

Перспективи таргетної терапії проти mTOR

Медикаментозна терапія – наймолодший із трьох головних методів лікування (разом із хірургічним і променеви́м) злоякісних пухлин. Теоретично цей метод виник 100 років тому у вигляді концепції «магічної кулі», автором якої виступив лауреат Нобелівської премії Пауль Ерліх. Під «магічною кулею» великий учений розумів такий медикамент, який міг би розрізнити «чуже» і «своє», вражаючи лише «чуже» [1]. П. Ерліх зумів реалізувати цю ідею щодо деяких інфекційних хвороб, але в онкології «магічна куля» залишалася *fata morgana*.

Першими ліками, які змогли затримати розвиток пухлин, були гормони. У 1941 р. лауреат Нобелівської премії Чарльз Хаггінс опублікував кілька робіт про успішне лікування гормонами раку передміхурової залози (з перших 20 хворих у групі, лікування якої проводилося естрогенами або кастрацією, 4 осіб прожили понад 12 років). Як з'ясувалося згодом, гормони розрізняють свої мішені (і в нормі, і в разі раку) за наявністю рецептора – молекули (білка чи глікопротеїну) на поверхні клітини або в цитоплазмі. Сучасна гормонотерапія раку – це кілька груп різних медикаментів, які відрізняються за точками прикладення дії (функціонують як природні гормони або, навпаки, блокують їх дію). Але нові засоби гормонотерапії, наприклад раку грудної залози (РГЗ), лише незначно переважають за ефективністю старіші (зокрема, тамоксифен), і їх перевага полягає швидше в зниженні токсичності або модифікації її характеру, ніж у суттєвому підвищенні ефективності. На тлі загальновідомої відносно низької токсичності гормонотерапії проблемою є нечутливість до такого лікування – як первинна, так і вторинна (після відносно успішної першої лінії лікування гормонами).

Наступною групою протипухлинних ліків були цитостатики. Вони лише віддалено нагадують «магічну кулю», оскільки знищують клітини, які активно розмножуються, проте це можуть бути як пухлинні, так і нормальні клітини організму. Хоча цитостатична хіміотерапія і дала можливість досягти значних успіхів у лікуванні раку, загальновідомими є її слабкі сторони: це не лише токсичність, а й резистентність до дії цитостатиків. Урешті-решт хіміотерапія після 60-річного розвитку, мабуть, досягла певного плато у своїй ефективності. Нових цитостатичних засобів нині обмаль (частіше це інші форми відомих ліків, як, наприклад, паклітакселу і доцетакселу), а від старих засобів годі очікувати нових досягнень.

Ці обставини поставили перед онкологами завдання розробити принципово нові протипухлинні засоби, які б більшою мірою відповідали сторічній концепції П. Ерліха. У 1950-х рр. ще один лауреат Нобелівської премії, американський біохімік Стенлі Коен відкрив епідермальний фактор росту – білок, що стимулює клітинний ріст і клітинне диференціювання епітеліального покриву. У 1980-х рр. на поверхні клітини відкрито рецептори епідермального фактора росту. Згодом глибоко дослідили клітинні механізми, які запускаються у разі взаємодії факторів росту з рецепторами, зокрема роль тирозинкіназних ферментів, а також різноманітного каскаду клітинних біохімічних реакцій, що активуються при цьому. Зазначені фундаментальні наукові дослідження досить швидко стали основою розробки протипухлинних медикаментів концептуально нової групи. Їхнім завданням було знаходити унікальні для ракової клітини мішені (наприклад, надмірно представлені рецептори, мутовані білки та інші молекули, необхідні для росту і поділу клітини). Звідси назва методу – таргетна терапія (targeted therapy), яку запропоновано у середині 1980-х рр.

Таргетні засоби поділяються на 2 групи: отримані *in vitro* моноклональні антитіла (т. зв. маби, їх міжнародна назва закінчується на -*tab*) і хімічно синтезовані малі молекули (т. зв. ніби, їх міжнародна назва закінчується на -*nib*), які блокують на різних етапах згадані раніше каскадні реакції в клітині. Ці реакції відбуваються в усіх клітинах, але в ракових унаслідок різних мутацій білки з окремих ланок цих реакцій стають надмірно активними. Саме ці змінені білки розглядаються онкологами як перспективні мішені нової групи протипухлинних ліків.

Першим серед таргетних засобів з групи малих молекул став імаїніб. Розробка цього препарату є яскравим прикладом раціонального дизайну. Ще в 1960 р. було відкрито т. зв. філадельфійську хромосому, що характерна для хронічної мієлоїдної лейкемії. Суть змін полягає в транслокації – ділянці 9 і 22 хромосом мінняються місцями. Унаслідок цього фрагмент гена BCR з 22 хромосоми і ген ABL з 9 хромосоми утворюють єдину рамку зчитування. Американський онколог Браян Друкер з'ясував, що продуктом цього злитого гена є гіперактивний тирозинкіназний білок Bcr-Abl. Завданням біохіміка Ніколаса Лайдона з компанії «Новартіс» було синтезувати таку малу молекулу, яка б максимально блокувала активність аномального білка. Так 2001 року з'явився Глівек (імаїніб), що дав можливість досягнути революційних змін у ефективності лікування хронічної мієлоїдної лейкемії. Цей препарат відзначено міжнародною премією Галена у 2002 р. За розробку Глівеку і «перетворення фатальної форми злоякісної пухлини в контрольовану хронічну патологію» Б. Друкера та П. Лайдона 2009 року нагороджено премією Ласкера (за авторитетністю її вважають співставною з Нобелівською премією в галузі медицини).

На відміну від Глівеку інший протипухлинний таргетний засіб компанії «Новартіс» – еверолімус – відкритий випадково. Ще у січні 1965 р. бразильські вчені у зразках ґрунтів острова Пасхи (туземна назва – Рапа-Нуї) відкрили макролід рапаміцин (*rapamycin*) – продукт бактерій виду *Streptomyces hygroscopicus*. Цей препарат мали намір застосовувати як протигрибковий засіб, але завдала його надмірна токсичність, зокрема імуносупресивна дія. Натомість останній ефект почали використовувати для боротьби з відторгненням пересаджених тканин і органів (перший препарат з цієї групи зареєстровано в 1999 р.). У 1991 р. у дріжджових клітинах відкрита молекула, що є мішенню рапаміцину. Її так і назвали – *target of rapamycin* (TOR). Через 3 роки таку ж молекулу – єдину для всіх ссавців (mTOR) – відкрили дослідники з Гарвардського університету (США) [2]. Про антипроліферативну дію рапаміцину було відомо давно, проте тривалий час їй не приділяли гідної уваги, пам'ятаючи лише про токсичність. Американський онколог Cohen назвав подальший триумф препаратів з групи інгібіторів mTOR ефектом Сірано (за іменем головного героя п'єси Едмона Ростана, таланту і кохання якого так довго не помічала прекрасна Роксана, звертаючи увагу тільки на його огидний ніс) [3].

mTOR

Після відкриття та ідентифікації mTOR був встановлений його основний шлях активації. Це PI3K/Akt-сигнальний шлях – один з основних внутрішньоклітинних шляхів, який інтегрує мітогенні й антиапоптогенні стимули. Сьогодні фосфатидилінозитол-3-кіназа (PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase) розглядається як один з найважливіших регуляторних білків, що знаходяться на перетині різних сигнальних шляхів та контролюють ключові функції клітини.

Перед поділом будь яка клітина збільшується в розмірах і потребує накопичення ресурсів для проліферації; mTOR є внутрішньоклітинною серинтреоніновою кіназою і центральним контролером таких процесів, як доступність факторів росту, поживних речовин (білків, глюкози), енергії. Регуляція mTOR впливає на ріст і проліферацію, біоенергетику, виживання клітини, ангиогенез.

Сигнальний шлях mTOR часто активується у разі мутацій у випадку раку. Головні білки, які регулюються за активації mTOR, – це регулятори клітинного циклу, транспортери амінокислот і глюкози, проангіогенні фактори, білки, що сприяють відновленню ДНК і виживанню. Активіація mTOR сприяє росту ракової клітини шляхом стимуляції синтезу білків, які підтримують ріст, ангиогенез, захоплення поживних речовин, метаболізм. Зауважимо, що ракові клітини мають підвищені метаболічні потреби, і для їх росту необхідна адекватна кількість амінокислот, глюкози й АТФ. Поживні речовини надходять в клітину за допомогою спеціальних транспортерів, до стимуляції яких призводить активація mTOR. Доступність поживних речовин і метаболітів сприяє нерегульованому росту ракової клітини.

Таким чином, mTOR є своєрідним енергетичним центром клітини, активація якого спричиняє неконтрольовану проліферацію цієї клітини. Натомість блокада активованого mTOR може бути ефективним способом пригнічення злоякісного росту.

Інгібітори mTOR

Рапаміцин за своєю будовою та способом отримання не можна віднести до групи таргетних препаратів малих молекул. Цей препарат і його похідні утворюють окрему, дотепер чітко не визначену підгрупу засобів таргетної терапії. Це викремлення пояснюється й унікальним механізмом дії. Похідні рапаміцину (зокрема, темсіролімус та еверолімус) почали вивчати щодо можливої протипухлинної дії лише на початку цього століття. Перші успіхи отримано в лікуванні раку нирки. До кінця 2006 р. фактично єдиним препаратом, що відносно широко застосовувався в клінічній практиці для лікування метастатичного раку нирки, був інтерферон. На початку 2007 р. опубліковано відразу кілька повідомлень про те, що застосування таргетних препаратів, зокрема сунітінібу та сорафенібу (підгрупа багатомішеневих інгібіторів тирозинкінази), є ефективнішим за інтерферонотерапію або ж може подовжувати життя хворих після невдачі останньої.



Я.В. Шпарик

Відразу ж після початку клінічного застосування інгібіторів тирозинкінази з'явилася проблема розвитку резистентності до цієї групи таргетних засобів. Першим препаратом, який зміг подолати резистентність, став еверолімус. На конференції ASCO у 2008 р. повідомлено результати подвійного сліпого рандомізованого дослідження, в якому вивчали ефективність еверолімусу (10 мг щодня). Медіана часу до прогресування хвороби була достовірно більшою в групі, учасники якої приймали еверолімус, – 4,0 проти 1,9 міс [5]. Виражена ефективність препарату привела до передчасного припинення цього дослідження: абсолютну більшість хворих, які приймали плацебо, було переведено на лікування еверолімусом. Унаслідок цього не вдалося зареєструвати різницю показників загальної виживаності. Однак ці результати, на думку експертів ASCO, стали одним із 15 найбільших досягнень клінічної онкології у 2009 р. [6]. Нині еверолімус є загальноновизнаним засобом терапії для значної частини хворих на метастатичний рак нирки. Продовжуються кілька великих клінічних досліджень, у яких вивчається ефективність еверолімусу як монотерапії або в комбінації з іншими засобами в першій лінії лікування занедбаного раку нирки.

Іншою перспективною ділянкою застосування еверолімусу є нейроендокринні пухлини (NET), що, як відомо, є відносно резистентними до дії цитостатичних засобів. У їх лікуванні донедавна застосовувалися лише синтетичні похідні соматостатину та інтерферони, а тепер перспективними опціями вважають таргетні препарати. З'ясовано, що еверолімус у комбінації з октреотидом LAR поліпшує ефективність лікування NET порівняно з монотерапією октреотидом LAR (дослідження RADIANT-2) [7], а також суттєво сповільнює прогресування після виникнення останнього на тлі терапії похідними соматостатину (RADIANT-3) [8].

Упродовж останніх кількох років еверолімус дуже активно досліджується у лікуванні багатьох типів злоякісних пухлин (раку легень, шлунка, товстої кишки, передміхурової залози, лімфому та лейкемії і т. ін.), зокрема для подолання або запобігання розвитку резистентності до традиційних методів лікування.

Інгібітори mTOR у разі РГЗ

Найпершими ділянками застосування еверолімусу стали резистентний до антиангіогенних засобів рак нирки та NET. Але такі хворі становлять лише незначну частку онкологічних пацієнтів, які потребують медикаментозної терапії; тому зрозумілий інтерес до результатів застосування еверолімусу в разі РГЗ, що належить до найпоширеніших типів раку.

Продовження на стор. 4.

Я.В. Шпарик, к.м.н., Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

Перспективи таргетної терапії проти mTOR

Продовження. Початок на стор. 3.

Одними з можливих механізмів розвитку резистентності до гормонотерапії є перехресна взаємодія і взаємна стимуляція ростовими сигналами, що надходять всередину ракової клітини через гормональні та тирозинкіназні рецептори (т. зв. crosstalk) (рис. 1) [9]. Унаслідок такої взаємодії ендокринна терапія стає не ефективною, оскільки заблоковані, наприклад, тамоксифеном рецептори отримують стимулюючі сигнали через рецептори інсуліноподібного фактора росту (IGFR) або епідермального фактора росту (ErbB1, ErbB2). Виходячи з-під контролю модуляторів естрогенових рецепторів або антиестрогенів, пухлина прогресує. Важливу роль у цьому процесі відіграє надмірна активність шляху mTOR. Тому очікувалося, що пригнічення еверолімусом активності білка mTOR дозволить подолати вторинну або наявну первинну гормонорезистентність.

До отримання результатів дослідження TAMRAD було багато спроб підвищити

ефективність гормонотерапії шляхом використання різних комбінацій (наприклад, гормональних засобів з різних груп, зокрема тамоксифену та інгібіторів ароматази, або гормонального засобу з деякими таргетними препаратами чи цитостатиками), але в більшості випадків ці спроби були невдалими. Лише два підходи досягли успіху: комбінація інгібіторів ароматази (анастрозолу або летрозолу) з трастузумабом у відносно невеликій групі хворих з HER2/неу-позитивними і гормонозалежними пухлинами (т. зв. люмінальний тип В РГЗ); подвоєння дози фулвестранту в другій лінії гормонотерапії в пацієнток із позитивними рецепторами естрогенів.

У дослідженні II фази TAMRAD пацієнткам, у яких прогресування хвороби розвинулося на тлі терапії інгібіторами ароматази, призначався тамоксифен або його комбінація з еверолімусом. З'ясувалося, що комбінація двох препаратів дала можливість збільшити частоту контролю хвороби (61,1 проти 42,1% у групі монотерапії тамоксифеном) і подвоїти виживаність

без прогресування (8,5 vs 4,5 міс). Різниця ефективності особливо помітна у групі хворих з набутою гормонорезистентністю. Такі яскраво виражені результати досить часто спостерігаються в дослідженнях II фази, але вони не переростають у покращення загальної виживаності. Натомість у цитованому дослідженні досягнуто статистично достовірного поліпшення цього показника [10].

Наступним принциповим кроком було рандомізоване подвійне сліпе дослідження III фази BOLERO-2 (Breast cancer trials of OraL EverOLimus). У дослідженні було включено 724 постменопаузальні пацієнтки з гормонозалежним HER2/неу-негативним поширеним РГЗ, що прогресував на тлі терапії нестероїдними інгібіторами ароматази (летрозолом або анастрозолом). Резистентними вважалися хворі, у яких прогресування хвороби відзначалося на тлі або упродовж перших 12 міс після закінчення ад'ювантної гормонотерапії; а також на тлі чи менш ніж через 1 міс після закінчення проведення паліативної терапії вказаними засобами.

Хворі отримували стероїдний інгібітор ароматази екземестан в комбінації з плацебо або еверолімусом (10 мг/добу). Частота досягнення об'єктивної відповіді (повна та часткова регресія) була невеликою в обох групах: 7,0% у випадку комбінованої терапії проти 0,4% в контрольній групі, хоча різниця була статистично значимою ($p < 0,001$). Набагато важливішою стала здатність еверолімусу долати розвиток ранньої резистентності (тобто констатація прогресування вже на етапі першої оцінки ефекту спостерігалася рідше). За результатами незалежної центральної оцінки, в групі, учасниця якої отримували екземестан з плацебо, у кожній 5-й пацієнтки (21,8%) взагалі не спостерігалася відповіді на лікування; натомість у групі, де в рамках терапії до екземестану додавали еверолімус, таких хворих було лише 5,6%. Тривалість «утримання відповіді» на лікування також була значимо вищою в групі комбінованого лікування. За оцінкою незалежних експертів, медіана часу до прогресування у хворих, які отримували комбіновану терапію, становила 10,6 проти 4,1 міс у групі лише екземестану (рис. 2). Загальна виживаність поки не оцінена, зважаючи на незначну кількість негативних подій (10,7% у групі комбінованої терапії проти 13% у групі порівняння) [11], але і без такої оцінки експерти ASCO віднесли ці результати до 17 найбільших досягнень клінічної онкології 2012 року (рис. 3) [6].

Подібно до того, як еверолімус долає механізми резистентності до дії гормонів, можна очікувати, що він буде сприяти підвищенню ефективності анти-HER2/неу-терапії, важливим елементом якої є блокування активації рецептора епідермального фактора росту. Розвиток резистентності до трастузумабу, наприклад, пов'язують з підсиленням сигналу через рецептор IGF-1R, вкороченням рецептора HER2, активацією шляху PI3K/AKT, відсутністю або низьким рівнем PTEN, підвищенням активності AKT або pAKT. Інгібітори mTOR впливають на ці механізми. Крім того, продемонстрований синергізм інгібіторів mTOR і трастузумабу in vitro та in vivo. Тому онкологи з нетерпінням очікують результатів дослідження BOLERO-1, у якому порівнюють ефективність комбінації паклітакселу з трастузумабом та еверолімусом або без останнього [12].

Нові препарати — нова токсичність

Загальновідомо: висока токсичність лікування, що особливо характерна

для багатьох цитостатиків і їх комбінацій, суттєво обмежує можливості протипухлинної терапії. Багато таргетних засобів мають дуже характерні й, виходячи з механізму дії, очікувані види токсичності (наприклад, шкірні висипання у випадку застосування моноклональних антитіл, що блокують рецептори епідермального фактора росту, або артеріальні гіпертензії у разі лікування антиангіогенними засобами). У хворих, які отримували еверолімус, частіше зустрічалися стоматит, анемія, гіперглікемія, неінфекційні пневмоніти різного ступеня тяжкості. Унаслідок цього в дослідженні BOLERO-2 у групі еверолімусу частіше доводилося редукувати дозу або навіть достроково припинити терапію (4% випадків у групі екземестану проти 19% у групі комбінованої терапії). Майже чверть пацієнток, включених у дослідження, припинили терапію еверолімусом до настання прогресування захворювання. Але це не завдало значно змінити перебіг хвороби у більшості хворих і домогтися тривалого контролю захворювання. Більш того, розвиток додаткових побічних ефектів за умови забезпечення адекватного спостереження за хворими та своєчасної корекції доз не призводило до погіршення якості їх життя [11].

Результати дослідження BOLERO-2 дозволили зареєструвати еверолімус за показаннями «лікування пацієнток у постменопаузі з гормонозалежним поширеним РГЗ в комбінації з інгібіторами ароматази після попередньої ендокринної терапії» в США, країнах Єврозою і багатьох інших державах (у т. ч. в Україні під назвою Афінітор). Багато онкологів вважають, що вперше продемонстрований синергізм гормон- і таргетної терапії є найважливішим кроком у галузі гормонального лікування РГЗ за останні десятиріччя.

Література

1. Strebhardt K., Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nature Reviews Cancer*. 2008; 8: 473-480.
2. Brown E.J., Albers M.W., Shin T.B. et al. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature*. 1994; 369: 756-758.
3. Cohen E.E. mTOR: the mammalian target of replication. *J Clin Oncol* 2008; 26 (3): 348-9.
4. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-2281.
5. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-456.
6. www.cancerprogress.net/cca
7. Pavel M.E., Hainsworth J.D., Baudin E. et al. RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 10: 378(9808): 2005-2012.
8. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364 (6): 514-523.
9. Johnston S.R. Combinations of endocrine and biological agents: present status of therapeutic and presurgical investigations. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (2 Pt 2): 889s-899s.
10. Bachelot T., Bourcier C., Cropet C. et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (22): 2718-2724.
11. Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (6): 520-529.
12. Hurvitz S.A., Andre F., Burris U.A. et al. BOLERO-1: A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of everolimus in combination with trastuzumab and paclitaxel as first-line therapy in women with HER2-positive (HER2+), locally advanced or metastatic breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl): abstr TPS648.

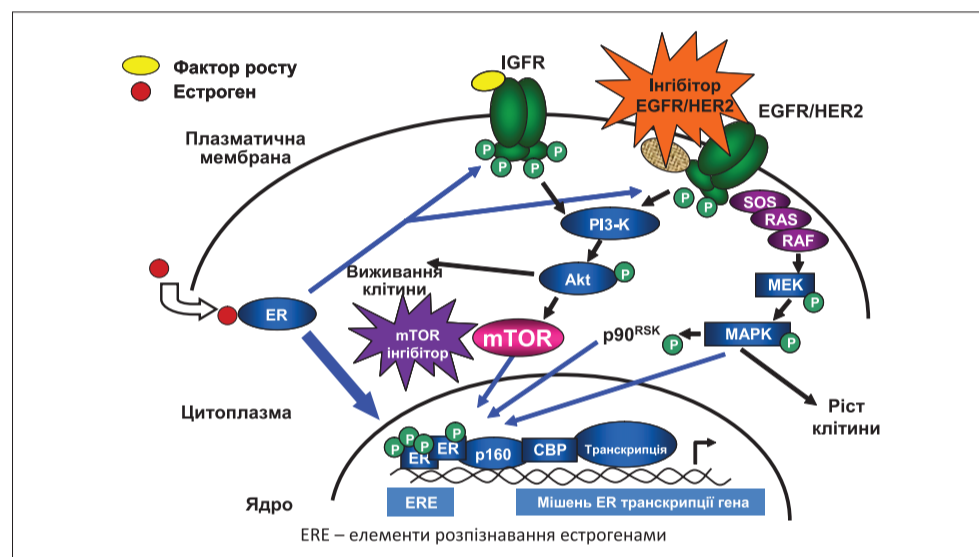
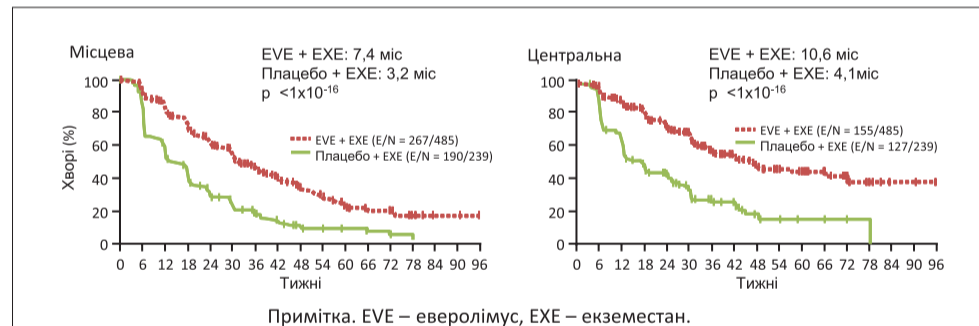


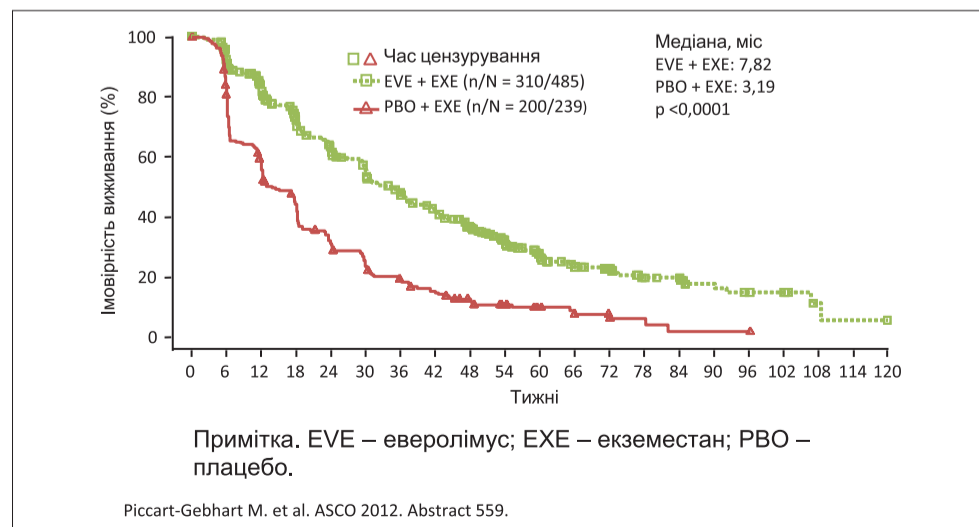
Рис. 1. Crosstalk між каскадами реакцій, що стимулюються естрогенами та іншими сигналами [9]



Примітка. EVE – еверолімус, EXE – екземестан.

Суттєве покращення PFS у групі еверолімусу спостерігалася в усіх підгрупах: за віком, попередньою гормоночутливістю, наявністю вісцеральних метастазів, загальним станом, попередньою хіміотерапією, кількістю ліній попередньої терапії, статусом рецепторів прогестерону (PR)

Рис. 2. BOLERO-2: виживаність без прогресування за місцевою і центральною оцінкою (спостереження – 12 міс) [11]



Примітка. EVE – еверолімус; EXE – екземестан; PBO – плацебо.

Рис. 3. BOLERO-2: виживаність без прогресування (спостереження – 18 міс) [12]