

Трастузумаб дерукстекан – новая эпоха терапии метастатического рака молочной железы

Е.В. Лубенникова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Е.В. Артамонова^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>, artamonovae@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Трастузумаб дерукстекан – конъюгат «антитело-цитостатик» нового поколения, тропный к рецептору Her2. Уникальная структура молекулы, инновационные фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата позволяют расширять его действие не только на клетки-мишени, но и на близлежащие опухолевые клетки, вызывая их гибель. Данный феномен приобрел название «эффект свидетеля», благодаря ему препарат демонстрирует эффективность вне зависимости от степени экспрессии Her2. В клинических исследованиях при Her2-положительном раке молочной железы, терапия трастузумабом дерукстеканом значительно превосходила по эффективности стандартные опции терапии. Так, для пациентов, ранее получивших несколько линий лечения, включая трастузумаб эмтанзин, медиана времени до прогрессирования составила 17,8 мес. против 6,9 мес. в контрольной группе, получавшей комбинацию капецитабина с анти-Her2 агентами (ОР 0,36, 95% ДИ 0,28–0,45). Что транслировалось в значительное продление жизни пациентов. Медиана общей выживаемости достигла 39,2 мес., тогда как в контрольной группе осталась на значении 26,5 мес. (ОР 0,6575; 95% ДИ 0,5023–0,8605; $p = 0,0021$). При прямом сравнении терапия трастузумабом дерукстеканом превосходила эффективность трастузумаба эмтанзина, значимо увеличив медиану выживаемости без прогрессирования в 4 раза: 28,8 мес. против 6,8 мес. (ОР 0,33, 95% ДИ 0,26–0,43). Также имела преимущества относительно частоты объективных ответов, показателей качества жизни и общей выживаемости. Трастузумаб дерукстекан продемонстрировал высокую эффективность в терапии опухолей с низкой экспрессией Her2 (Her2-low мРМЖ), превзойдя по всем оцениваемым показателям стандартные опции химиотерапии у предлеченных пациентов. В данной публикации представлены результаты основных клинических исследований трастузумаба дерукстекана, дополнительно рассмотрена эффективность при метастатическом поражении ЦНС, освещены вопросы безопасности применения препарата.

Ключевые слова: трастузумаб дерукстекан, конъюгат, рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, Her2-позитивный рак молочной железы, Her2-Low рак молочной железы, метастатическое поражение ЦНС, лекарственный пульмонит

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В. Трастузумаб дерукстекан – новая эпоха терапии метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2023;17(11):26–32. <https://doi.org/10.21518/ms2023-192>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Trastuzumab deruxtecan heralds new era in the treatment of metastatic breast cancer

Elena V. Lubennikova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Elena V. Artamonova^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>, artamonovae@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Trastuzumab deruxtecan is a new generation Her2-directed antibody-cytostatic conjugate. The unique structure of the molecule, innovative pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the drug allows its effect to be extended not only to the target cells, but also to nearby tumour cells, causing their death. This phenomenon has become known as the abscopal effect, due to which the drug demonstrates effectiveness regardless of the degree of Her2 expression. In clinical trials,

trastuzumab deruxtecan therapy significantly outperformed the standard treatment options in patients with Her2-positive breast cancer. Thus, the median time to progression was 17.8 months in patients who were exposed to multiple lines of therapy, including trastuzumab-emtansine, vs 6.9 months in the control group treated with the combination of capecitabine and anti-Her2 agents (RR 0.36, 95% CI 0.28–0.45), which has resulted in a significant prolongation of patients' lives. The median overall survival reached 39.2 months, while it remained at the level of 26.5 months in the control group (RR 0.6575; 95% CI 0.5023–0.8605; $p = 0.0021$). In a direct comparison of treatment, trastuzumab deruxtecan was superior to trastuzumab emtansine, significantly increasing the median progression-free survival by 4 times: 28.8 vs. 6.8 months (RR 0.33, 95% CI 0.26–0.43). It also had advantages in terms of objective response rates, quality of life measures, and overall survival. Trastuzumab deruxtecan demonstrated high efficacy in the treatment of HER2-low tumours (Her2-low mBC), surpassing the standard chemotherapy options in all evaluated parameters in pre-treated patients. This article presents the results of the main clinical trials of trastuzumab deruxtecan, additionally discusses its efficacy in CNS metastatic lesions, highlights the safety issues of the drug.

Keywords: trastuzumab deruxtecan, conjugate, breast cancer, metastatic breast cancer, Her2-positive breast cancer, Her2-low breast cancer, CNS metastatic disease, drug-induced pneumonitis

For citation: Lubennikova E.V., Artamonova E.V. Trastuzumab deruxtecan heralds new era in the treatment of metastatic breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-192>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Современные алгоритмы лечения метастатического рака молочной железы (МРМЖ) базируются на определении молекулярно-биологического подтипа опухоли. Выделяют 3 основных варианта: Her2-позитивный, люминальный Her2-негативный и трижды негативный подтип. Наилучшие результаты лечения достигнуты в группе Her2-позитивных опухолей, внедрение таргетной анти-Her2-терапии изменило биологически-агрессивное течение болезни, значимо улучшив показатели выживаемости [1–3].

Имеющаяся классификация суррогатных подтипов РМЖ предполагает полярное деление на Her2-положительный и Her2-отрицательный варианты. Примерно 20% случаев РМЖ относятся к Her2-положительным, это опухоли с гиперэкспрессией рецептора Her2 на 3+ при окраске иммуногистохимическим методом (ИГХ) или с окраской на 2+ и выявленной амплификацией при гибридизации *in situ*. Именно гиперэкспрессия Her2 определяет чувствительность таргетной терапии и является определяющим диагностическим тестом к ее назначению.

Her2-негативные опухоли же представляют собой разнородную группу. От полного отсутствия экспрессии рецептора (окраска 0 при ИГХ) до достаточно выраженной экспрессии – 2+ при ИГХ в отсутствие амплификации Her2. По данным исследований, до 60% опухолей, классифицируемых как Her2-отрицательные, экспрессируют рецепторы Her2 в различной степени, они относятся к Her2-Low подтипу. Лишь 9–14% опухолей имеют нулевой уровень экспрессии Her2 [4, 5]. Классические варианты таргетной анти-Her2-терапии не эффективны для лечения Her2-Low опухолей, однако результаты клинических исследований трастузумаба дерукстекана продемонстрировали высокую эффективность конъюгата и в этой когорте больных.

ТРАСТУЗУМАБ ДЕРУКСТЕКАН, ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТА

Трастузумаб дерукстека (T-Dxd, Энхерту) – конъюгат «антитело-цитостатик» третьего поколения. Используемое в препарате антитело – трастузумаб, который распознает и связывается с экстрацеллюлярным доменом рецептора Her-2 на опухолевой клетке. В составе конъюгата трастузумаб реализует не только свое основное действие – ингибирование димеризации рецептора и нарушение стимуляции нижележащего ERBB-зависимого сигнального пути, но и запускает механизм погружения комплекса конъюгата внутрь клетки через эндоцитоз. Под действием протеолиза эндосома, содержащая комплекс конъюгата, расщепляется, и действие препарата-нагрузки реализуется непосредственно внутри опухолевой клетки. В качестве цитостатического агента в T-Dxd использован ингибитор топоизомеразы I типа (ТОР01), производное экзотекана, аналога комтотекана, механизм действия которого направлен на нарушение репарации одно- и двухцепочечных разрывов ДНК. Благодаря современным технологиям биоинжиниринга полезная нагрузка в T-Dxd увеличена до 8 молекул цитостатика на одно антитело, для сравнения, в конъюгате предыдущего поколения – трастузумабе эмтанзине – данное соотношение 4 : 1 [6].

Важную роль в реализации эффекта препарата играет линкер, обеспечивающий надежную связь антитела с цитостатиком. Различают 2 основных варианта, расщепляемый и нерасщепляемый. В отличие от своего предшественника трастузумаба эмтанзина (T-DM1, Кадсила), новый препарат обладает уникальным расщепляемым тетрапептидным линкером, который не допускает освобождения цитостатика вне клетки-мишени, а, разрушаясь под действием внутриклеточных протеаз, обеспечивает быстрое высвобождение цитостатического агента и реализацию его эффектов на внутриклеточных мишенях [7].

Компоненты нового конъюгата позволяют распространить его действие не только на клетки-мишени, но и на близлежащие опухолевые клетки. Данный феномен приобрел название «эффект свидетеля». Молекулы цитостатика, освобожденные внутри клетки-мишени, способны проникнуть через мембрану в межклеточное пространство и далее поразить соседние клетки, включая те, на поверхности которых нет рецептора Her2 для фиксации трастузумаба дерукстекана. Таким образом фактор гетерогенности опухоли перестает иметь значение [7, 8]. Именно «эффектом свидетеля» обосновывают беспрецедентную эффективность трастузумаба дерукстекана при метастатическом раке молочной железы, вне зависимости от молекулярно-биологического подтипа.

В исследование II фазы DAISY trial включались пациенты с метастатическим и местно-распространенным РМЖ вне зависимости от Her2-статуса [9, 10]. Ожидается, лучший ответ на терапию трастузумабом дерукстеканом имели пациенты с Her2-положительными опухолями. Тем не менее препарат оказался эффективным и при опухолях с низкой экспрессией Her2, и в случаях полного отсутствия экспрессии рецептора. Дополнительный анализ продемонстрировал корреляцию эффективности с расстоянием между клетками-носителями рецептора Her2. Эффективность лечения снижалась при увеличении данного расстояния.

ТРАСТУЗУМАБ ДЕРУКСТЕКАН ПРИ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ МРМЖ

Препарат был ускоренно одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в декабре 2019 г. «для терапии Her2-позитивного рака молочной железы» на основании ошеломляющих результатов исследования II фазы DESTINY-Breast 01 [7]. Исследование предполагало 2 этапа, первый – подбор оптимальной дозы, второй – оценка эффективности и безопасности лечения у больных метастатическим Her2-положительным РМЖ, ранее получавших терапию трастузумабом эмтанзином. Несмотря на значимую предлеченность, медиана предшествующих линий терапии составила 6, медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) достигла 19,4 мес. (95% ДИ, 12,7 to not reached) [11, 12] с частотой объективных ответов в 61,4% и клинической эффективностью у 97,3% больных. Медиана общей выживаемости (мОВ) превысила 2 года.

Высокая эффективность трастузумаба дерукстекана при Her2-положительном мРМЖ подтверждена для различных когорт больных в клинических исследованиях III фазы.

ИССЛЕДОВАНИЕ DESTINY-BREAST 02

Результаты исследования DESTINY-Breast 01 нашли подтверждение в рандомизированном исследовании III фазы – DESTINY-Breast 02, куда так же включались пациенты, ранее получившие терапию T-DM1.

608 пациентов были рандомизированы 2 : 1 в исследовательскую группу терапии трастузумабом дерукстеканом в дозе 5,4 мг/кг и группу терапии по выбору врача: трастузумаб + капецитабин или лапатиниб + капецитабин [13, 14].

Даже в поздних линиях лечения медиана ВБП превзошла ожидания и составила 17,8 мес. в группе терапии трастузумабом дерукстеканом против 6,9 мес. в контрольной группе, снизив риск прогрессирования болезни на 64% (ОР 0,36, 95% ДИ 0,28–0,45). Объективный ответ так же значимо чаще фиксировался в исследовательской группе, отмечен у 69,7% больных против 29,2% на стандартных режимах лечения.

Успех терапии транслировался и в значительное продление жизни пациентов. Медиана ОВ больных когорты трастузумаба дерукстекана достигла 39,2 мес., тогда как в контрольной группе осталась на значении 26,5 мес. (ОР 0,6575; 95% ДИ 0,5023–0,8605; $p = 0,0021$).

ИССЛЕДОВАНИЕ DESTINY-BREAST 03

Трастузумаб эмтанзин долгое время оставался стандартом II линии терапии. Эффективность и безопасность 2 конъюгатов напрямую сравнили в исследовании III фазы DESTINY-Breast 03 [15]. 524 пациента, ранее получивших терапию трастузумабом +/- пертузумабом в комбинации с таксанами, рандомизировались на терапию трастузумабом дерукстеканом или трастузумабом эмтанзином в стандартных режимах. В среднем до включения в исследование пациенты успели получить 2 линии терапии по поводу метастатической болезни, допускалось включение больных, имевших прогрессию через 6 и более месяцев от окончания адъювантной / неоадъювантной терапии, однако таких пациентов оказалось менее 1%. Комбинации с пертузумабом ранее получали 60% больных.

Отмечено значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования более чем в 4 раза: 28,8 мес. в группе терапии трастузумабом дерукстеканом против 6,8 мес. в контрольной группе (ОР 0,33, 95% ДИ 0,26–0,43). Объективный ответ на терапию так же значимо чаще фиксировался у пациентов, получавших трастузумаб дерукстеканом: 79% против 35% в контрольной группе. В 21% на фоне терапии новым препаратом зафиксирована и подтверждена централизованно полная регрессия метастатических очагов.

На медиане наблюдения в 28,4 мес. (интервал 0,0–46,9 мес.) медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп, однако зафиксировано значимое снижение риска смерти в исследовательской группе на 36% (ОР 0,64, 95% ДИ 0,47–0,87). Так, 2-летняя выживаемость в группе T-DXd составила 77,4% (95% ДИ 71,7–82,1), а в группе T-DM1 – 69,9% (63,7–75,2).

Переносимость терапии была сопоставима в 2 группах, нежелательные явления 3-й и более степеней фиксировались у 56% пациентов когорты трастузумаба дерукстекана и у 52% контрольной группы. Различия отмечены по частоте возникновения лекарственного пневмонита,

который гораздо чаще развивался на терапии T-DXd, отмечался в 15% против 3% в группе T-DM1, однако ни в одной из групп не превысил 3-й степени.

Анализ показателей качества жизни продемонстрировал преимущество терапии трастузумабом дерукстеканом. На основании опросника EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire) лечение исследуемым препаратом значимо превосходило и позволяло отсрочить ухудшение основных оцениваемых показателей по сравнению с терапией трастузумабом эмтанзином [16].

На основании результатов исследований III фазы рекомендации NCCN назвали терапию трастузумабом дерукстеканом приоритетной опцией второй линии терапии метастатического Her2-положительного РМЖ.

В настоящее время изучается эффективность терапии трастузумабом дерукстеканом в первой линии терапии Her2-положительного мРМЖ, а также комбинации с химиопрепаратами, таргетными препаратами и иммунотерапией.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАСТУЗУМАБА ДЕРУКСТЕКАНА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ЦНС

Гиперэкспрессия Her2 является прогностическим фактором метастатического поражения центральной нервной системы (ЦНС), которая диагностируется у 50% больных на различных этапах болезни [17]. Поражение головного мозга (ГМ) сопряжено со снижением показателей выживаемости, качества жизни и эффективности терапии. Ведущую роль в лечении метастатического поражения ЦНС отводят локальным методам: хирургическому и радиологическому [18, 19]. Ограниченную эффективность системной терапии связывают с гематоэнцефалическим барьером и низкими концентрациями препаратов в тканях головного мозга.

Несмотря на высокую частоту поражения ЦНС при Her2-положительном РМЖ, мы располагаем ограниченными данными об эффективности лекарственной терапии для данной когорты больных. Такие пациенты обычно не допускаются в клинические исследования или должны иметь стабильную клиническую картину после проведенного локального лечения.

В исследование DESTINY-Breast 01 было рандомизировано 24 пациентки с поражением головного мозга, 5 из них (20,8%) не подвергались локальному лечению, остальные в анамнезе имели хирургическое и/или радиологическое воздействие на интракраниальные очаги [20]. Результаты лечения трастузумабом дерукстеканом в данной группе не отличались от таковых у больных без поражения ЦНС, мВБП составила 18,1 мес. (в общей популяции исследования – 16,4 мес.). У пациентов с измеряемыми очагами в ГМ частота объективных ответов на терапию составила 47,1%.

Исследование DESTINY-Breast 03 также предполагало включение пациентов со стабильными очагами в ГМ, всего было включено 82 таких больных [21]. Терапия трастузумабом дерукстеканом снижала риск прогрессирования или смерти в когорте больных на 75% по сравнению

с терапией T-DM1. Частота объективных ответов среди пациентов с метастазами в ГМ составила 67,4 и 20,5% в группах лечения T-DXd и T-DM1, соответственно медиана продолжительности ответа – 12,9 и 7,2 мес. Объективный ответ по интракраниальным очагам зафиксирован у 63,8% в группе терапии T-DXd и у 33,3% больных в контрольной группе. Полная регрессия очагов в ГМ отмечена у 27,8% пациентов, получавших T-DXd, против 2,8% среди пациентов, получавших T-DM1.

Важно отметить, что оба исследования включали пациентов со стабильными очагами в ГМ. В 2022 г. были опубликованы первые результаты исследования II фазы DEBBRAH [22], целью которого является изучить эффективность терапии трастузумабом дерукстеканом у больных с метастатическим поражением ЦНС при Her2-положительном и Her2-Low РМЖ. Оценены результаты лечения у 21 больной с Her2-положительным метастатическим РМЖ. У 8 больных со стабильными очагами в ГМ после проведенного локального лечения 16-недельная ВБП составила 87,5% (95% ДИ 47,3–99,7; $p < 0,001$). Для пациенток с бессимптомными очагами без локальной терапии в анамнезе ($n = 4$) и для больных, ранее получивших локальное лечение с зафиксированным прогрессированием по очагам в ГМ ($n = 9$), конечной точкой была частота объективного ответа по интракраниальным проявлениям болезни, показатели составили 50,5 и 44,4% соответственно. Что свидетельствует о высокой эффективности терапии трастузумабом дерукстеканом у больных Her2-положительным мРМЖ с метастатическим поражением ЦНС.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАСТУЗУМАБА ДЕРУКСТЕКАНА ПРИ HER2-LOW ОПУХОЛЯХ

Упомянутые ранее исследования ранних фаз продемонстрировали эффективность терапии и при низкой экспрессии Her2, и даже в отсутствие экспрессии рецептора. Вероятно, именно «эффект свидетеля» обеспечивает ответ в данных когортах больных. Иницирован ряд исследований эффективности трастузумаба дерукстекана при опухолях с низкой экспрессией Her2 [23, 24].

В настоящее время мы уже располагаем результатами исследования III фазы DESTINY-Breast 04. Целью исследования III фазы было оценить эффективность и безопасность применения трастузумаба дерукстекана у больных мРМЖ с низкой экспрессией Her2, ранее получавших эндокринотерапию и химиотерапию. Пациенты рандомизировались в пропорции 2 : 1 на терапию T-DXd или монокимиотерапию по выбору врача: капецитабином, эрибулином, гемцитабином, паклитакселом и наб-паклитакселом [25]. Допускалось включение в исследование пациентов с любым уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. Однако в качестве первичной конечной точки была определена выживаемость без прогрессирования в группе пациентов с гормон-рецептор положительными (ГР+) опухолями. Оценка выживаемости без прогрессирования в общей популяции исследования оценивалась как ключевая вторичная конечная точка.

Общая выживаемость в когорте GR+ и общей популяции так же были отнесены к вторичной ключевой цели.

Важно уточнить, что в исследование DESTINY-Breast 04 включались только пациенты с низкой экспрессией Her2, определяемой при ИГХ на 1+ или 2+ в отсутствие амплификации при ISH-исследовании. Не допускалось включение больных с ультранизкой экспрессией, определяемой при ИГХ как 0, т.е. экспрессии рецептора на менее 10% опухолевых клеток.

В исследование рандомизировано 557 больных. Абсолютное большинство пациентов имели люминальный вариант опухоли – 88,7%, трижды негативный суррогатный подтип определялся лишь у 11,3% популяции исследования. Пациенты успели получить до 9 линий химиотерапии, медиана составила 3,70% больных с GR+ опухолями, которые ранее получали комбинированную с ингибиторами CDK4/6 терапию. Данный фактор учитывался как стратификационный.

В исследовании получены позитивные результаты. Медиана ВБП в когорте больных с GR+ опухолями, получавших трастузумаб дерукстеканом, составила 10,1 мес. против 5,4 мес. в группе больных, получавших химиотерапию по выбору врача (ОР 0,51, 95% ДИ 0,40–0,64), медиана ОВ в этой же когорте составила 23,9 против 17,5 мес. соответственно, достигнув статистически значимых различий (ОР 0,64, 95% ДИ 0,48–0,86). В группе больных с трижды негативным мРМЖ различия в показателях выживаемости так же достигли достоверности. Так, мВБП составила 8,5 мес. в группе T-Dxd против 2,9 мес. в контрольной группе (ОР 0,46; 95% ДИ 0,24–0,89). Медианы ОВ составили 18,2 мес. против 8,3 мес. соответственно (ОР 0,48; 95% ДИ 0,24–0,95). Несмотря на значимую предпочтительность рандомизированных пациентов, объективный ответ на фоне терапии трастузумабом дерукстеканом зафиксирован в 52,3%, тогда как стандартная химиотерапия позволила достичь объективного ответа лишь у 16,3% больных.

На основании результатов исследования DESTINY-Breast 04 в августе 2022 г. FDA одобрило терапию трастузумабом дерукстеканом для больных с метастатическим Her2-low РМЖ.

Продолжаются клинические исследования эффективности трастузумаба дерукстекана при опухолях с низкой экспрессией Her2 в различных линиях терапии и в различных комбинациях с химио- и эндокринотерапией. Иницированы исследования при опухолях с ультранизкой экспрессией Her2 (слабое неполное окрашивание >0 <10% опухолевых клеток).

БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ТРАСТУЗУМАБОМ ДЕРУКСТЕКАНОМ

Профиль безопасности нового препарата оказался в целом благоприятным и управляемым. Чаще всего отмечалась гематологическая и гастроинтестинальная токсичность. Частота и выраженность нежелательных явлений была схожа в различных клинических исследованиях трастузумаба дерукстекана при мРМЖ [7, 15, 25].

Тошнота отмечалась у 72–77% больных, но редко достигала 3-й и более степени – 4,5–7%. Рвота развивалась у 34–52% пациентов, из них 3-й и более степени – 1,1–2%. Число нейтропений достигло 31–42,8%, до 16% отмечалась нейтропения 3-й и более степеней, части пациентам проводилась терапия Г-КСФ. Число анемий и тромбоцитопений было примерно равное и варьировало от 31 до 37%, частота анемии 3-й и более степени доходила до 13%, тромбоцитопений 3-й и более степени – до 8%. Снижение фракции выброса отмечалось крайне редко, частота в исследованиях не превысила 3%.

Нежелательным явлением (НЯ) для трастузумаба дерукстекана стало развитие лекарственно-индуцированного пульмонита. Обобщенный анализ 9 исследований I и II фаз продемонстрировал достаточно высокую частоту развития пульмонита на монотерапии трастузумабом дерукстеканом – 15,4% [26]. В абсолютном большинстве случаев нежелательное явление было 1–2-й степеней – в 77,4%, однако в ряде наблюдений привело к летальным исходам – 2,2%. Факторами риска развития пульмонита определены: возраст моложе 65 лет, доза T-Dxd выше 6,4 мг/кг, время постановки диагноза более 4 лет и исходный уровень сатурации кислорода менее 95%, НЯ так же значимо чаще отмечались среди пациентов из Японии.

В исследовании II фазы DESTINY-Breast 01 частота развития пульмонита составила 15,8% (29 пациентов из 184), у 5 больных (2,7%) НЯ привело к летальному исходу [7]. В исследованиях III фазы частота развития и степень пульмонита были уже ниже. Так, в исследовании DESTINY-Breast 04 данное НЯ зафиксировано у 12,1% пациенток, привело к летальному исходу 3 больных (0,8%) [25]. В исследовании DESTINY-Breast 03 пульмонит отмечен в 10,5%, ни один из эпизодов не привел к смерти пациента [15]. Снижение частоты развития пульмонитов в более поздних исследованиях можно объяснить несколькими факторами: расширением диагностических мероприятий, разработкой рекомендаций по лечению пульмонита и показаний к отсрочке и завершению терапии T-Dxd [27–29], менее предпочтительной популяцией пациентов, рандомизированных в исследования III фазы.

Лекарственный пульмонит преимущественно развивается в течение первого года терапии, медиана в исследованиях при мРМЖ составила 5,6 мес. (интервал 1,1–20,8 мес.) [28, 30]. Патогенез поражения легких до сих пор не раскрыт и продолжает изучаться [31].

В 2022 г. ESMO опубликовало рекомендации по профилактике и коррекции НЯ терапии трастузумабом дерукстеканом, где подробно описан алгоритм действия при развитии пульмонита [32]. Что также позволило снизить частоту развития и летальных осложнений данного НЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трастузумаб дерукстеканом – конъюгат нового поколения с уникальным механизмом действия. Проявлял высокую эффективность при различных солидных опухолях и в настоящее время, помимо лечения

мРМЖ, одобрен для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим Her2-положительным раком желудка или аденокарциномой желудочно-пищеводного перехода, ранее получавших терапию трастузумабом; для лечения пациентов с Her2-mut нерезектабельным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого; рядом рекомендаций допускается использование при Her2-экспрессирующем метастатическом колоректальном раке.

Терапия трастузумабом дерукстеканом значимо превосходила стандартные опции терапии для предлеченных пациентов с Her2-положительным мРМЖ, в разы увеличив медианы выживаемости (ВБП и ОВ), сохранив высокое качество жизни. При опухолях с Her2-Low экспрессией данная терапия превосходила в эффективности стандартные

режимы химиотерапии, также продемонстрировав преимущества в показателях выживаемости во второй и последующих линиях терапии. Профиль безопасности на сегодняшний день хорошо изучен и благодаря разработанным рекомендациям поддается коррекции.

Трастузумаб дерукстекал меняет практику лечения метастатического рака молочной железы. Благодаря уникальной структуре молекулы, инновационным фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам препарат демонстрирует эффективность вне зависимости от степени экспрессии Her2, меняя современные представления о суррогатных подтипах РМЖ.



Поступила / Received 02.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2023

Принята в печать / Accepted 29.05.2023

Список литературы / References

- Baselga J., Cortés J., Kim S.B., Im S.A., Hegg R., Im Y.H. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109–119. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216>.
- Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724–734. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>.
- Nicolò E., Zagami P., Curigliano G. Antibody–drug conjugates in breast cancer: the chemotherapy of the future? *Curr Opin Oncol.* 2020;32(5):494–502. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000656>.
- Schettini F., Chic N., Brasó-Maristany F., Paré L., Pascual T., Conte B. et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPI Breast Cancer.* 2021;7(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>.
- Tarantino P., Hamilton E., Tolane S.M., Cortes J., Morganti S., Ferraro E. et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1951–1962. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>.
- Nakada T., Sugihara K., Jikoh T., Abe Y., Agatsuma T. The latest research and development into the antibody–drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxatecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. *Chem Pharm Bull.* 2019;67(3):173–185. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00744>.
- Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.-B., Tamura K. et al. Trastuzumab Deruxatecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610–621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
- Ogitani Y., Hagihara K., Oitate M., Naito H., Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody–drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107(7):1039–1046. <https://doi.org/10.1111/cas.12966>.
- Mosele M.F., Lusque A., Dieras V., Deluche E., Ducoulombier A., Pistilli B. et al. LBA1 Unraveling the mechanism of action and resistance to trastuzumab deruxatecan (T-DXd): biomarker analyses from patients from DAISY trial. *Ann Oncol.* 2022;33:S123. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.277>.
- Diéras V., Deluche E., Lusque A., Pistilli B., Bachelot T., Pierga J.Y. et al. Abstract PD8-02: Trastuzumab deruxatecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: a phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *Cancer Research.* 2022;82(4 Suppl):PD8–02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD8-02>.
- Manich C.S., Modi S., Krop I., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K. et al. 279P trastuzumab deruxatecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol.* 2021;32:S485–S486. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.562>.
- Saura Manich C., Modi S., Krop I., Park Y.H., Kim S., Tamura K. et al. Trastuzumab deruxatecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol.* 2021;32(5 Suppl.):S485–S486. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.562>.
- André F., Hee Park Y., Kim S.B., Takano T., Im S.A., Borges G. et al. Trastuzumab deruxatecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10390):1773–1785. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00725-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00725-0).
- André F., Shahidi J., Lee C., Wang K., Krop I.E. Trastuzumab deruxatecan (DS-8201a) vs investigator's choice of treatment in subjects with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who previously received T-DM1: A randomized, phase 3 study. *Cancer Research.* 2019;79(4):OT2-07-02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-OT2-07-02>.
- Hurvitz S.A., Hegg R., Chung W.-P., Im S.-A., Jacot W., Ganju V. et al. Trastuzumab deruxatecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10371):105–117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5).
- Curigliano G., Dunton K., Rosenlund M., Janek M., Cathcart J., Liu Y. et al. Patient-reported outcomes and hospitalization data in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab deruxatecan or trastuzumab emtansine in the phase 3 DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol.* 2023;(23):00677–4. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.516>.
- García-Alvarez A., Papakonstantinou A., Oliveira M. Brain metastases in HER2-positive breast cancer: current and novel treatment strategies. *Cancers.* 2021;13(12):2927. <https://doi.org/10.3390/cancers13122927>.
- Watake C., Shiino S., Shimoi T., Noguchi E., Kaneda T., Yamamoto Y. et al. Breast cancer brain metastasis – overview of disease state, treatment options and future perspectives. *Cancers.* 2021;13(5):1078. <https://doi.org/10.3390/cancers13051078>.
- Bailleux C., Eberst L., Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *Br J Cancer.* 2021;124(1):142–155. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01175-y>.
- Jerusalem G., Park Y.H., Yamashita T., Hurvitz S.A., Modi S., André F. et al. Trastuzumab Deruxatecan in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases: a DESTINY-Breast01 subgroup analysis. *Cancer discovery.* 2022;12(12):2754–2762. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0837>.
- Jacobson A. Trastuzumab Deruxatecan Improves Progression-Free Survival and Intracranial Response in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Brain Metastases. *Oncologist.* 2022;27(Suppl 1):S3–S4. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac009>.
- Pérez-García J.M., Vaz Batista M., Cortez P., Ruiz-Borrego M., Cejalvo J.M., de la Haba-Rodríguez et al. Trastuzumab deruxatecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: the DEBBRAH trial. *Neuro Oncol.* 2023;25(1):157–166. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac144>.
- Tarantino P., Hamilton E., Tolane S.M., Cortes J., Morganti S., Ferraro E. et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1951–1962. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>.
- Ogitani Y., Aida T., Hagihara K., Yamaguchi J., Ishii C., Harada N. et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1Preclinical Efficacy of DS-8201a, a Novel HER2-Targeting ADC. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097–5108. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2822>.
- Modi S., Jacot W., Yamashita T., Sohn J., Vidal M., Tokunaga E. et al. Trastuzumab deruxatecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.

26. Powell C.A., Modi S., Iwata H., Takahashi S., Smit E.F., Siena S. et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open*. 2022;7(4):100554. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100554>.
27. Tarantino P., Modi S., Tolane S.M., Cortés J., Hamilton E.P., Kim S.B. et al. Interstitial lung disease induced by anti-ERBB2 antibody-drug conjugates: a review. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1873–1881. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3595>.
28. Powell C.A., Modi S., Iwata H., Takahashi S., Smit E.F., Siena S. et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease (ILD) in 8 single-arm trastuzumab deruxtecan (T-DXd) studies. *ESMO Open*. 2022;7(4):100554. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100554>.
29. Conte P., Ascierto P.A., Patelli G., Danesi R., Vanzulli A., Sandomenico F. et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO open*. 2022;7(2):100404. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100404>.
30. Powell C.A., Modi S., Iwata H., Takahashi S., Nie K., Qin A. et al. Analysis of study drug-related interstitial lung disease (ILD) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC) treated with trastuzumab deruxtecan (T-DXd). *Ann Oncol*. 2021;32:S61–S62. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.106>.
31. Kumagai K., Aida T., Tsuchiya Y., Kishino Y., Kai K., Mori K. Interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan, a human epidermal growth factor receptor 2-targeting Ab–drug conjugate, in monkeys. *Cancer Sci*. 2020;111(12):4636–4645. <https://doi.org/10.1111/cas.14686>.
32. Rugo H.S., Bianchini G., Cortes J., Henning J.W., Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(4):100553. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100553>.

Информация об авторах:

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; lubennikova@yandex.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; заведующий кафедрой онкологии и торакальной хирургии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; заведующий отделением лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; artamonovae@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Lubennikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Medicinal Methods of Treatment №1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lubennikova@yandex.ru

Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; Head of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Head of the Department of Medicinal Methods of Treatment №1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; artamonovae@mail.ru