

MONOKLONSKA PROTITELESA V ZDRAVLJENJU RAKA DOJK

MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE TREATMENT OF BREAST CANCER

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

*Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sborstnar@onko-i.si

1 UVOD

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. V Sloveniji vsako leto zbolijo več kot 1200 bolnic, umre pa okoli 400 bolnic (1). Rak dojk je heterogena bolezen, ki jo delimo na podtipa (2). Približno petino rakov dojk označuje prekomerna izraženost receptorja za epidermalni rastni dejavnik tipa 2 (HER2) oziroma prekomerna izraženost onkogene z enakim imenom (3). Imenujemo jih HER2 pozitivni raki. Prekomerna izraženost HER2 vodi v povečano aktivacijo dveh celičnih signalnih poti: MAPK in PI3K/Akt in s tem v povečano rast in razmnoževanje rakavih celic (4). Prekomerna izraženost HER2 je zato povezana s krajšim

POVZETEK

Podtip raka dojk, kjer najdemo prekomerno izražen receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2 (HER2) predstavlja okoli 20 % vseh rakov dojk in je povezan z bolj agresivnim potekom bolezni. Uvedba anti-HER2 monoklonskega protitelesa trastuzumaba v standardno zdravljenje HER2 pozitivnega raka dojk je privedla do dramatičnega izboljšanja uspeha zdravljenja bolnikov s to agresivno obliko bolezni. Uvajanje novih anti-HER2 zdravil kot sta pertuzumab in T-DM1 pa nudi še dodatno možnost močne in dolgotrajne zavore HER2 signalne poti v več linijah zdravljenja. S potekom patentne zaščite trastuzumaba v letu 2014 so razvili številna trastuzumabu podobna biološka zdravila.

KLJUČNE BESEDE:

*HER2, trastuzumab, pertuzumab, TDM-1,
podobna biološka zdravila*

ABSTRACT

Breast tumours positive for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) represent approximately 20 % of all breast cancer cases and are associated with an aggressive natural history. The incorporation of anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab as part of the standard of care for HER2-positive breast cancer has led to dramatic improvements in outcome for patients with this aggressive disease. The introduction and availability of novel agents such as pertuzumab and T-DM1 now offer the ability to provide deep and prolonged inhibition of the HER2 pathway across multiple lines of treatment. With the expiry of the patent of trastuzumab in year 2014 several biosimilar trastuzumab have been developed.

KEYWORDS:

*HER2, trastuzumab, pertuzumab, TDM-1,
biosimilar*

časom do napredovanja bolezni in slabšim preživetjem (2,3). Normalna celica izraža okoli 20 000 receptorjev HER2, medtem ko jih celica HER2 pozitivnega raka dojk izraža 1-2 milijona (5). HER2 receptor je bil že pred skoraj 30 leti razpoznan kot atraktivna tarča za tarčno zdravljenje.



2 TRASTUZUMAB

Kot prvo tarčno zdravilo usmerjeno proti HER2 receptorju je bilo razvito humanizirano monoklonsko protitelo trastuzumab, usmerjeno proti zunajcelični domeni transmembranskega receptorja HER2, ki je pomenilo neverjeten preboj v zdravljenju HER2 pozitivnih rakov in eno najučinkovitejših zdravil v zdravljenju raka dojk nasploh. Vezava trastuzumaba na HER2 receptor sproži številne učinke:

- zmanjša celično signaliziranje
- poveča razgradnjo HER2 receptorjev po endocitozi
- aktivira imunski odgovor
- spodbudi od protitelesa odvisno celično citotoksičnost (ADCC) (6).

Nerandomizirane klinične raziskave faze II s trastuzumabom v monoterapiji HER2 pozitivnega razsejanega raka dojk so pokazale odgovor v 11-15 % pri predhodno zdravljenih bolnicah (7,8) in odgovor pri četrtini bolnikov, če so ga prejele kot prvo zdravljenje razsejane bolezni (9). Izvorna in ključna raziskava, ki je pomenila preboj in nadaljnjo uspešno pot trastuzumaba pa je bila klinična raziskava faze III Slamona s sod, v kateri so vključili 469 bolnic s HER2 pozitivnim razsejanim rakom dojk, ki so prejele bodisi kemoterapijo v kombinaciji s trastuzumabom bodisi kemoterapijo samo. V skupini bolnic, ki so poleg kemoterapije prejele tudi trastuzumab je bil dosežen večji delež odgovorov (50 vs. 32 %), daljši čas do napredovanja bolezni (7,4 vs. 4,6 mesecev) in daljše preživetje (25 vs. 20 mesecev) (10). Kombinacije trastuzumaba z različnimi citostatiki so v raziskavah, ki so sledile, pokazale 42- 88 % delež odgovorov (6). Tako je v začetku tega tisočletja kombinacija trastuzumaba s kemoterapijo postala prvi izbor zdravljenja bolnic z razsejanim HER2 pozitivnim rakom dojk. V zdravljenju razsejane bolezni trastuzumab dajemo do dokazanega napredovanja bolezni, v začetku nekaj mesecev s kemoterapijo, nato kot vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji. Če ima bolnica poleg pozitivnega HER2 receptorja hkrati pozitivne tudi hormonske receptorje, je dokazano učinkovita tudi kombinacija trastuzumaba s hormonsko terapijo (11).

Kot pri večini protirakavih zdravil pri raku dojke, katerih učinkovitost je najprej dokazana pri razsejani bolezni, nato pa preide v zgodnejšo fazo, torej dopolnilno zdravljenje

zgodnjega raka dojk, se je to zgodilo tudi s trastuzumabom. Pet randomiziranih kliničnih raziskav, ki so primerjale kombinacijo trastuzumaba in kemoterapije proti kemoterapiji sami, je nedvoumno pokazalo, da dodatek trastuzumaba kemoterapijo zmanjša verjetnost ponovitve bolezni za 35-50%, smrti pa za 26-59% (12-16). Trastuzumab je postal del rutinskega dopolnilnega zdravljenja bolnic s HER2 pozitivnim rakom v letu 2005. Apliciramo ga lahko na dva načina, v obliki infuzije v veno ali podkožno.

Priporočeno trajanje dopolnilnega zdravljenja s trastuzumabom je eno leto. Daljše dopolnilno zdravljenje s tem zdravilom se ni izkazalo kot učinkovitejše (15).

3 PERTUZUMAB

Pertuzumab je rekombinantno, humanizirano monoklonsko protitelo usmerjeno proti receptorju HER2. Veže se na drug del zunajceličnega dela receptorja HER2 kot trastuzumab in sicer na dimerizacijsko podenoto, ki je ključna za heterodimerizacijo. Tako pertuzumab prepreči heterodimerizacijo z drugimi člani družine HER2 receptorjev, to so: EGFR ali HER1, HER3 in HER4 (17). Deluje sinergistično s trastuzumabom.

V randomizirani, dvojno slepi klinični raziskavi faze III CLEOPATRA so pri bolnicah s prvim razsojem HER2 pozitivnega raka dojke preučili kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in citostatika docetaksela v primerjavi s trastuzumabom in docetakselom samim. V raziskavo so randomizirali 808 bolnikov in ugotovili podaljšanje srednjega časa do napredovanja bolezni pri bolnicah za 6,6 mesecev ter podaljšanje srednjega preživetja za 15,7 mesecev (18).

V predoperativnem zdravljenju sta klinični raziskavi faze II NEOSPHERE in TryPhaena pokazali pomembno večji delež patoloških popolnih odgovorov, če je bil pertuzumab dodan trastuzumabu in kemoterapiji (19, 20).

Klinična raziskava uporabe pertuzumaba v dopolnilnem zdravljenju še poteka. Gre za veliko dvojno slepo randomizirano klinično raziskavo APHINITY, ki je vključila skoraj 5000 bolnic po celem svetu, tudi v Sloveniji. Vključevanje je bilo zaključeno avgusta 2013, poteka spremljanje bolnic (21).

4 TRASTUZUMAB EMTANZIN (T-DM1)

T-DM1 je konjugat trastuzumaba in citostatika- zaviralca mikrotubulov DM-1, ki je derivat majtanzina, izvlečka khrlikovk, mlečkovk in tudi nekaterih mahov (22). Majtanzin zavira polimerizacijo mikrotubulov in spodbuja depolimerizacijo s 100-krat večjo potentnostjo kot vinka alkaloidi, vendar pa tudi povzroči neželene učinke kot so nevropatija, driska in utrujenost (23,24). DM-1 je majtanzinoid, ki ima tioeterski del. Ta omogoča vezavo na monoklonsko protitelo prek vezavne molekule SMCC (N-sukcinimidil-4-(maleimidomethyl) cikloheksankarboksilat) (25).

Po vezavi T-DM1 na HER2 receptor se kompleks HER2-T-DM1 internalizira in se razgradi znotraj celice v lizosomih (26). Pri tem se sprosti citostatik, ki zavre mikrotubule in povzroči zastoj celičnega cikla in njeno smrt (25). Pri tem citostatik ne preide celične membrane, tako da citotoksični učinek nastopi samo znotraj celice in tako ne poškoduje zdravih celic (27). Ker se T-DM1 veže na HER2 na enak način kot trastuzumab sam, obdrži tudi zmožnost zaviranja signalnih poti in od protitelesa odvisno celično toksičnost (28).

Po spodbudnih rezultatih kliničnih raziskav faz I in II, kjer je pri močno pretretiranih bolnikih s HER2 pozitivnim razsejanim rakom dojke T-DM1 pokazal odgovor pri 25-32 % (29, 30), v prvi liniji zdravljenja pa pri več kot 60 % bolnikov (31).

Randomizirana raziskava faze III je primerjala T-DM1 s kombinacijo peroralnega anti-HER2 zdravila lapatiniba in citostatika kapecitabina, v drugi ali višji liniji zdravljenja razsejanega HER2 pozitivnega raka dojke (32). Kombinacija lapatiniba in kapecitabina je takrat veljala kot standardni izbor zdravljenja po napredovanju bolezni po trastuzumabu.

T-DM1 je v tej raziskavi pokazal večji delež odgovorov (43,6 vs. 25,1 %, daljši čas do napredovanja bolezni (9,6 vs. 6,4 mesecev) in tudi daljše preživetje (30,9 vs. 25,1 mesecev) (33). Pri močno pretretiranih bolnicah s vsaj dvema predhodnima anti-HER2 terapijama, je podoben trend rezultatov pokazala tudi druga raziskava faze III TH3RESA, ki pa je primerjala TDM-1 s katerokoli trajajo po izboru zdravnika (33).

V raziskavi faze III MARIANE pa so v prvi liniji zdravljenja HER2 pozitivnega razsejanega raka dojke primerjali T-DM v

monoterapiji, kombinacijo T-DM1 in pertuzumaba ter kombinacijo docetaksela in trastuzumaba. T-DM1 v tej raziskavi niti sam niti v kombinaciji s pertuzumabom ni pokazal večje učinkovitosti kot kombinacija kemoterapije in trastuzumaba (34).

5 TRASTUZUMABU PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

Trenutno je v razvoju vsaj 10 trastuzumabu podobnih bioloških zdravil, nekaj od njih že v fazi III kliničnih raziskav (35). Najbolj raziskan je CT-P6. V dvojno slepi raziskavi faze III razsejanega raka dojke, je bilo 475 bolnikov randomiziranih v skupino s trastuzumabom in paklitakselom ali CT-P6 in paklitakselom. Primarni cilj raziskave je bil celokupni delež odgovorov, ki je bil 56,6 % v skupini bolnikov zdravljenih s CT-P6 in 61,9 % v skupini zdravljeni s trastuzumabom, kar ni pomenilo statistično pomembne razlike. Prav tako ni bilo pomembne razlike v sekundarnih ciljih raziskave, to je, časa do napredovanja bolezni in pogostosti neželenih učinkov (36). CT-P6 je bil na podlagi te raziskave odobren v Južni Koreji, njegova uvedba pa je znatno znižala ceno trastuzumaba. Podatki o imunogenosti, ki predstavlja največjo možno past in nevarnost avtomatskega menjavanja različnih različic določenega biološkega zdravila, še niso bili predstavljeni. Postavlja se vprašanje, ali lahko podatke raziskav s trastuzumabu podobnimi biološkimi zdravili prenesemo na vse bolnike, ki potrebujejo tovrstno zdravljenje? Čeprav je možnost znižanja cen zdravila s takim dejanjem zelo privlačna, pa žal odgovor ni enostavno pritrdilen. Bolniki z zgodnjim in razsejanim rakom dojke se namreč razlikujejo glede na breme bolezni, sočasno kemoterapijo in druga zdravila in glede na imunski odgovor. Podatki o imunogenosti, učinkovitosti in varnosti, ki so pridobljeni na populaciji bolnikov z razsejano boleznijo, zato ne moremo ekstrapolirati na populacijo bolnikov z zgodnjim rakom. Učinkovitost in varnost podobnega biološkega zdravila mora biti dokazana za vsako posamezno indikacijo. Odločitev o uporabi kateregakoli biološkega zdravila mora temeljiti na trdnih strokovnih dokazih v dobrobit bolnikov in mora biti v rokah zdravnika.



6 SKLEP

Odkritje HER2 in razvoj anti-HER2 tarčnih zdravil je eno najpomembnejših odkritij pri raku dojke v zadnjih dveh desetletjih in je pomembno spremenilo prognozo bolnic s HER2 pozitivnim rakom dojke.

7 LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-52.
3. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
4. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:127-37.
5. Venter DJ, Tuzi NL, Kumar S, et al. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in human breast carcinomas: immunohistological assessment correlates with gene amplification. *Lancet* 1987; 2: 69-72.
6. Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357: 39-51.
7. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14: 737-744
8. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-2648.
9. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:7 19-726.
10. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
11. Kaufman B, Mackey JR, Clemens NMR et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5529-37.
12. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-84.
13. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011; 29(25): 3366-73.
14. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 21; 382(9897): 1021-8.
15. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-83.
16. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-820.
17. Badache A, Hynes NE. A new therapeutic antibody masks ErbB2 to its partners. *Cancer Cell* 2004; 5: 299-301.
18. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. *N Engl J Med*. 2015; 372(8): 724-34.
19. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, 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.
20. 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 randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278-84.
21. SlinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877>. Dostop: 23-05-2015.
22. Yu TW, Bai L, Clade D, et al. The biosynthetic gene cluster of the maytansinoid antitumor agent ansamitocin from *Actinosynnema pretiosum*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 7968-73.
23. Cassady JM, Chan KK, Floss HG, et al. Recent developments in the maytansinoid antitumor agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2004; 52: 1-26.
24. Remillard S, Rebhun LI, Howie GA, et al. Antimitotic activity of the potent tumor inhibitor maytansine. *Science*1975; 189:1002-5.
25. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008; 68: 9280-90.
26. Erickson HK, Park PU, Widdison WC, et al. Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer Res* 2006; 66: 4426-33.
27. Xie H, Audette C, Hoffee M, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of the antitumor immunoconjugate, cantuzumab mertansine (huC242-DM1), and its two components in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 1073-82.
28. Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128: 347-56.
29. Burris HA, 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. 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* 2011; 29: 398-405.

30. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3234-41.
31. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1157-63.
32. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783-91.
33. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 689-99.
34. Onclive. <http://www.onclive.com/web-exclusives/Frontline-T-DM1-Results-Disappointing-in-Phase-III-MARIANNE-Trial>. Dostop: 23-05-2015.
35. M. New frontiers in oncology: biosimilar monoclonal antibodies for the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15(3): 331-8.
36. Im Y-H, Odarchenko P, Grecea D, et al. (2013) Double-blind, randomized, parallel group, phase III study to demonstrate equivalent efficacy and comparable safety of CT-P6 and trastuzumab, both in combination with paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer as first-line treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2013; 13: 629.

