

ПЕРТУЗУМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРУЮЩЕГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак грудной железы (РГЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин во всем мире. Ежегодно РГЖ диагностируют более чем у 1 млн лиц женского пола [1]. Данная патология характеризуется чрезвычайной вариабельностью клинического течения: от агрессивного до относительно доброкачественного, индолентного. Научные достижения в отношении понимания биологии опухоли позволили раскрыть роль ряда молекул и профилей экспрессии генов, которые помогают объяснить эту фенотипическую гетерогенность [2]. Так, амплификация гена или повышенная экспрессия человеческого рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2), которую отмечают приблизительно в 20% всех случаев РГЖ, играет важную роль в патогенезе и прогрессировании агрессивных типов рака [3]. При этом в большинстве случаев гиперэкспрессия HER2 связана именно с амплификацией гена [4]. HER2 является трансмембранным белком, тирозиновой протеинкиназой, относящейся к рецепторам эпидермального фактора роста. Амплификация или повышенная экспрессия этого гена приводит к развитию более агрессивного фенотипа опухоли и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [5].

Терапия трастузумабом с применением гуманизированных моноклональных анти-HER2-антител в дополнение к химиотерапии, по сравнению с применением только химиотерапии, статистически достоверно повышает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ [6, 7]. Механизм действия трастузумаба заключается в том, что он связывается с IV субдоменом внеклеточного домена HER2 и оказывает свое противоопухолевое действие путем блокирования HER2-расщепления [8], стимулирует антителозависимую клеточную цитотоксичность [9] и ингибирует лиганднезависимую HER2-опосредованную митогенетическую сигнализацию [10]. Однако у большинства пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ заболевание продолжает прогрессировать [11], что свидетельствует о необходимости поиска новых мишеней для таргетной терапии в поздних стадиях данного заболевания.

Новые терапевтические стратегии, призванные воздействовать на HER2, продолжают разрабатываться [12–16]. Среди них особое внимание привлекает пертузумаб, гуманизированные моноклональные антитела которого связываются с другим эпитопом внеклеточного домена HER2 (субдоменом II), в отличие от трастузумаба [17]. Пертузумаб препятствует димеризации HER-рецептора, в основном HER3 [12, 18]. Также, как

и трастузумаб, пертузумаб стимулирует антителозависимую клеточную цитотоксичность [9]. Поскольку пертузумаб и трастузумаб связывают различные эпитопы HER2 и обладают комбинаторными механизмами действия, сочетание применения этих двух агентов, как было показано на моделях HER2-положительного рака, обеспечивает более комплексное блокирование HER2-опосредованной сигнализации, в результате чего достигается большая противоопухолевая активность, чем каждого действующего вещества в отдельности [9, 19]. В ходе исследований II фазы применение комбинации пертузумаба и трастузумаба продемонстрировало активность данных агентов у пациентов с HER2-положительным метастазирующим РГЖ [20, 21] и у пациентов с РГЖ в ранних стадиях [22].

В этом контексте интересным является исследование CLEOPATRA (The Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab), результаты которого опубликованы в 2012 г., в котором изучали профиль эффективности и безопасности терапии пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом, по сравнению с применением плацебо, трастузумаба и доцетаксела в качестве первой линии терапии пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ [23].

CLEOPATRA является рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым клиническим исследованием III фазы, в котором принимали участие пациенты с HER2-

положительным метастатическим РГЖ, ранее не получавшие химиотерапию или биотерапию в связи с метастазами.

В исследование включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с местно-распространенным неоперабельным или метастазирующим HER2-положительным РГЖ. HER2-положительный статус был подтвержден с помощью иммуногистохимического метода или флуоресцентной гибридизации *in situ* [24]. В исследовании могли принять участие пациенты, которые до рандомизации получали один курс гормональной терапии по поводу метастазирующего РГЖ, курсы адъювантной или неоадъювантной химиотерапии с или без трастузумаба с интервалом не менее 12 мес между получением лечения и диагностированием наличия метастазов. Критериями для исключения из исследования были полученная пациентами терапия по поводу метастазирующего РГЖ, метастазирование в центральную нервную систему, предварительное воздействие накопленной дозы доксорубина, которая превысила 360 мг/м² поверхности тела, или ее эквивалента, снижение фракции выброса левого желудочка <50% во время или после предварительной терапии трастузумабом и текущие неконтролируемые медицинские состояния, которые могли бы ограничить способность пациента участвовать в исследовании.

В клиническом исследовании приняли участие 808 пациентов

из 204 медицинских центров в 25 странах, из которых 406 были рандомизированы в контрольную группу (плацебо, трастузумаб и доцетаксел) и 402 — в группу пертузумаба (пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел) [23]. Вначале пациенты разово получали трастузумаб в дозе 8 мг/кг массы тела, а затем по 6 мг/кг каждые 3 нед до прогрессирования заболевания или развития токсических эффектов, которые невозможно было результативно купировать. Доцетаксел вводили каждые 3 нед в начальной дозе 75 мг/м²; на усмотрение врача, доза могла быть повышена до 100 мг/м², если профиль побочных эффектов оставался приемлемым. Согласно протоколу, дозировку можно было снизить на 25% — с 75 до 55 мг/м² или с 100 до 75 мг/м², если были отмечены токсические эффекты. Рекомендовано, чтобы пациенты получали по крайней мере 6 циклов доцетаксела. Пертузумаб или плацебо вводили в фиксированной дозе 840 мг, затем по 420 мг каждые 3 нед до прогрессирования заболевания или развития токсических эффектов, которые не удавалось результативно купировать. В случае прекращения химиотерапии из-за токсических явлений проведение лечения с помощью моноклональных антител продолжалось до прогрессирования заболевания, развития неприемлемых токсических эффектов или отзыва согласия. Все препараты вводили внутривенно.

Необходимо обратить внимание, что при проведении исследования рутинную оценку состояния пациента проводили каждые 9 нед как непосредственно сами исследователи, так и независимый персонал; оценивание продолжалось до момента, пока независимые эксперты не зафиксируют прогрессирования заболевания или летального исхода. При этом решения, касающиеся лечения, принимали исследователи исключительно на основе собственного анализа состояния пациента в отношении прогрессирования заболевания.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРТУЗУМАБА

В результате комбинированной терапии пертузумабом, трастузумабом с доцетакселом по сравнению с применением плацебо, трастузумаба и доцетаксела выживаемость без прогрессирования заболевания, оцениваемая независимым персоналом, статистически достоверно повысилась у пациентов, принадлежащих к различным субгруппам в зависимости от характера предшествующего лечения и принадлежности к географическому региону. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания, оцениваемая независимыми специалистами, была на 6,1 мес больше по сравнению с контрольной группой

(12,4 мес) и достигла 18,5 мес в группе пертузумаба (относительный риск (ОР) для прогрессирования или смерти 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,75; $p < 0,001$). Преимущество терапии с помощью пертузумаба + трастузумаба + доцетаксела по сравнению с контрольной группой в отношении выживаемости без прогрессирования отмечали во всех подгруппах, выделенных на основе наличия предшествующей химиотерапии, принадлежности к тому или иному географическому региону, возрастной группе, расовой и этнической принадлежности, типа заболевания, гормонально-рецепторного статуса, HER2-статуса (IHC 3+/FISH-положительный). Среди 88 пациентов, получавших адъювантную или неoadъювантную химиотерапию с применением трастузумаба, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания, которую оценивал независимый персонал, составила 10,4 мес в контрольной группе по сравнению с 16,9 мес в группе пертузумаба (ОР 0,62; 95% ДИ 0,35–1,07). У 288 пациентов, которые получали адъювантную или неoadъювантную химиотерапию без трастузумаба, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания, оценку которой давали независимые специалисты, составила 12,6 мес в контрольной группе по сравнению с 21,6 мес в группе пертузумаба (ОР 0,60; 95% ДИ 0,43–0,83). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания, оцениваемая непосредственно исследователями, составила 12,4 мес в контрольной группе по сравнению с 18,5 мес в группе пертузумаба (ОР 0,65; 95% ДИ 0,54–0,78; $p < 0,001$) [23].

Промежуточный анализ общей выживаемости был проведен после 165 событий (43% от заранее определенной общей численности — для окончательного анализа). В группе контроля отмечено больше летальных случаев по сравнению с группой пертузумаба (96 (23,6%) против 69 (17,2%)). ОР составил 0,64 (95% ДИ 0,47–0,88; $p = 0,005$) и был определен как не являющийся статистически достоверным. Тем не менее указанные результаты демонстрируют выраженную тенденцию к повышению общей выживаемости среди пациентов, получавших пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел. Медиана периода наблюдения в обеих группах составила 19,3 мес (оценку проводили согласно методу Каплана — Мейера). Уровень объективного ответа на проводимое лечение составил 69,3% в контрольной группе и 80,2% — в группе пертузумаба. Разница в частоте ответа достигла $>10\%$ (95% ДИ 4,2–17,5; $p = 0,001$) [23].

Медиана количества циклов лечения одного пациента, проводимого в рамках исследования, составила 15 (диапазон 1–50) в контрольной группе и 18 (диа-

пазон 1–56) — в группе пертузумаба, а медианная продолжительность лечения — 11,8 и 18,1 мес соответственно. Снижения дозы препаратов не проводили в отношении плацебо, пертузумаба или трастузумаба. Пациенты в каждой группе получали доцетаксел в течение 8 циклов (медианное значение) с диапазоном от 1 до 41 цикла в контрольной группе и от 1 до 35 — в группе пертузумаба. В популяции пациентов, для которой оценивали профиль безопасности пертузумаба (все пациенты, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата), доза доцетаксела была повышена до 100 мг/м² в течение 1-го или дальнейших циклов у 61 (15,4%) пациента в контрольной группе и у 48 (11,8%) — в группе пертузумаба. Медиану интенсивности дозы (определяется как количество препарата, вводимого за единицу времени) доцетаксела оценивали на уровне 24,8 мг/м²/нед в контрольной группе и 24,6 мг/м²/нед — в группе пертузумаба [23].

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И СЕРДЕЧНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРТУЗУМАБОМ

Профиль побочных явлений в течение периода лечения в целом сопоставим для обеих групп. Случаи таких побочных реакций (любой выраженности), как диарея, сыпь, воспаления слизистой оболочки, фебрильная нейтропения и сухость кожи в группе пертузумаба были более частыми, по крайней мере на 5%, чем в контрольной. Фебрильную нейтропению и диарею III степени или выше в группе пертузумаба отмечали чаще как минимум на 2%, чем в контрольной группе. Частота фебрильной нейтропии III степени или выше среди пациентов из Азии составила 12% в контрольной группе и 26% — в группе пертузумаба; в остальных географических регионах частота указанного побочного явления в обеих группах достигала 10% или менее.

Развитие систолической дисфункции левого желудочка (любой степени) отмечали чаще в контрольной группе по сравнению с группой пертузумаба (8,3% против 4,4%). Развитие систолической дисфункции левого желудочка III степени или выше регистрировали у 2,8% пациентов в контрольной группе и у 1,2% — в группе пертузумаба. Среди больных, у которых фракцию выброса левого желудочка анализировали после базовой оценки, у 6,6% в контрольной группе и 3,8% в группе пертузумаба отмечали снижение данного показателя на 10% и более по сравнению с исходными параметрами, что привело к снижению фракции выброса левого желудочка $<50\%$.

В популяции пациентов, для которых оценивали профиль безопасности пертузумаба (все больные, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата), большинство произошедших летальных исходов были связаны с прогрессированием заболевания: 81 случай смерти в контрольной группе (20,4% больных популяции, в которой оценивался профиль безопасности) и 57 — в группе пертузумаба (14,0% пациентов популяции, для которой оценивали профиль безопасности). Количество и причины летальных исходов, не связанных с прогрессированием заболевания, как правило, сопоставимы для двух групп. Примерно одинаковое количество пациентов умерли в результате побочных явлений (10 (2,5%) — в контрольной группе и 8 (2,0%) — в группе пертузумаба); инфекции были наиболее распространенной причиной смерти в результате побочных явлений [23].

Таким образом, применения сочетания анти-HER2 моноклональных антител пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом в качестве терапии первой линии повышает выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ. Терапия с применением пертузумаба и трастузумаба в комбинации с доцетакселом по сравнению с плацебо и трастузумабом в сочетании с доцетакселом приводит к статистически достоверному снижению риска прогрессирования заболевания или летального исхода (ОР 0,62) и увеличению на 6,1 мес медианы выживаемости без прогрессирования заболевания.

Результаты указанного исследования, в частности медиана выживаемости без прогрессирования заболевания для контрольной группы (12,4 мес),

согласуются с данными других рандомизированных исследований, в которых изучали эффективность применения комбинации трастузумаба и доцетаксела у пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ (11,7 мес [7] и 11,1 мес [25]). При этом комбинированная терапия с применением пертузумаба не повышает уровня развития симптоматической или асимптоматической сердечной дисфункции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 61(2): 69–90.
2. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797): 747–752.
3. Wolff A.C., Hammond M.E., Schwartz J.N. et al. (2007) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 131: 18–43.
4. Pauletti G., Godolphin W., Press M.F., Slamon D.J. (1996) Detection and quantitation of HER2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene*, 13: 63–72.
5. Ross J.S., Slodkowska E.A., Symmans W.F. et al. (2009) The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*, 14: 320–68.
6. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.*, 344: 783–92.
7. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J. Clin. Oncol.*, 23: 4265–74.
8. Molina M.A., Codony-Servat J., Albanell J. et al. (2001) Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-HER2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated HER2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res.*, 61: 4744–9.
9. Scheuer W., Friess T., Burtcher H. et al. (2009) Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res.*, 69: 9330–6.
10. Junttila T.T., Akita R.W., Parsons K. et al. (2009) Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell*, 15: 429–40.
11. Nahta R., Esteva F.J. (2007) Trastuzumab: triumphs and tribulations. *Oncogene*, 26: 3637–43.
12. Baselga J., Swain S.M. (2009) Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat. Rev. Cancer*, 9: 463–75.
13. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. (2006) Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 355: 2733–43. [Erratum, *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1487].
14. Rabindran S.K., Discasani C.M., Rosford E.C. et al. (2004) Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res.*, 64: 3958–65.
15. Burris H.A. III, Rugo H.S., Vukelja S.J. et al. (2011) Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J. Clin. Oncol.*, 29: 398–405.
16. Burstein H.J. (2011) Novel agents and future directions for refractory breast cancer. *Semin. Oncol.*, 38: Suppl 2: S17–S24.
17. Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F. et al. (2004) Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*, 5: 317–28.
18. Agus D.B., Akita R.W., Fox W.D. et al. (2002) Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell*, 2: 127–37.
19. Lee-Hoeflich S.T., Crocker L., Yao E. et al. (2008) A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy. *Cancer Res.*, 68: 5878–87.
20. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. et al. (2010) Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol.*, 28: 1138–44.
21. Portera C.C., Walshe J.M., Rosing D.R. et al. (2008) Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 14: 2710–6. [Erratum, *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 3641.]
22. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.-H. et al. (2010) Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study («NeoSphere»). Presented at the 33rd annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8–12, 2010. abstract.
23. Baselga J., Cortés J., Kim S.B. et al. (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New Eng. J. Med.*, 366(2): 109–119.
24. Carlson R.W., Moench S.J., Hammond M.E. et al. (2006) HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 4: Suppl 3: S1–S22.
25. Valero V., Forbes J., Pegram M.D. et al. (2011) Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J. Clin. Oncol.*, 29: 149–56.