увеличение двух очагов в левом легком, которые продолжали незначительно расти вплоть до сентября 2018 г. на фоне продолжающейся лекарственной

терапии винорелбином и трастузумабом. В октябре 2018 г. проведена лучевая терапия этих очагов в легких (РОД 7–7,5 Гр, СОД 35–37,5 Гр), после чего к схеме лечения винорелбином и трастузумабом был добавлен лапатиниб в дозе 750 мг/сут ежедневно. В ноябре 2018 г. появились жалобы на боли в нижней челюсти слева. Был верифицирован остеонекроз фронтальных отделов и левой половины тела нижней челюсти, в связи с чем была отменена золедроновая кислота. На момент последнего контрольного обследования в марте 2019 г. все метастатические очаги стабильны, размер очага в головном мозге составляет 1,4 см. В настоящий момент пациентка получает химиотерапию винорелбином, трастузумабом и лапатинибом в прежних дозах. Переносит удовлетворительно.

Таким образом, данный клинический случай лечения больной первично метастатическим HER2-положительным РМЖ является примером рационального сочетания системных и локальных методов лечения. В течение почти 2,5 года проявления болезни удавалось контролировать с помощью комбинации трастузумаба с тамоксифеном (т. е. без химиотерапии). Комбинация лапатиниба и капецитабина в сочетании с локальными (лучевыми) методами лечения позволила длительно (в течение более 3 лет) контролировать экстракраниальные метастазы и очаг в головном мозге. Двойная анти-HER2 блокада трастузумабом и лапатинибом в сочетании с винорелбином осуществляет контроль заболевания на протяжении последних 6 мес. В общей сложности лечение пациентки с первично метастатическим HER2-положительным РМЖ продолжается 9 лет, в т. ч. в течение 7 лет присутствует метастатическое поражение головного мозга. Максимальное использование терапевтических возможностей каждого из использованных препаратов позволило к этому сроку лечения сохранить в резерве высокоэффективные лекарственные средства (анти-HER2, химиотерапевтические, эндокринные).



Поступила/Received 25.05.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., Vignea F.D., Lai P., Sawaya R.E. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22:2865–72.
- Tsukada Y., Fouad A., Pickren J.W., Lane W.W. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer.* 1983;52:2349–54.
- Evans A.J., James J.J., Cornford E.J., Chan S.Y., Burrell H.C., Pinder S.E. et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004;16:345–9.
- Duchnowska R., Loibl S., Jassem J. Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treatment Reviews.* 2018;67:71–77.
- Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2018;8:113–144. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T. Yu., Tyulyandin S. A. et al. Practical recommendations for the treatment of invasive breast cancer. *Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2.* 2018;8:113–144.] (In Russ.)
- Rohatgi N., Munshi A., Bajpai P. et al. Practical consensus recommendations on Her2 +ve breast cancer with solitary brain mets. *South Asian J Cancer.* 2018;7(2):118–122.
- Dijkers E.C., Oude Munnink T.H., Kosterink J.G., Brouwers A.H., Jager P.L., de Jong J.R. et al. Biodistribution of 89Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(5):586–92.
- Tamura K., Kurihara H., Yonemori K., Tsuda H., Suzuki J., Kono Y. et al. 64Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. *J Nucl Med.* 2013;54(11):1869–75.
- Brufsky A.M., Mayer M., Rugo H.S., Kaufman P.A., Tan-Chiu E., Tripathy D. et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registerHER. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4834–43.
- Bartsch R., Rottenfusser A., Wenzel C., Dieckmann K., Pluschnig U., Altorjai G. et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. *J NeuroOncol.* 2007;85(3):311–7.
- Yap Y.S., Cornelio G.H., Devi B.C., Khorprasert C., Kim S.B., Kim T.Y. et al. Brain metastases in Asian HER2-positive breast cancer patients: anti-HER2 treatments and their impact on survival. *Br J Cancer.* 2012;107(7):1075–82.
- Park B.B., Uhm J.E., Cho E.Y., Choi Y.L., Ji S.H., Nam D.H. et al. Prognostic factor analysis in patients with brain metastases from breast cancer: how can we improve the treatment outcomes? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(4):627–33.
- Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C., Younger J., Come S.E., Ewend M. et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human

# СИНЕРГИЗМ В СТРЕМЛЕНИИ ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ пациентам с HER2+ pPMЖ

Тайверб® + капецитабин<sup>1</sup>

Тайверб® + летрозол<sup>1</sup>

Тайверб® + трастузумаб<sup>1</sup>  
вертикальная двойная блокада



## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТАЙВЕРБ®

**Примечание для врачей.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте инструкцию по применению. Лапатиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.

**Регистрационный номер:** ЛСР-000782/08

**Показания:** Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2): в комбинации с капецитабином у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксаны, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы. **Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2):** в комбинации с трастузумабом у пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом в комбинации с химиотерапией, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы. **Метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2):** в комбинации с ингибитором ароматазы у пациенток в постменопаузе. Нет данных относительно эффективности этой комбинации по сравнению с трастузумабом в комбинации с ингибитором ароматазы или химиотерапией для данной популяции пациентов. **Способ применения и дозы:** Лапатиниб в комбинации с капецитабином: 1250 мг 1 р/д в сочетании с капецитабином 2000 мг/м<sup>2</sup>/день в 2 приема (каждые 12 часов) ежедневно с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла терапии Лапатиниб в комбинации с трастузумабом: 1000 мг 1 р/д, в сочетании с трастузумабом 4 мг/кг, в виде внутривенной нагрузочной дозы, затем 2 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю. Лапатиниб в комбинации с ингибитором ароматазы: 1500 мг 1 р/д, летрозол 2,5 мг 1 р/д. В случае возникновения нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или отмена лечения. **Особые группы пациентов: Дети:** Нет данных. **Пожилые (>65 лет):** Недостаточно данных о применении лапатиниба у пациентов старше 65 лет. В целом различий по безопасности или эффективности в зависимости от возраста не наблюдалось.

**Нарушение функции почек:** Маловероятно, что будет требоваться коррекция режима дозирования. **Тяжелое нарушение функции печени:** Применять с осторожностью и/или в сниженной дозе. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к лапатинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (отсутствие опыта применения).

**Специальные указания и меры предосторожности: Кардиотоксичность:** В случае риска снижения функции левого желудочка следует применять с осторожностью. Исходная оценка ФВЛЖ и мониторинг в ходе лечения. ФВЛЖ должен быть в пределах нормальных значений, установленных данным учреждением, до начала лечения. Применять с осторожностью у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QTc. **Интерстициальная болезнь легких и пневмонит:** Мониторинг симптомов, указывающих на интерстициальное заболевание легких/пневмонит. **Гепатотоксичность:** Мониторинг показателей функции печени до начала лечения, каждые 4-6 недель в ходе лечения, а также по клиническим показаниям. Снижение дозы у пациентов с тяжелым нарушением функции печени в анамнезе. Отмена у пациентов, у которых развивается тяжелая гепатотоксичность. Повторное лечение лапатинибом не допустимо. **Диарея:** Рекомендуется выявление на ранних этапах и своевременное начало лечения. Если диарея сохраняется на протяжении более 24 часов, при этом отмечается лихорадка или нейтропения 3-4 степени, лечение следует прервать или прекратить. **Тяжелые кожные реакции:** Сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций. При подозрении на многоформную эритему, либо жизнеугрожающие реакции, например синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, лечение следует прекратить.

**Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом:** Следует пользоваться адекватными методами контрацепции и избегать беременности во время терапии лапатинибом и как минимум в течение 3-х месяцев после ее окончания. **Беременность:** применение препарата противопоказано Грудное вскармливание: применение препарата противопоказано **Нежелательные реакции: Монотерапия: Очень частые (≥10%):** анорексия, диарея, которая может привести к дегидратации, тошнота, рвота, кожная сыпь, слабость. **Частые (1 - 10%):** снижение фракции выброса левого желудочка, поражение ногтей, включая паронихию. **Нечастые (0,1 - 1%):** интерстициальная болезнь легких/пневмонит, гипербилирубинемия, гепатотоксичность. **Редкие (0,01 - 0,1%):** реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию. **Дополнительные нежелательные реакции при применении лапатиниба в комбинации с Капецитабином: Очень частые (≥10%):** диспепсия, сухость кожи, стоматит, запор, боль в животе, носовое кровотечение, апноэ, сухость кожи. **Нежелательные реакции из спонтанных сообщений (частота неизвестна):** Желудочковая аритмия/желудочковая тахикардия типа «пируэт», Удлинение интервала QT по данным электрокардиографии (ЭКГ). Тяжелые нежелательные явления со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз **Взаимодействие:** Требуется осторожность при комбинации с ингибиторами и индукторами CYP3A4 (кетоконазолом, итраконазолом или грейпфрутовым соком, грифампицином, карбамазепином или фенитоином). У пациентов, ранее получавших ингибитор протонной помпы (зомепразол). Вступает в конкурентное взаимодействие с препаратами для приема внутрь, имеющими узкое терапевтическое окно, которые являются субстратами CYP3A4, CYP2C8 Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы, С паклитакселом. С иринотеканом. С доцетакселом, что увеличивает частоту развития доцетаксель-индуцированной нейтропении. Нельзя исключить, что лапатиниб повлияет на фармакокинетику субстратов белка резистентности рака молочной железы (например, топотекана) и OATP1B1 (например, розувастатина). Взаимодействие с пищей, принимать по меньшей мере за час до или через час после еды.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тайверб

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Реклама

 NOVARTIS

ООО «Новartis Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3  
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

1156026/Tyverb/All/05.19/0

  
лапатиниб

epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(12):1993–9.

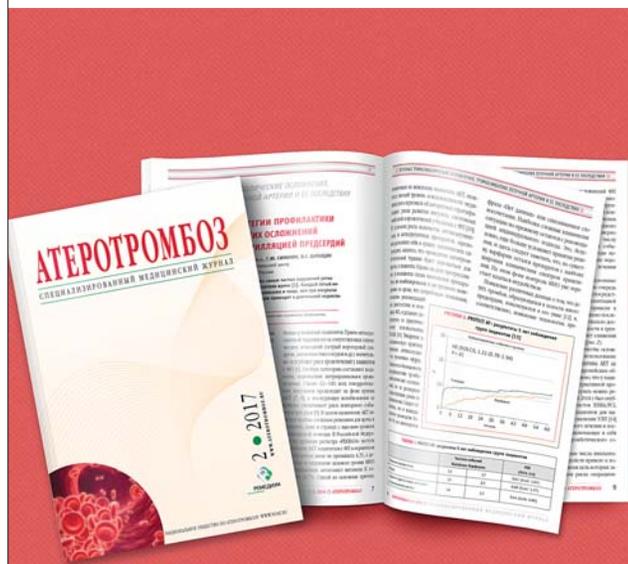
14. Lin N.U., Dieras V., Paul D., Lossignol D., Christodoulou C., Stemmler H.J. et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(4):1452–9.
15. Sutherland S., Ashley S., Miles D., Chan S., Wardley A., Davidson N. et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases – the UK experience. *Br J Cancer*. 2010;102(6):995–1002.
16. Metro G., Foglietta J., Russillo M., Stocchi L., Vidiri A., Giannarelli D. et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol*. 2011;22(3):625–30.
17. Lin N.U., Eierman W., Greil R., Campone M., Kaufman B., Steplewski K. et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neuro-Oncol*. 2011;105(3):613–20.
18. Bachelot T., Romieu G., Campone M., Dieras V., Cropet C., Dalenc F. et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):64–71.
19. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2733–2743.
20. Cameron D., Casey M., Press M., Lindquist D., Pienkowski T., Romieu C.G. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(3):533–43.
21. Pivot X., Manikhas A., Zurawski B., Chmielowska E., Karaszewska B., Allerton R. et al. CEREBEL (EGF11438): a phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(14):1564–73.
22. Shawky H., Tawfik H. All-oral combination of lapatinib and capecitabine in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer: a phase II study. *J Egypt Natl Cancer Inst*. 2014;26:187–94.
23. Lin N.U., Freedman R.A., Ramakrishna N., Younger J., Storniolo A.M., Bellon J.R. et al. A phase I study of lapatinib with whole brain radiotherapy in patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positive breast cancer brain metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142:405–14.
24. Christodoulou C., Kalogerou-Fountzila A., Karavasilis V., Kouvatseas G., Papandreou C.N. et al. Lapatinib with whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast and non-small cell lung cancer: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *J Neurooncol*. 2017;134:443–51.

Рекомендован ВАК РФ

# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

[www.aterotromboz.ru](http://www.aterotromboz.ru)

• НОВОСТИ  
• АРХИВ ВЫПУСКОВ



105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
khitrov@remedium.ru