

К. Джавери, Ф.Дж. Эстева,
Институт рака Нью-Йоркского университета, США

Пертузумаб – гуманизированное моноклональное антитело, первый представитель класса ингибиторов димеризации рецепторов HER2, нарушающих способность HER2 связываться с другими рецепторами семейства HER.

Пертузумаб обладает уникальным механизмом действия, дополняющим эффект трастузумаба, и комбинация этих препаратов обеспечивает более полную блокаду сигнального пути HER. При назначении в комбинации с доцетакселом и трастузумабом в первой линии терапии метастатического HER2-положительного рака грудной железы (РГЖ) пертузумаб улучшает общую выживаемость, на основании чего препарат был одобрен FDA и в настоящее время применяется в качестве стандартной терапии по этому показанию. Пертузумаб также стал первым онкологическим препаратом, получившим ускоренное одобрение FDA для применения в неoadъювантной терапии. По результатам рандомизированных исследований было установлено, что добавление пертузумаба к терапии, основанной на трастузумабе, повышает частоту полного патологического ответа при HER2-положительном РГЖ ранних стадий. В настоящее время продолжается рандомизированное клиническое исследование III фазы, в котором оцениваются эффективность и безопасность пертузумаба в адъювантной терапии (первичная конечная точка – общая выживаемость). В настоящем обзоре представлены доклинические данные, фармакокинетические особенности и результаты клинического применения пертузумаба в лечении HER2-положительного РГЖ.

Примерно в 20% случаев РГЖ в опухоли обнаруживаются амплификация гена или гиперэкспрессия рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), принадлежащего к семейству рецепторов ErbB, к которому также относятся рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, или erbB1), erbB3/HER3 и erbB4/HER4. Первоначально гиперэкспрессия HER2 ассоциировалась с повышенным риском рецидива и неблагоприятным прогнозом. Это обусловлено тем, что активация HER2-рецепторов приводит к образованию гомо- или гетеродимеров (например, HER2/HER3), которые активируют ряд молекулярных путей (в частности, сигнальные пути фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K и митоген-активированной протеинкиназы – MAPK), в итоге повышая пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток. Создание трастузумаба – препарата моноклональных антител – произвело революцию в терапии этой подгруппы пациентов и значительно улучшило их выживаемость в случаях, когда трастузумаб назначался в качестве адъювантной терапии или для лечения метастатического РГЖ. К сожалению, большинство пациентов с метастатическим РГЖ требует разработки новых эффективных методов лечения, направленных против HER2. Пертузумаб – гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело, которое дополняет действие трастузумаба, отличаясь от последнего тем, что связывается с внеклеточным доменом II HER2-рецептора и предотвращает его димеризацию с другими erbB/HER-рецепторами. Пертузумаб является первым представителем нового класса препаратов – ингибиторов димеризации рецепторов HER2. Как и трастузумаб, пертузумаб активирует антителозависимую клеточную цитотоксичность, что приводит к гибели опухолевых клеток.

Доклинические данные

Гетеродимер HER2/HER3 является самым активным комплексом семейства белков HER, при этом он может быть источником мощных проонкогенных сигналов и резистентности к терапии, основанной на трастузумабе. Пертузумаб вызывает лигандзависимое ингибирование рецепторов HER2 как в экспрессирующих, так и в не экспрессирующих HER2 опухолях, а также эффективно блокирует образование гетеродимеров HER2/HER3. В клеточных линиях BT474 с гиперэкспрессией HER2 комбинация трастузумаба и пертузумаба проявляла синергическое действие, а именно уменьшала образование гетеродимеров HER2/EGFR и HER2/HER3, подавляла передачу сигналов по путям PI3K и MAPK, вызвала выраженный апоптоз *in vitro*. Эти результаты были воспроизведены на ксенотрансплантатных моделях HER2. Примечательно, что опухоли, ранее прогрессировавшие после монотерапии трастузумабом, уменьшались в размерах под воздействием комбинированного лечения пертузумабом и трастузумабом.

Фармакокинетика

В опытах на животных были получены указания на то, что целевая минимальная концентрация препарата

20 мкг/мл, являющаяся оптимальной для противоопухолевой активности, достигается при дозировке пертузумаба 5-15 мкг/кг каждые 3 нед. Два исследования I фазы подтвердили целесообразность назначения 1 раз каждые 3 нед. Объем распределения препарата соответствует сывороточному объему. Средний период полужизни в плазме составляет 18,9±8,0 дней. Фармакокинетическое моделирование показало, что дозировка в зависимости от веса или площади поверхности тела не улучшает экспозицию в равновесном состоянии, на основании чего рекомендуется применять препарат в фиксированной дозе – 840 мг при первом введении, затем 420 мг каждые 3 нед внутривенно. При использовании такой схемы равновесное состояние достигается в конце 2-го цикла лечения.

Клинические исследования

В исследованиях II фазы пертузумаб, назначаемый в монотерапии, демонстрировал умеренную эффективность, однако при сочетании пертузумаба с другими анти-HER2 препаратами (двойная блокада HER2) или химиотерапией эффективность лечения значительно повышалась.

Несмотря на обнадеживающие доклинические данные относительно эффективности пертузумаба при опухолях, не экспрессирующих HER2, результаты клинических исследований (в частности, у больных раком яичников и предстательной железы) этого не подтвердили.

Для оценки ответа на лечение и резистентности к терапии пациентов с тройным негативным и HER2-положительным РГЖ пертузумаб изучался в качестве неoadъювантной терапии, при этом первичной конечной точкой была частота полного патологического ответа (ППО). На основании результатов двух исследований II фазы, NeoSphere и TRYRNAENA, в 2013 г. пертузумаб был по ускоренной программе одобрен FDA для неoadъювантной терапии РГЖ и, таким образом, стал первым противоопухолевым препаратом, одобренным для применения перед радикальным лечением метастатической солидной опухоли.

Пертузумаб был одобрен FDA для лечения метастатического РГЖ в 2012 г. на основании многообещающих результатов исследования III фазы CLEOPATRA. В этом исследовании оценивали эффективность и безопасность терапии препаратами пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел (n=406) по сравнению с терапией плацебо + трастузумаб + доцетаксел (n=402) в качестве 1-й линии терапии пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Медиана ВБП в группе терапии с пертузумабом была значительно выше, чем в группе плацебо (18,5 vs 12,4 мес соответственно; относительный риск (ОР) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,51-0,75; p<0,001). Примечательно, что 10% пациентов ранее получали трастузумаб. У этих пациентов ВБП составила 16,9 мес в группе терапии пертузумабом по сравнению с 10,4 мес в группе плацебо (ОР=0,62). Медиана общей выживаемости в группе терапии пертузумабом на момент наблюдения за пациентами 3 года не была достигнута, а в группе плацебо составила 37,6 мес (рис.). Пертузумаб также изучается в качестве адъювантной терапии в исследовании APHINITY, результаты которого ожидаются в 2016 г.

Переносимость

В целом лечение пертузумабом хорошо переносится без необходимости корректировать дозу. Наиболее частыми проявлениями токсичности 1/2 степени являются диарея, тошнота/рвота, слабость и сыпь.

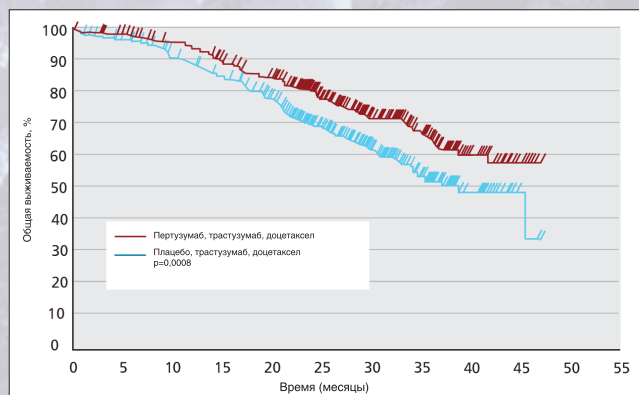


Рис. Кривые Каплана-Мейера, иллюстрирующие общую выживаемость в ИТТ-популяции исследования CLEOPATRA

Диарея обычно имеет 1/2 степень выраженности и легко корректируется. Кардиологическая безопасность пертузумаба оценивалась в объединенном анализе 598 пациентов, получавших этот препарат. Частота бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка составила 6,9; 3,4 и 6,5% при лечении пертузумабом в монотерапии, пертузумабом в комбинации с неантициклинсодержащим цитотоксическим препаратом и пертузумабом в комбинации с трастузумабом соответственно, и только в 0,3; 1,1 и 1,1% случаев соответственно развивалась симптомная сердечная недостаточность. В любом случае при принятии решения о назначении пертузумаба необходимо учитывать все факторы кардиального риска, имеющиеся у пациента.

Предиктивные биомаркеры

При разработке таргетного препарата важно идентифицировать биомаркеры ответа на лечение. В исследовании CLEOPATRA оценивался ряд кандидатных биомаркеров, включая статус PI3KCA, экспрессию mPINK HER1-3 и сывороточный уровень cHER2, однако ни один из них не позволял прогнозировать ответ на пертузумаб. Ключевым выводом данного анализа стало то, что HER2 является единственным маркером ответа на анти-HER2 терапию; наличие мутации PI3KCA ассоциируется с неблагоприятным прогнозом в отношении ВБП, однако ответ на пертузумаб у таких пациенток сохраняется. В частности, у пациенток с «диким» типом PI3KCA, получавших трастузумаб vs плацебо, медиана ВБП составляла 21,8 vs 13,8 мес (ОР 0,67), а у больных с мутациями PI3KCA – 12,5 vs 8,6 мес соответственно (ОР 0,64). Это важный момент, поскольку в будущих исследованиях можно было бы оценить эффективность комбинированной терапии препаратами, направленными против HER2 и сигнального пути PI3K.

В исследовании NeoSphere оценивали 16 различных биомаркеров, в том числе экспрессию HER2, мутации PI3KCA, p95HER2 и экспрессию рецептора инсулиноподобного фактора роста. Несмотря на то, что у ER+ подгрупп по сравнению с ER- подгруппами эти биомаркеры экспрессировались неодинаково, ни один из них не позволял прогнозировать ответ на пертузумаб. У пациенток с раком яичников, получавших пертузумаб, наличие фосфорилирования HER2 и низкой экспрессии mPINK HER3 ассоциировалось с улучшенной эффективностью лечения.

Выводы и перспективы

Двойная анти-HER2 терапия с применением пертузумаба и трастузумаба обеспечивает более полную блокаду сигнального пути HER по сравнению с применением одного препарата. Эта комбинация уже получила одобрение FDA для лечения метастатического РГЖ, а также стала первой комбинацией, одобренной по ускоренной программе для применения в неoadъювантной терапии. Роль пертузумаба в адъювантной терапии покажут результаты исследования APHINITY. Изначально существовала обеспокоенность относительно кардиотоксичности, однако при комбинированном лечении пертузумабом и трастузумабом аддитивной токсичности отмечено не было.

Несмотря на значительные достижения в лечении РГЖ, связанные с появлением пертузумаба, остается ряд нерешенных вопросов. Так, необходимо установить, какие пациенты получают наибольшую пользу от терапии пертузумабом, и идентифицировать механизмы резистентности к препарату. Кроме того, следует лучше обозначить популяцию пациентов, которым химиотерапию можно не назначать. Наконец, расширение арсенала доступных анти-HER2 препаратов требует проведения исследований, направленных на поиск оптимальных комбинаций и последовательности назначения новых молекул, что позволит улучшить клинические исходы заболевания.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Jhaveri K., Esteva F.J. Pertuzumab in the treatment of HER2+ breast cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2014 Apr; 12 (4): 591-8.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

