

Неoadьювантна терапія рака молочної залози на ранній стадії: клінічні можливості пертузумаба

Рак молочної залози (РМЖ) остається серйозною проблемою во всем мире. Это гетерогенное заболевание является второй ведущей причиной смерти от рака у женщин. Хотя первоначально HER2-позитивный (HER2+) РМЖ считался агрессивной формой заболевания, клинический его профиль фактически трансформировался после одобрения анти-HER2 препаратов. Пертузумаб – новое моноклональное антитело, которое прицельно воздействует на внеклеточный домен димеризации рецептора HER2. Это также первый препарат, получивший ускоренное одобрение Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для использования в неoadьювантном режиме при ранних стадиях HER2+ РМЖ. В обзоре рассмотрены молекулярные и клеточные факторы, участвующие в патофизиологии HER2 РМЖ, а также обобщены знаковые доклинические и клинические данные, лежащие в основе одобрения и применения пертузумаба в неoadьювантной терапии.

Известно по меньшей мере 5 подтипов РМЖ, имеющих разные геномные профили. Примерно в 20% всех случаев РМЖ определяется HER2+ статус, характеризующийся чрезмерной экспрессией HER2 – рецепторной тирозинкиназы (РТК) семейства рецепторов эпидермального фактора роста, которая имеет молекулярную массу 185 кДа, кодируется 17а хромосомой человека и обуславливает aberrантную пролиферацию и выживание раковых клеток.

Подтип HER2+ РМЖ считается одним из наиболее агрессивных, что связано с избыточной активацией HER2 и соответствующей сигнальной системы. Тем не менее с появлением методов лечения, направленного на HER2, этот подтип рака поддается как неoadьювантной, так и адьювантной терапии. Действительно, первое клиническое исследование, посвященное изучению комбинированного применения анти-HER2 препарата трастузумаба в сочетании с химиотерапией (ХТ), показало увеличение общей выживаемости (ОВ) у пациенток с метастатическим HER2+ РМЖ. Аналогичным образом, применение трастузумаба у пациенток с ранней стадией местнораспространенного HER2+ РМЖ позволило увеличить их выживаемость, произведя революцию в терапии больных с данным подтипом РМЖ как в адьювантном, так и в неoadьювантном режимах.

Несмотря на клиническую эффективность трастузумаба, у пациенток отмечается склонность к развитию резистентности к этому препарату, что обусловило необходимость дальнейшего поиска и разработки новых лекарственных средств. Пертузумаб – гуманизованное моноклональное антитело, представляет собой анти-HER2 препарат второго поколения, который связывает HER2 и предотвращает его димеризацию, приводя к инактивации онкогенных сигнальных систем.

HER2 (или ErbB2) относится к семейству рецептора эпидермального фактора роста, которое также включает EGFR (еще известный как HER1, или ErbB1), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4) (рис. 1). Избыточная экспрессия HER2 при РМЖ в основном объясняется амплификацией генов, однако нарушение регуляции экспрессии или активности многочисленных транскрипционных факторов, регулирующих синтез матричной РНК HER2, может приводить к повышению его экспрессии. Недавние исследования также указывают на важную

роль посттрансляционной активности в регуляции aberrантной экспрессии HER2, в частности способности к интернализации и деградации рецептора в опухолевых клетках при РМЖ.

Изучение эффективности применения пертузумаба в неoadьювантном режиме

Механизм действия пертузумаба

Исследование структурной функции белка и проведение кристаллографии показало, что члены семейства EGFR содержат три основных доменов: внеклеточного лигандсвязывающего домена, трансмембранного домена и внутриклеточного белкового тирозинкиназного (РТК) домена. Существенные отличия от данной структуры найдены у HER2, где отсутствует функциональный лигандсвязывающий домен, и у HER3, где сильно нарушена РТК-активность. Внеклеточный домен может быть дополнительно подразделен на четыре отдельных подтипа, причем основной функцией I и III домена является связывание бивалентных лигандов и факторов роста. В отсутствие лиганда HER3 и HER4 принимают «закрытую» и неактивную конформацию посредством взаимодействия II и IV доменов. Связывание лиганда с доменом I прерывает взаимодействие II и IV доменов, переводя конформацию в «открытую» и активную форму и позволяя II домену образовывать димер с соответствующим лигандом. Неспособность HER2 связывать лиганды и факторы роста позволяет РТК принимать «открытую» конформацию, которая инициирует взаимодействие с другими членами семейства EGFR лиганднезависимым и лиганднезависимым образом. Эта особенность в сочетании с усиленной экспрессией HER2 в эпителиальных клетках молочной железы лежит в основе развития HER2+ РМЖ и его метастатического прогрессирования, обуславливая необходимость усовершенствования анти-HER2 терапии.

Мишенью для трастузумаба является IV домен, воздействие на который приводит к ингибированию образования лиганднезависимых гомо- и гетеродимеров HER2. Однако трастузумаб не может увеличить способность HER2 к образованию высокоактивных гетеродимеров с другими лигандсвязанными членами семейства EGFR, поэтому у части пациенток ухудшается клинический

ответ. Пертузумаб целенаправленно воздействует на домен II и предотвращает его гетеродимеризацию по лиганднезависимому пути. Учитывая, что наличие лиганда практически не влияет на образование гомо- и гетеродимерных комплексов при помощи HER2, вполне логично, что комбинированное введение пертузумаба с трастузумабом значительно повысит эффективность лечения (рис. 2).

Исследование NeoSphere

NeoSphere представляет собой рандомизированное многоцентровое исследование II фазы с участием 417 пациенток. В исследование были включены пациентки с HER2+ РМЖ с операбельным местнораспространенным или воспалительным РМЖ, размер опухоли которых превышал 2 см в диаметре. Пациентки были стратифицированы по типу опухоли и уровню экспрессии рецепторов гормонов (эстрогенов и прогестерона), рандомизированы 1:1:1:1 в одну из четырех групп для получения 4 курсов (12 недель) неoadьювантной терапии: 1) доцетаксел + трастузумаб (DT); 2) доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб (DTP); 3) доцетаксел + пертузумаб (DP); 4) трастузумаб + пертузумаб (TP). По завершении неoadьювантного лечения подавляющее большинство пациенток подверглись хирургическому вмешательству, а затем получали адьювантную терапию трастузумабом в течение года и ХТ на основе антрациклинов (FEC, 5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид).

Первичной конечной точкой исследования было полное исчезновение опухоли на момент хирургического вмешательства – полный патоморфологический ответ (пПО). Частота достижения пПО была значительно выше для режима DTP по сравнению с остальными тремя неoadьювантными схемами. В исследовании учитывалось расширенное определение пПО – отсутствие инвазивного рака во всех исследованных региональных лимфатических узлах, что во всех группах лечения сопровождалось лишь незначительным снижением (на 5-10%) уровня пПО, определявшегося стандартным способом. При этом пПО в группе DTP оставался значительно выше – 39,3%, чем в группе DT – 21,5%, DP – 17,7% или TP – 11,2%. Наконец, был оценен уровень достижения пПО в зависимости от уровня экспрессии гормональных рецепторов, и при этом выяснилось, что наиболее высокий показатель пПО характерен для HR-негативных опухолей.

Результаты пятилетнего наблюдения в исследовании NeoSphere были представлены на ежегодном собрании Американского общества клинических онкологов (ASCO) в 2015 г. Действительно, увеличение частоты пПО коррелировало с улучшением безрецидивной выживаемости (БРВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). БРВ у пациенток, получавших DTP,

Продолжение на стр. 47.

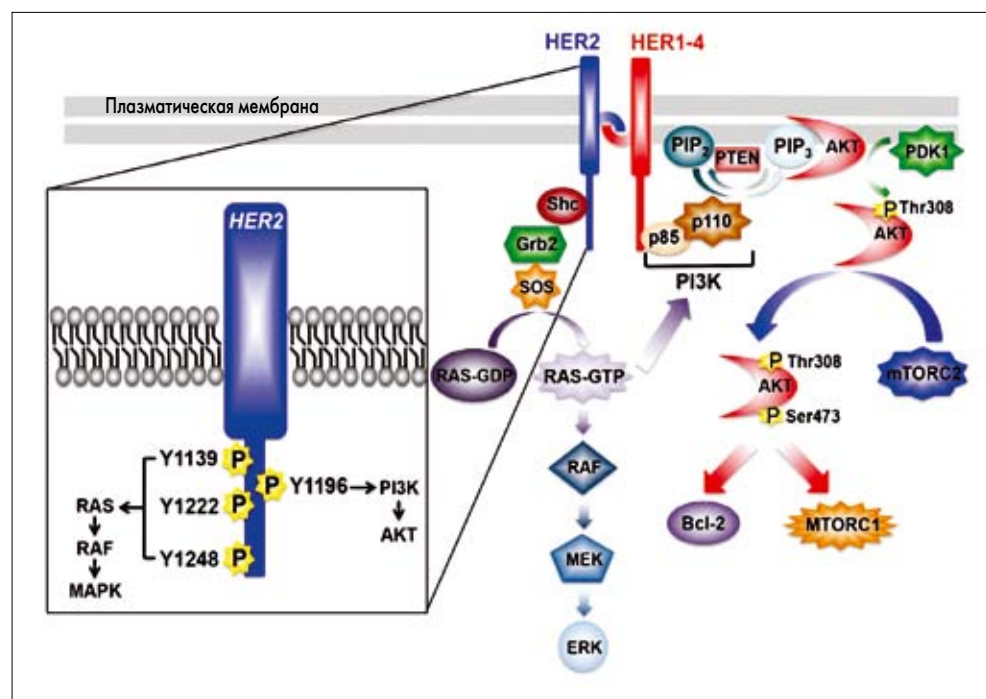


Рис. 1. Схематическое изображение сигнальной системы HER2

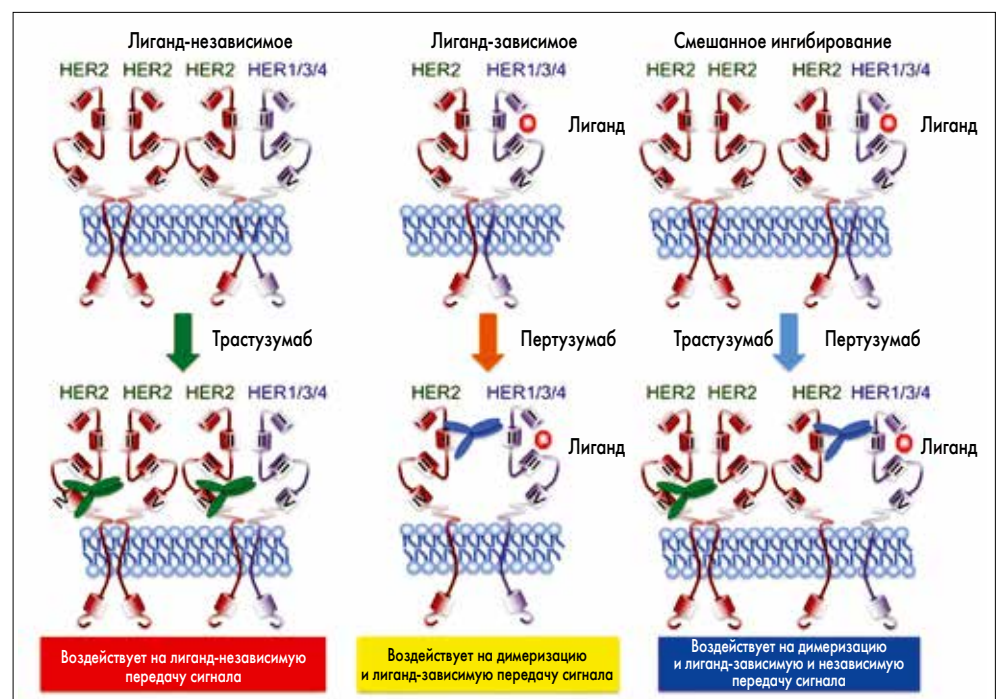


Рис. 2. Схема трастузумаб- и пертузумаб-опосредованного ингибирования активации рецептора HER2

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Местнораспространенного, воспалительного или раннего HER2-положительного рака молочной железы с высоким риском рецидива⁴

- Применение в качестве неoadъювантной терапии HER2-положительного рака грудной железы комбинации препаратов Перьета[®] + Герцептин[®] + доцетаксел в течение 4-х циклов почти в 2 раза увеличивает уровень достижения полного патоморфологического ответа (pCR) в сравнении с терапией только препаратами Герцептин[®] + доцетаксел^{1,2}
- Применение в качестве неoadъювантной терапии HER2-положительного рака грудной железы комбинации препаратов Перьета[®] + Герцептин[®] + химиотерапия в течение 6 циклов позволяет увеличить уровень pCR до 63,6% и значительно улучшить отдаленные результаты терапии³



Литература

1. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 791-800. 2. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32. 3. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomised phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24:2278-2284. 4. Инструкция для применения медицинского иммунобиологического препарата Перьета[®] (приказ МЗ Украины № 1389 от 22.12.2016).

Перьета[®]

Действующее вещество: пертузумаб. Форма выпуска: концентрат для раствора для инфузий. 1 флакон (14 мл концентрата для раствора для инфузий) содержит 420 мг (30 мг/мл) пертузумаба. Механизм действия: рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело IgG1. Пертузумаб избирательно взаимодействует с внеклеточным доменом белка (субдомен II), который отвечает за димеризацию HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа). Показания. Метастатический рак молочной железы. Препарат Перьета[®] показан для применения в комбинации с трастузумабом и доцетакселом у взрослых пациентов с HER2-положительным метастатическим или местнорецидивирующим нерезектабельным раком грудной железы, ранее не получавших предшествующую анти-HER2 терапию или химиотерапию в связи с метастатической стадией заболевания. Неoadъювантная терапия рака молочной железы. Препарат Перьета[®] показан для применения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в неoadъювантной терапии пациентов с HER2-положительным, местнораспространенным, воспалительным или ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива. Противопоказания: повышенная чувствительность к пертузумабу или любому компоненту препарата. Способ применения и дозы: тестирование на наличие опухолевой экспрессии HER2 обязательно до начала лечения препаратом Перьета[®]. Вводят только внутривенно капельно. Рекомендуемая начальная нагрузочная доза – 840 мг в виде 60-минутной инфузии. Далее через каждые 3 недели – 420 мг в виде 30-60-минутной инфузии. При применении трастузумаба в комбинации с препаратом Перьета[®] рекомендуемая начальная нагрузочная доза трастузумаба составляет 8 мг/кг массы тела с последующим введением поддерживающей дозы 6 мг/кг каждые 3 недели. При применении доцетаксела в комбинации с препаратом Перьета[®] рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м², после чего препарат следует вводить в той же дозе каждые 3 недели. Препарат следует применять последовательно. Препарат Перьета[®] и трастузумаб могут вводиться в любом порядке. Доцетаксел следует вводить после введения препаратов Перьета[®] и трастузумаб. Рекомендуется наблюдение за пациентом в течение от 30 до 60 мин. после каждой инфузии препарата Перьета[®], а также перед началом следующей инфузии трастузумаба или доцетаксела. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности лечение препаратом Перьета[®] следует прекратить. Если время между двумя последовательными инфузиями составляет менее 6 недель, следует как можно быстрее ввести препарат Перьета[®] в дозе 420 мг, не дожидаясь следующего планового введения. Если время между двумя последовательными инфузиями составляет 6 недель и более, необходимо ввести препарат в первоначальной дозе 840 мг в виде 60-минутной инфузии. После этого продолжать введение препарата в поддерживающей дозе 420 мг каждые 3 недели в виде 30-60-минутной инфузии. Коррекция дозы: снижение дозы препарата Перьета[®] не рекомендуется. Препарат Перьета[®] следует отменить в том случае, если отменено лечение трастузумабом. При отмене доцетаксела лечение препаратами Перьета[®] и трастузумаб можно продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Правила приготовления и хранения раствора: препарат Перьета[®] предназначен только для однократного применения. Препарат следует вводить только в виде внутривенной инфузии. Флакон нельзя встряхивать. 14 мл концентрата для раствора для инфузий следует отобрать из флакона и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора натрия хлорида. Концентрация пертузумаба в 1 мл готового раствора составляет примерно 3,36 мг (840 мг/250 мл) пертузумаба для начальной дозы при применении двух флаконов препарата и примерно 1,68 мг (420 мг/250 мл) для поддерживающей дозы при применении одного флакона препарата. Хранить готовый раствор можно не более 24 часов при температуре от 2 до 8°C, если разведение проводилось в контролируемых и валидированных асептических условиях. Побочное действие: инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, фебрильная нейтропения, нейтропения, лейкопения, анемия, гиперчувствительность/анафилактическая реакция, инфузионная реакция/синдром высвобождения цитокинов, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, головная боль, головокружение, нарушение вкуса, усиленное слезотечение, дисфункция левого желудочка (включая застойную сердечную недостаточность), плевральный выпот, интерстициальное заболевание легких, диарея, рвота, стоматит, тошнота, диспепсия, сыпь, нарушения со стороны ногтей, зуд, сухость кожи, миалгия, артралгия, мукозит. Несовместимость: не наблюдалось признаков несовместимости препарата Перьета[®] с поливинилхлоридными или не поливинилхлоридными полиолефиновыми (в том числе полиэтиленовыми) инфузионными пакетами. Препарат Перьета[®] не совместим с 5% раствором глюкозы. Срок годности: 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 2 до 8°C во внешней упаковке с целью защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать. Условия отпуска: по рецепту. Важно! Если беременность наступает во время терапии препаратом Перьета[®] или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата Перьета[®] пожалуйста, немедленно сообщите о наступлении беременности Специалисту по фармаконадзору ООО «Рош Украина» по телефону +380 44 354 30 40. Дополнительная информация будет запрошена на момент окончания данной беременности и в течение первого года жизни ребенка. Данная информация даст компании возможность лучше понять профиль безопасности препарата Перьета[®] и сообщить необходимую информацию в регуляторные органы, специалистам здравоохранения и пациентам.

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Перьета[®] приведена в инструкции для применения медицинского иммунобиологического препарата (приказ МЗ Украины № 1389 от 22.12.2016). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата. Регистрационное свидетельство UA/13062/01/01 от 20.01.2014, изменения внесены указом МЗ Украины № 1389 от 22.12.2016

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

ООО «Рош Украина»: Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41. ukraine.medinfo@roche.com, www.roche.ua

Неоадьювантна терапія рака молочної залози на ранній стадії: ефективність пертузумаба

Продолжение. Начало на стр. 45.

составила 84%, DT – 81%, DP – 75% и TP – 80%. Аналогичный успех наблюдался в отношении ВБП: DTP – 86%, DT – 81%, DP – 73% и TP – 73%.

Важно отметить, что хотя впечатляющие 5-летние показатели выживаемости были достигнуты у пациенток, получавших только два анти-HER2 препарата (т.е. в группе TP), наилучшие общие результаты лечения были показаны за счет добавления ХТ. Несмотря на то что у пациенток, получавших режим TP, почти в три раза чаще отсутствовал ответ на лечение по сравнению с пациентками, получавшими режим DTP (33 против 11,9%), общие показатели БРВ и ВБП на фоне режима TP были весьма значимыми.

Исследование TRYPHAENA

В рандомизированном исследовании II фазы TRYPHAENA с участием 225 пациенток были использованы идентичные NeoSphere критерии отбора. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на группы, получавшие в течение 18 недель один из трех неоадьювантных режимов: 1) фторурацил + эпирубицин + циклофосфамид (FEC) в сочетании с TP, затем TP (FEC + T + P × 3 → D + T + P × 3); 2) FEC с последующей схемой DTP (FEC × 3 → D + T + P × 3); 3) DTP с карбоплатином (C; DCT + P × 6). После завершения неоадьювантного лечения все пациентки подверглись хирургическому вмешательству и впоследствии продолжали получать адьювантную терапию трастузумабом в течение 1 года. В отличие от NeoSphere, первичной конечной точкой исследования TRYPHAENA была оценка нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с одновременным введением пертузумаба и трастузумаба при отсутствии или в присутствии известных кардиотоксических агентов – антрациклинов. Кардиотоксичность оценивалась по частоте систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ), а также снижению фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более чем на 10%. Вторичная конечная точка включала определение пПО. Интересно, что показатели СДЛЖ и значительное снижение показателей ФВЛЖ были одинаковы во всех группах исследования: частота СДЛЖ составила 5,6, 4,0 и 2,6%, а ФВЛЖ была снижена у 5,6, 5,3 и 3,9% пациенток 1, 2 и 3-й групп соответственно. Терапия пертузумабом не была связана с повышением частоты сердечной дисфункции при использовании вместе с трастузумабом и стандартной ХТ вне зависимости от сочетания препаратов или последовательности их введения. Уровень достижения пПО был идентичным во всех трех группах, применение антрациклинов не влияло на показатель пПО; как и ожидалось, уровни достижения пПО были значительно выше у пациенток с HR-отрицательными опухолями.

Выводы по результатам исследований NeoSphere и TRYPHAENA

Исследования NeoSphere и TRYPHAENA показали более высокую эффективность применения комбинированной терапии пертузумабом, трастузумабом и химиопрепаратами по сравнению с анти-HER2 монотерапией. Более того, результаты исследования TRYPHAENA также продемонстрировали отсутствие значительной сердечной токсичности при комбинированном применении пертузумаба и трастузумаба. Интересно, что показатели пПО в исследовании TRYPHAENA были значительно выше, чем в исследовании NeoSphere, что предположительно может быть связано с большей продолжительностью комбинированной неоадьювантной анти-HER2 терапии (18 против 12 недель). Эффективность применения пертузумаба и трастузумаба в адьювантной терапии в настоящее время в исследовании APHINITY изучается.

На фоне благоприятных результатов этих исследований канадскими учеными была проанализирована экономическая эффективность применения двойной анти-HER2 терапии у больных РМЖ. Учитывались затраты на основные препараты, а также средства, необходимые для лечения побочных эффектов, поддерживающей терапии и проведения последующих схем лечения. Было обнаружено, что сочетание пертузумаба с трастузумабом

в неоадьювантном режиме значительно увеличило продолжительность жизни пациенток и количество лет жизни с поправкой на качество (QALY). Действительно, дополнительные затраты на QALY варьировались от 25 388 (NeoSphere) до 46 196 долларов США (TRYPHAENA), что было признано экономически эффективным.

Наконец, помимо очевидной терапевтической эффективности, появление пертузумаба также изменило подход к разработке и получению одобрения к применению новых противоопухолевых агентов. Так, на основании результатов исследований пертузумаб прошел процедуру ускоренного одобрения FDA в 2013 г. для применения в неоадьювантной терапии с оценкой пПО. Важно отметить, что неоадьювантная терапия требует более коротких по продолжительности исследований, которые могут предоставить ценную информацию об общей эффективности препарата. Биопсия тканью, полученная для анализа пПО, также может быть использована для определения прогностических биомаркеров чувствительности и устойчивости к пертузумабу.

Прогностические биомаркеры чувствительности и резистентности к пертузумабу

Благодаря проведению ХТ с двойной блокадой HER2 пертузумабом и трастузумабом в неоадьювантном режиме удалось значительно повысить пПО при РМЖ. Однако у значительного числа пациенток, которые не достигли пПО, со временем возникает рецидив заболевания. В настоящее время ведутся масштабные исследования, направленные на выявление новых биомаркеров, способных прогнозировать ответ на терапию или развитие резистентности к таргетной анти-HER2 терапии. В исследованиях TRYPHAENA и NeoSphere, а также в более поздних исследованиях, посвященных адьювантной терапии, были проанализированы многочисленные биомаркеры для оценки ответа HER2+ РМЖ на анти-HER2 терапию, в особенности на пертузумаб. Наиболее достоверным предиктором ответа на пертузумаб является амплификация гена *HER2*. Проводится оценка дополнительных биомаркеров, включая наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ). Действительно, большое содержание ОИЛ в HER2+ опухоли коррелирует с хорошим ответом на трастузумаб. Более того, уровень ОИЛ >5% ассоциирован с более высоким показателем пПО, а увеличение количества ОИЛ на 1% было связано с 3%-ным снижением частоты рецидивов заболевания. Таким образом, в последующих исследованиях необходимо оценить наличие ОИЛ и их значимость для прогнозирования ответа на терапию пертузумабом.

Несколько биомаркеров рассматриваются в качестве критериев для прогнозирования плохого ответа на терапию пертузумабом. Так, в исследовании TRYPHAENA наблюдался более низкий уровень достижения пПО у пациенток с мутацией в гене *PIK3CA* по сравнению с *PIK3CA* дикого типа (49 против 64%), однако результат не был статистически значимым (p=0,17). Активация сигнального пути PI3K/AKT ведет к аномальному росту и выживанию опухолевых клеток при HER2+ РМЖ, поэтому в будущих исследованиях необходимо определять статус *PIK3CA* и других эффекторов в качестве новых предикторов развития резистентности к терапии на основе пертузумаба.

Механизм резистентности к анти-HER2 терапии

Изменения в экспрессии HER2 и корцепторов

Резистентность к анти-HER2 терапии может развиваться в нескольких точках сигнальной системы HER2. Действительно, устойчивость к анти-HER2 препаратам, в частности к трастузумабу, часто отражает резкое увеличение или уменьшение экспрессии HER2, а также генетические изменения, вызванные соответственно: 1) синтезом укороченных изоформ HER2 с отсутствием эпитопа, на который воздействует трастузумаб; 2) генерацией конститутивно активных молекул HER2, происходящей в результате либо образования высокостабильных гомодимеров HER2, либо появления активирующих мутаций в домене РТК.

И наконец, взаимодействие HER2 с гетерологичными рецепторами и молекулами адгезии также приводит

к развитию резистентности к анти-HER2 терапии. Например, включение MUC4 в комплекс HER2-HER3 предотвращает связывание HER2 с трастузумабом. Аналогичным образом продукты расщепления MUC1 легко взаимодействуют с HER2, приводя к его конститутивной активации и устойчивости к трастузумабу. TGF- α -зависимые и TGF- β -независимые сигналы могут способствовать включению интегринов β , 1 и 3 в комплекс HER2, вызывая резистентность к анти-HER2 терапии. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли указанных явлений в обеспечении долгосрочной чувствительности HER2+ клеток РМЖ к пертузумабу и возможности развития перекрестной резистентности между пертузумабом и трастузумабом у пациенток с HER2+ РМЖ.

Изменения в сигнальных системах, активируемых HER2 и другими факторами роста

Анти-HER2 терапия приводит к подавлению пролиферации и выживания опухолевых клеток, которые запускаются HER2 через Ras/MAP-киназный и PI3K/AKT сигнальные пути. Резистентность к анти-HER2 терапии может быть вызвана активирующей мутацией в ключевых позитивных регуляторах этих путей, включая PIK3CA, Ras, Src и NF- κ B, а также возникновением инактивирующей мутации в ключевых отрицательных регуляторах, таких как PTEN. Аналогично, терапевтическая резистентность может развиваться в результате стимуляции иных сигнальных систем, связанных с активацией Ras/MAP-киназного и PI3K/AKT сигнальных путей. Выявлено, что прицельная инактивация нескольких сигнальных систем, включая пути MET, AXL, FGFR, IGF-1R, EphA2 и Notch, уменьшает резистентность к трастузумабу и анти-HER2 терапии в целом. Интересно, что все вышеупомянутые сигнальные системы могут провоцировать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), что способствует не только распространению и пролиферации раковых стволовых клеток, но и приобретению опухолевыми клетками фенотипа химиорезистентности. Таким образом, ЭМП также может вызывать резистентность к анти-HER2 терапии. Кроме того, сниженная экспрессия Ser/Thr фосфатазы (PP1H) усиливает протеосомную деградацию ингибитора клеточного цикла (p27Kip1) и, следовательно, делает HER2+ клетки нечувствительными к трастузумабу. Синтез факторов выживания Bcl-2 и Bcl-XL в ответ на PRKACA72 или артемин также вызывает резистентность к трастузумабу и способствует прогрессированию заболевания. Таким образом, в будущих исследованиях необходимо оценить значимость вышеупомянутых путей при возникновении резистентности к пертузумабу, а также определить новые биомаркеры, способные оптимизировать применение новых двойных схем ингибирования, необходимых для восстановления чувствительности к анти-HER2 препаратам.

В исследованиях, посвященных применению неоадьювантной терапии, пертузумаб продемонстрировал эффективность, что способствовало его ускоренному одобрению FDA. Это событие в корне изменило особенности разработки лекарств и клинических исследований в США. Действительно, клинические рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN) 2015 г. предусматривают использование пертузумаба в неоадьювантном режиме у пациенток с HER2+ РМЖ при размере опухоли >2 см и распространении заболевания на лимфатические узлы. Более того, включение в руководство этого показателя привело к широкому применению пертузумаба в неоадьювантном режиме. Несмотря на значительные достижения, нерешенным остается ряд вопросов, касающихся расширения показаний к применению пертузумаба в лечении пациенток с РМЖ и другими видами карцином. Необходимо установить, какие больные получают наибольшую пользу от терапии, и определить эффективные биомаркеры, способные прогнозировать ответ на лечение и развитие резистентности. Текущие исследования призваны дать ответы на эти вопросы, а также предоставить результаты, связанные с долгосрочной эффективностью комбинации пертузумаба с трастузумабом в условиях адьювантной терапии.

Статья печатается в сокращении.

Gollamudi J., Parvani J.G., Schiemann W.P., Vinaya S., Neoadjuvant therapy for early-stage breast cancer: the clinical utility of pertuzumab. *Cancer Manag. Res.* 2016; 8:21-31

Подготовили Екатерина Марушко и Катерина Котенко