

Ескалація ендокринної терапії як спосіб подолання гормонорезистентності раку молочної залози

19-20 вересня у Вінниці відбулася науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування онкологічних захворювань репродуктивної сфери», у роботі якої взяли участь лікарі різних спеціальностей з України, Італії, Грузії, Азербайджану, Вірменії. На форумі обговорювали найбільш актуальні проблеми мамології, урології, онкогінекології. Захід відбувся у форматі діалогу, й усі охочі могли поставити доповідачам питання та представити власний досвід з тематичних питань. Конференція також передбачала проведення майстер-класів, під час яких іноземні й українські онкохірурги виконували оперативні втручання на молочній залозі та органах малого тазу. Учасники конференції мали можливість спостерігати за процесом завдяки відеотрансляції з операційного блоку.



Завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов

присвятив свій виступ ескалації ендокринної терапії як способу подолання гормонорезистентності раку молочної залози (РМЗ).

— Протягом майже усього ХХ століття смертність від РМЗ залишалася приблизно сталою, і лише з 1990-х рр. почала дещо знижуватися. Однак і у наш час РМЗ є другою за частотою причиною смерті жінок від онкологічних захворювань, поступаючись лише раку легень. Частка РМЗ у структурі смертності жіночого населення від злоякісних новоутворень становить 22% (10% — люмінальний РМЗ; 7% — HER2 РМЗ; 5% — потрійний негативний РМЗ). Слід зауважити, що частка раку легень становить 26%, а інші онкологічні хвороби спричиняють значно менше смертей жінок (колоноректальний рак — 9%, рак підшлункової залози — 7%, рак яєчника — 5%, неходжкінські лімфоми — 4%, лейкоз та рак тіла матки — по 3%, рак печінки/жовчних проток та центральної нервової системи — по 2%, усі інші локалізації сумарно — 24%).

С.М. Peto та співавт. розробили молекулярну класифікацію типів РМЗ, яка передбачає поділ на люмінальний тип А, люмінальний тип В, підтип із гіперекспресією Erb-B2 та базальний тип. Ці типи відрізняються набором молекулярних маркерів, а також перебігом, чутливістю до лікування та прогнозом. Лідером за показником смертності, який припадає на його частку у структурі РМЗ, є люмінальний рак. Це новоутворення є надзвичайно гетерогенним і включає десять молекулярних підтипів.

Після мастектомії РМЗ нерідко рецидує, при чому рецидиви найчастіше виникають через 7-10, 17-20 та 27-33 міс після оперативного втручання.

Визначено прогностичні молекулярні маркери раннього рецидиву люмінального РМЗ. Так, Американська асоціація клінічної онкології рекомендує застосовувати з цією метою тести OncoType DX та MammaPrint, вивчені, відповідно, у дослідженнях TAILOR та MINDACT. Для прогнозування пізніх рецидивів доцільно використовувати Breast Cancer Index. Слід зауважити, що ризик рецидиву може бути клінічним та геномним, і вказані вище молекулярні сигнатури є маркерами геномного ризику. У свою чергу, про клінічний ризик розвитку рецидиву свідчать такі категорії класифікації TNM, як T2 та N+. Врахувавши обидва типи ризику рецидивування, можна розподілити пухлини на тип з високим клінічним та високим

генетичним ризиком і тип з високим клінічним та низьким генетичним ризиком (дискордантні пухлини).

Ще у 1966 р. у своїй нобелівській лекції американський лікар, фізіолог та дослідник новоутворень С.В. Huggins зауважив, що у боротьбі з раком ендокринна терапія щоденно програє бій. Пояснити ці невдачі можна зв'язком розвитку рецидивів з формуванням ендокринної резистентності (гормонорезистентності) пухлин. Гормонорезистентність поділяють на первинну та вторинну. Первинна ендокринна резистентність характеризується прогресуванням пухлини протягом перших 2 років ад'ювантної гормонотерапії та перших 6 міс гормонотерапії першої лінії. Вторинній ендокринній резистентності властиве прогресування через 2 роки та більше ад'ювантної гормонотерапії та після 12 міс гормонотерапії першої лінії.

Молекулярні механізми первинної ендокринної резистентності включають мутації EGFR/ERBB2, ампліфікацію FGFR, ампліфікацію/експресію MYC та цикліну D1, порушення контролю та регуляції клітинного циклу, втрату/модифікацію естрогенових рецепторів-α, експресію коактиваторів/корепресорів естрогенових рецепторів. Вторинна ендокринна резистентність зумовлена такими молекулярними механізмами, як активація мітоген-активованої протеїнкінази, активація ESR1, порушення/активація сигнального шляху PI3K/AKT/mTOR. Саме білок під назвою «мішень рапаміцину у ссавців» (mTOR) відповідає за проліферацію, поділ, синтез матричної РНК, транскрипцію, аутофагію, обмін речовин, реакцію на гіпоксію, формування медикаментозної резистентності.

Піонером у вивченні рапаміцину став S.N. Sehgal (1932-2003), який виділив зі зразка ґрунту мікроорганізми-стрептоміцети, що продукують антибіотики. Ці мікроорганізми володіли протигрибковими властивостями, зокрема, пригнічували ріст *Candida albicans*, *Microsporum gypseum* та *Trichophyton granulosum*. Оскільки ґрунт для дослідження було привезено з острова

Пасхи (місцева назва Рапануї), виділений із стрептоміцетів препарат отримав назву рапаміцин. Подальше вивчення дозволило з'ясувати, що рапаміцин має імуносупресивні та протипухлинні властивості. Невдовзі у дослідника було виявлено рак ободової кишки з метастазами в печінці. Його прооперували, і під час експериментів над собою S.N. Sehgal досяг повної ремісії метастазів у печінці шляхом застосування рапаміцину, однак через 5 років помер від метастазів у легенях.

Існують різні стратегії подолання ендокринорезистентності, зокрема, підвищення дози препарату (дослідження CONFIRM), комбінація двох ендокринних препаратів (дослідження SWOG-S0226 та FACT), комбінація ендокринного препарату та анти-HER2 терапії (дослідження EGF30008 та TANDEM), комбінація ендокринного препарату та анти-mTOR терапії (дослідження BOLERO-2, TamRAD та HORIZON). Оскільки у значній кількості випадків передумовою резистентності до лікування тамоксифеном та інгібіторами ароматази є активація mTOR, доцільним у її подоланні є застосування анти-mTOR-препаратів. До таких засобів належить еверолімус, доказова база якого включає дослідження BOLERO-2, BOLERO-4, TAMRAD та PrECOG0102. У цих дослідженнях еверолімус додавали до базової ендокринної терапії.

Зокрема у дослідженні BOLERO-2 було показано, що додавання еверолімусу до лікування люмінального РМЗ інгібітором ароматази екземестаном подовжувало медіану виживаності без прогресування на 6,9 міс порівняно із плацебо (11,0 проти 4,1 міс відповідно). У цьому дослідженні взяли участь жінки у період постменопаузи з ER-позитивним HER2-негативним поширеним РМЗ, рефрактерним до летрозолу чи анастрозолу. Учасниць було рандомізовано у групи екземестану (25 мг/добу у поєднанні з еверолімусом 10 мг/добу) або плацебо в комбінації з екземестаном. Медіана виживаності без прогресування за методом Каплана — Меєра для групи

екземестан + еверолімус становила 11,0 міс, а для групи екземестан + плацебо — 4,1 міс.

Висновки дослідження BOLERO-2 свідчать, що застосування еверолімусу є ефективним, у тому числі при кісткових та вісцеральних метастазах, і дозволяє долати ендокринорезистентність. Крім того, встановлено, що еверолімус не є препаратом так званої терапії відчаю і має бути призначений якомога швидше.

Аналіз даних підгрупи з вісцеральними метастазами виявив, що еверолімус достовірно підвищує виживаність і серед цих хворих. На сьогоднішні позиції щодо лікування метастатичного ER-позитивного РМЗ такі: ендокринну терапію слід розглядати як першу лінію, окрім випадків, коли у пацієнтки наявні швидке прогресування захворювання або ендокринорезистентність. На вибір терапії впливає менопаузальний статус, характер попереднього гормонального лікування та час без рецидиву (менше або більше 12 міс). Пацієнткам у пременопаузі з метастатичним ER-позитивним РМЗ необхідно здійснити оваріальну абляцію/супресію і далі вести їх як у постменопаузі.

Хіміотерапія метастатичного ER-позитивного РМЗ показана у разі значного або симптоматичного залучення у патологічний процес внутрішніх органів, а також за наявності резистентності до гормонотерапії. Після хіміотерапії слід розглянути можливість призначення гормонотерапії у ролі підтримувального лікування.

Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США та Американського товариства клінічної онкології, еверолімус включено до другої лінії терапії метастатичного РМЗ у поєднанні з екземестаном.

Таким чином, еверолімус є добре вивченим препаратом, ефективним при таких новоутвореннях, як РМЗ (дослідження BOLERO), нирковоклітинний рак (дослідження RECORD), нейроендокринні пухлини (дослідження RADIANT), неходжкінські лімфоми (дослідження PILLAR), гепатоцелюлярний рак (дослідження EVOLVE), рак шлунка (дослідження GRANITE). Окрім того, у перспективі еверолімус можна застосовувати у лікуванні хвороб накопичення глікогену, хвороби Альцгеймера, а також патологічних станів, пов'язаних зі старінням.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Довідка «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України представлений препарат Еверолімус-Віста («Віста», Іспанія/Чилі/Україна), який містить 2,5; 5 або 10 мг діючої речовини в одній таблетці. Еверолімус є селективним інгібітором основної серинтреонінкінази, активність якої підвищується при розвитку низки онкологічних захворювань. Еверолімус зв'язується з внутрішньоклітинним білком FKBP-12, утворюючи комплекс, який пригнічує функціонування сигнального шляху mTORC1. Це, у свою чергу, перешкоджає трансляції та синтезу білків. Еверолімус також знижує вміст фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), який посилює процеси ангиогенезу у пухлині, гальмує ріст і проліферацію пухлинних клітин, знижує гліколіз у солідних пухлинах *in vitro* та *in vivo*.

Еверолімус широко застосовують у лікуванні ER-позитивного HER2-негативного РМЗ разом з екземестаном, нирковоклітинної карциноми після невдачі лікування сунітинібом чи сорафенібом, прогресивних нейроендокринних пухлин підшлункової залози у комбінації з екземестаном, субепендимальної гігантоклітинної астроцитомою (С. Arena et al., 2019).

Ретроспективний аналіз J. Vajrai та співавт. (2016) включав дані 41 пацієнтки з метастатичним РМЗ, у яких було зафіксовано рецидив або прогресування захворювання на тлі лікування інгібіторами ароматази. Медіана віку учасниць становила 55 років, у 73% було виявлено вісцеральні метастази, і у 73% — ≥2 ділянок метастазування. 30 (73%) пацієнток підлягали попередньому лікуванню трьома лініями терапії, а саме інгібіторами ароматази (100%), тамоксифеном (94%), фулвестрантом (39%) та хіміотерапевтичними препаратами (100%), а 11 (27%) хворих — лише препаратами першої або першої та другої лінії. Часткову відповідь на лікування відзначено у 30% випадків, а пролонговану стабілізацію хвороби — у 38% випадків. Медіана виживаності без прогресування становила 22 тижні (5 міс). Автори зробили висновок, що еверолімус є ефективним препаратом для лікування ER-позитивного РМЗ у пацієнток, яким проводили попереднє багатоетапне лікування.

Еверолімум-Віста

Еверолімум 10 мг



National
Comprehensive
Cancer
Network

Еверолімум у протоколах
лікування розповсюдженого
гормонорезистентного раку
молочної залози
(NCCN версія 3.2019)

- 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 пацієнток, 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 пацієнток 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