

Інгібітори mTOR як засіб для подолання резистентності до ендокринної терапії у пацієнток з ER+/HER2- раком молочної залози

Гормональна терапія є основою у лікуванні пацієнток з гормон-рецепторпозитивним (HR+) поширеним раком молочної залози (PM3). У жінок у постменопаузі перша лінія терапії представлена інгібіторами ароматази (ІА). Однак не у всіх пацієнток отримується відповідь на початкову ендокринну терапію (первинна резистентність), а у жінок, у яких досягнута відповідь на першу лінію терапії, з часом відбувається рецидив і формується вторинна резистентність до лікування. Ефективним методом подолання ендокринної резистентності є застосування інгібіторів білка mTOR.



У рамках міжнародного онлайн-конгресу **UPTO DATE IN ONCOLOGY 2020 – АКТУАЛІЗНЕ В ОНКОЛОГІЇ 2020** експерт Міністерства охорони здоров'я України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор **Олексій Олексійович Ковальов** представив доповідь «Інгібітори mTOR як спосіб подолання ендокринної резистентності у хворих з ER+/HER2-раком молочної залози».

За даними Globocan 2020, за останній рік було зареєстровано загалом 9,2 млн нових випадків раку та 4,4 млн випадків смерті від онкологічного захворювання у жінок. У структурі онкологічної захворюваності у жінок домінує PM3 – 2 261 419 (24,5%) випадків. Згідно з оновленим Бюлетенем № 21 Національного канцер-реєстру України, протягом 2018 р. у жінок було зареєстровано 14 872 випадки PM3, а 5 679 осіб померли від цього захворювання. Здебільшого розвивається PM3 люмінального типу, при якому експресуються естрогенові рецептори (ER+).

Люмінальний PM3 характеризується молекулярною гетерогенністю. Зокрема, люмінальний PM3 типу А (ER+/HER2-) включає понад 10 молекулярних підтипів: GATA3, LIV1, EMP2, Mucin1, CCND1, XBP1, HMGCL, CROT, Keratin aMa, DEC2R, AR, TFF1. Виділяють низку причин первинної резистентності гормоночутливих пухлин: порушення метаболізму естрогену, низький рівень ендоксифену, модифікація стероїдних рецепторів, порушення процесу фосфорилювання та низька експресія ER, активація

альтернативних мітогенних шляхів, висока експресія EGFR та HER2-протеїну, активація сигнального шляху mTOR, розлад метаболізму, епігенетичні механізми, ацетилювання гістонів і метилювання ДНК, порушення регуляції клітинного циклу, ампліфікація CCND1, низька експресія p27kip1, висока експресія HOXB13. Слід зазначити, що завдяки ауто- та паракринній регуляції може відбуватися проліферація клітин навіть у разі пригнічення ER. У таких ситуаціях саме активація шляху mTOR може бути причиною первинної резистентності до ендокринної терапії. Цікаво, що відкриття інгібітора mTOR передувало виявленню самого протеїну: канадський вчений Suren N. Sehgal (1932–2003 рр.) на острові Пасхи виявив мікроорганізм *Streptomyces hygroscopicus*, який став основою для створення лікарського засобу рапаміцину (від місцевої назви острова Rapa Nui). Відкриття молекули mTOR належить американському науковцю Michael N. Nail.

Під час пошуку шляхів подолання резистентності PM3 до ендокринної терапії вивчали різні схеми й стратегії терапії: збільшення дози препарату, комбінація двох ендокринних препаратів, комбінація ендокринного препарату та анти-HER2 терапії, комбінація ендокринного препарату та анти-mTOR терапії. Найкращі результати було отримано у рандомізованому дослідженні III фази BOLERO II, у якому застосування еверолімусу забезпечило позитивний вплив на виживаність пацієнток з ER+/HER2- поширеним PM3.

Критеріями включення у дослідження BOLERO II були постменопаузальний статус пацієнток, наявність поширеного ER+/HER2-PM3, рефрактерність до терапії летрозолом та анастрозолом (рецидив протягом 1–12 міс після закінчення ад'ювантної терапії). Усі пацієнтки (n=724) були розподілені на 2 групи у співвідношенні 2:1. Учасниці основної групи (n=485) отримували еверолімус (10 мг/добу)

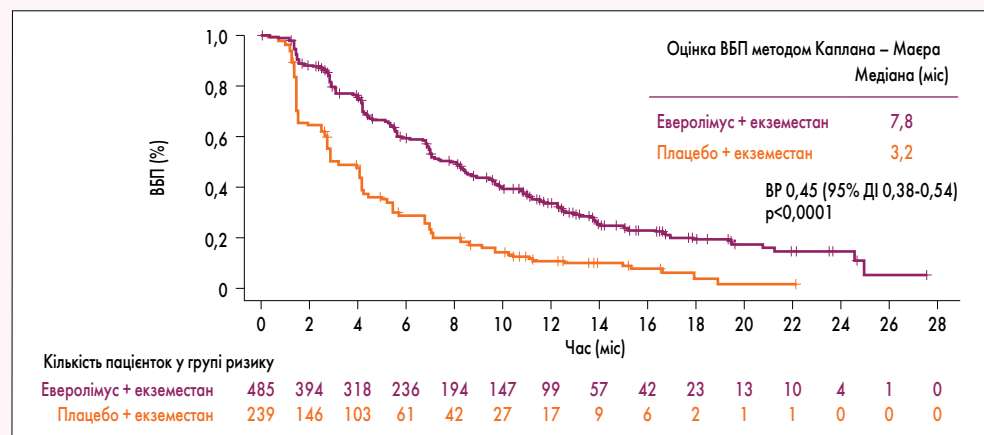


Рис. 1. Медіана ВБП у дослідженні BOLERO II

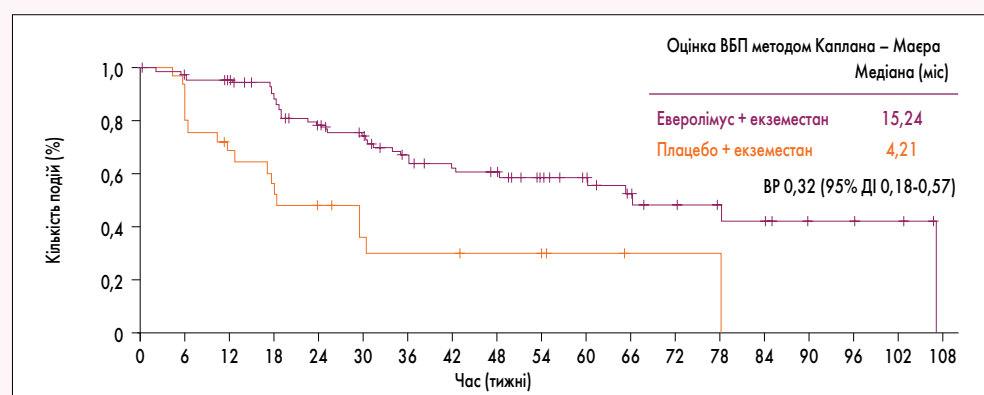


Рис. 2. Результати раннього призначення еверолімусу після першого прогресування хвороби (J.T. Beck et al., 2014)

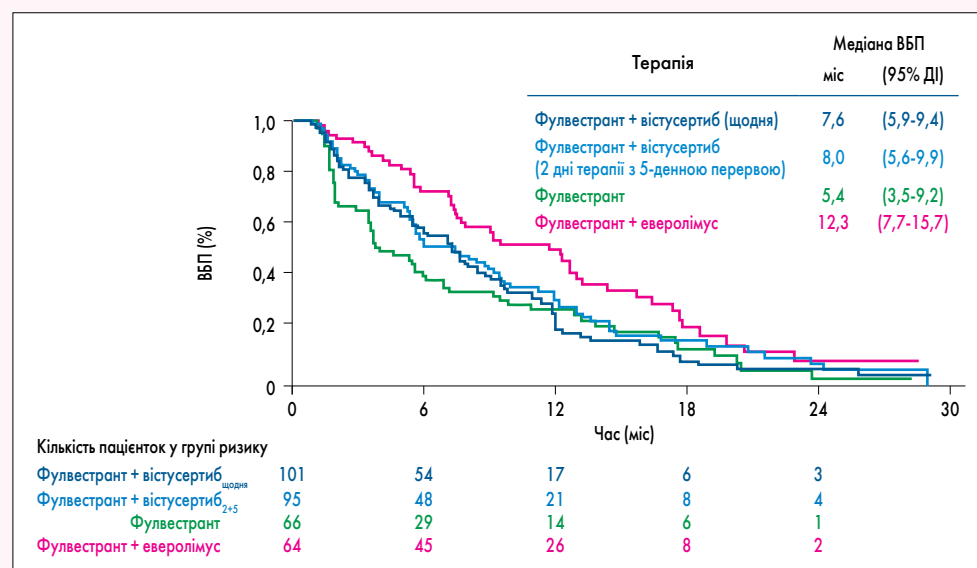


Рис. 3. Медіана ВБП у дослідженні MANTA

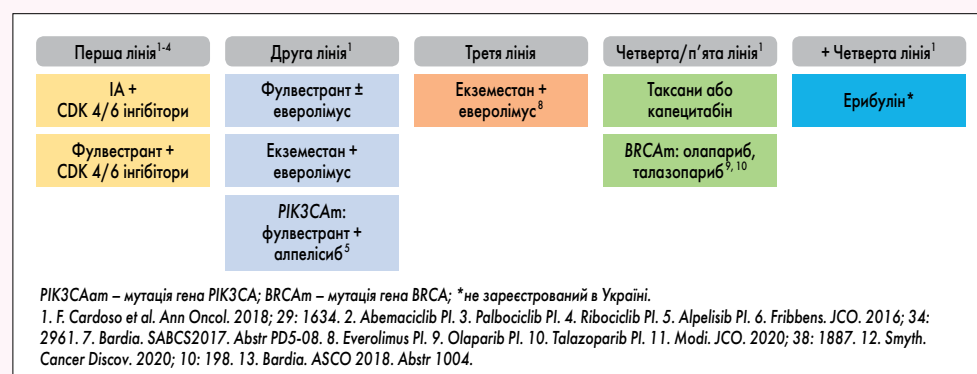


Рис. 4. Алгоритм лікування ER+ метастатичного PM3

та екземестан (25 мг/добу), контрольної групи (n=239) – плацебо та екземестан (25 мг/добу). Через 18 міс спостереження отримано значно довшу виживаність без прогресування (ВБП) в основній групі, ніж у контрольній: 7,8 та 3,2 міс відповідно (відношення ризиків – BP – 0,45; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,38–0,54; рис. 1). Раннє призначення еверолімусу уже після першого прогресування хвороби дозволило продовжити ВБП пацієнток до 15,24 міс, тоді як медіана ВБП у групі монотерапії екземестаном склала 4,21 міс (рис. 2). Підгруповий аналіз показав, що комбінація еверолімусу + екземестану ефективна у пацієнток з/без вісцеральних метастазів і з метастазами в кістках (J. Baselga et al., 2012; D.A. Yardley et al., 2013; G.N. Hortobagyi et al., 2016).

У дослідженні BOLERO II зроблено такі висновки: застосування еверолімусу дозволяє ефективно подолати ендокринорезистентність; визначена оптимальна послідовність ендокринної терапії після прогресування хвороби; еверолімус не є препаратом для «терапії відчаю». Ці відкриття стали підставою для перегляду клінічних настанов провідними міжнародними спільнотами (NCCN, 2018; ASCO, 2019; ESO-ESMO, ABC-3), які опублікували рекомендації щодо секвенсинг-терапії. Так, призначення еверолімусу на фоні прогресування хвороби після першої лінії терапії є найкращим методом ескалації.

Згідно з останніми настановами NCCN (версія 5.2020), у другій лінії терапії рекомендовано застосування комбінації еверолімусу з екземестаном або фулвестрантом, або тамоксифеном у пацієнток із метастатичним ER+ PM3. Застосування цих трьох комбінацій забезпечує значно вищу медіану ВБП порівняно з монотерапією ендокринним препаратом: екземестан ± еверолімус – 7,8 та 3,2 міс; фулвестрант ± еверолімус – 10,3 та 5,1 міс, тамоксифен ± еверолімус – 8,5 та 4,5 міс (N. Kornblum et al., 2019; D.A. Yardley et al., 2013; T. Bachelot et al., 2012).

Еверолімус пригнічує сигнальний шлях mTORC1, але не mTORC2. Для оцінювання потенціалу подвійного інгібітора mTORC1 та mTORC2 вістусертибу, який продемонстрував активність на моделі PM3 у доклінічному

дослідженні, було ініційовано рандомізоване клінічне дослідження II фази MANTA. 333 пацієнтки з ER+ PM3, у яких хвороба прогресувала після першої лінії терапії, було розподілено на 4 групи: 1-ша група (n=67) як терапію другої лінії отримувала лише фулвестрант, 2-га група (n=103) – фулвестрант + вістусертиб (щодня), 3-тя група (n=98) – фулвестрант + вістусертиб (2 дні терапії з 5-денною перервою), 4-та група (n=65) – фулвестрант + еверолімус. Результати дослідження не виправдали очікувань позитивного ефекту вістусертибу. Медіана ВБП в усіх групах склала 5,4 міс (95% ДІ 3,5–9,2), 7,6 міс (95% ДІ 5,9–9,4), 8,0 міс (95% ДІ 5,6–9,9) та 12,3 міс (95% ДІ 7,7–15,7) відповідно за порядком (P. Schmid et al., 2019; рис. 3).

При порівнянні токсичності гормональної терапії, хіміотерапії та комбінованої терапії (гормональний препарат + хіміотерапія) перший варіант лікування рідше викликає побічні ефекти. Монорежим хіміотерапії не є методом вибору у пацієнток із метастатичним PM3 (рис. 4). Що стосується комбінованої терапії, то у дослідженні BOLERO II найчастішим побічним явищем 3–4 ступеня, асоційованим із застосуванням еверолімусу й екземестану, був стоматит (8%; J. Baselga et al., 2012). Однак у ході метааналізу досліджень, у яких вивчали ефективність і безпеку еверолімусу у пацієнтів із солідними пухлинами різної локалізації (дослідження BOLERO-2, BOLERO-3, RECORD-1, RADIANT-2, RADIANT3, EXIST-1 та EXIST-2), виявили позитивний кореляційний зв'язок між розвитком токсичності та виживаністю хворих. У пацієнтів, у яких розвинувся стоматит протягом 8 тижнів лікування еверолімусом, медіана ВБП була вищою, ніж у пацієнтів без стоматиту. Зокрема, у дослідженні BOLERO-2 медіана ВБП у пацієнток зі стоматитом та без нього становила 8,5 та 6,9 міс (H.S. Rugo et al., 2016).

Отже, застосування еверолімусу у другій лінії терапії при поширеному ER+ PM3 дозволяє протидіяти резистентності до ендокринної терапії, що підтверджено результатами рандомізованих клінічних досліджень.

Підготувала **Ілона Цюпа**

Еверолімум-Віста

Еверолімум 10 мг



NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network

Еверолімум у протоколах лікування розповсюдженого гормонорезистентного раку молочної залози (NCCN версія 1.2021)

- Лікування розповсюдженого метастатичного гормоночутливого HER2 - раку молочної залози у жінок в постменопаузі та пременопаузі (разом з оваріальною абляцією та супресією яєчників).^{1,2}
- Повинен застосовуватися для категорії пацієнок, що відповідають критеріям дослідження BOLERO 2 (**попередній прийом нестероїдних інгібіторів ароматази протягом не менше 1 року та прогресія захворювання**). Комбінація екземестану з еверолімумом подовжує медіану виживаності без прогресії у пацієнок з розповсюдженим раком молочної залози у порівнянні із монотерапією екземестаном (**11,0 міс проти 4,1 міс відповідно**).
- Крім екземестану можна комбінувати прийом еверолімуму разом з фулвестрантом та тамоксифеном. **Комбінована терапія підвищує ймовірність отримання відповіді** при наявності резистентності до інгібіторів ароматази.¹
- Згідно клінічних досліджень II фази комбінація еверолімум + фулвестрант значно ефективніша, ніж монотерапія фулвестрантом. Середній час до прогресії склав **10,4 місяців у порівнянні з 5,1 місяців** на монотерапії фулвестрантом, протягом 12 місяців часу спостереження.¹
- Згідно клінічних досліджень II фази комбінація еверолімум + тамоксифен значно ефективніша, ніж монотерапія тамоксифеном. Середній час до прогресії склав **8,5 місяців у порівнянні з 4,5 місяців** на монотерапії тамоксифеном, протягом 13 місяців часу спостереження.¹



Synthon

Виробник: Сінтон, Іспанія

ЛІТЕРАТУРА:

1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, version 3.2019 – September 6, 2019.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Еверолімум-Віста.

Інформація про лікарський засіб Еверолімум-Віста.

Склад. 1 таблетка містить 10 мг еверолімуму. **Фарм. група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E10. **Показання.** Лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування. Лікування пацієнтів із нирковоклітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії. Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням. Лікування пацієнтів із субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (CEGA), пов'язаною з туберозно-склерозним комплексом (TSC), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного. Лікування дорослих пацієнтів із нирковою ангіоміоліпомою, пов'язаною із TSC, у яких існує ризик ускладнень, які не потребують хірургічного втручання. Лікування пацієнтів із нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту або легень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Чутливість до сиролімуму. **Фармакологічні властивості.** Еверолімум – селективний інгібітор mTOR (мішені рапаміцину у ссавців). mTOR являє собою основну серин-треонінкіназу, активність якої підвищується при розвитку багатьох видів онкологічних захворювань людини. **Побічні реакції.** Стоматит, висип, втома, діарея, інфекції, нудота, зниження апетиту, анемія та ін. Повна інформація про характеристику, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Еверолімум-Віста міститься у Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Еверолімум-Віста. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Сінтон Іспанія, С.Л. Іспанія. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед призначенням Еверолімуму-Віста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/17149/01/03.

ВІСТА

НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ

www.vista-mediclub.com
www.vista.org.ua