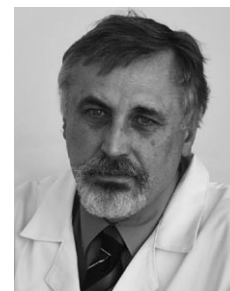


Nowe możliwości celowanego leczenia uogólnionego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

New possibilities of targeted therapy for advanced hormone receptor-positive breast cancer

prof. nadzw. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski
Klinika Onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski



STRESZCZENIE

Badania molekularne wykazały, że rak piersi jest grupą heterogennych chorób o różnych cechach biologicznych i różnym rokowaniu. Z klinicznego punktu widzenia raka piersi podzielić można na trzy różne typy o odmiennej podatności na leczenie. W jednej z tych grup komórki raka piersi mogą zawierać receptory estrogenowe i/lub progesteronowe. Ten typ raka reaguje na leczenie hormonalne. Hormonoterapia jest podstawową metodą leczenia chorych na raka piersi, jest również najstarszą metodą leczenia systemowego nowotworów. Ze względu na dużą skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa jest ona szeroko stosowana. Niestety nie wszyscy chorzy z dodatnimi receptorami estrogenowymi lub progesteronowymi odnoszą jednakowe korzyści z jej zastosowania, u wielu z nich dojdzie do progresji choroby mimo wcześniejszej dobrej odpowiedzi na to leczenie. Przyczyn może być wiele. Jedną z nich jest krzyżowanie się szlaku przewodzenia sygnałów związanych z receptorem estrogenowym z innymi szlakami. Wewnątrzkomórkowy szlak przewodzenia sygnałów związanych z 3-kinazą fosfatydylinozytolu (PI3K/Akt/mTOR) jest głównym miejscem przekazywania i krzyżowania się sygnałów związanych z aktywnością receptorów dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka i innych receptorów kinaz tyrozynowych. Do nieprawidłowej aktywacji szlaku PI3K/Akt/mTOR często dochodzi w rakach piersi. Ewerolimus jest lekiem hamującym sygnały proliferacji przez hamowanie aktywności białka kinazy mTOR. Białko to odgrywa kluczową rolę w regulacji podziału komórek i wzrostu naczyń krwionośnych. Skojarzenie leczenia hormonalnego z zahamowaniem PI3K oraz mTOR poprawiło wyniki leczenia, co zostało udowodnione w badaniu randomizowanym III fazy. Wyniki tego badania mogą przyczynić się do powstania nowego standardu leczenia chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora estrogenowego.

SŁOWA KLUCZOWE: rak piersi, hormonoterapia, hormonooporność, szlak PI3K/Akt/mTOR, inhibitor mTOR, ewerolimus

ABSTRACT

Molecular studies have shown that breast cancer is a heterogeneous disease with different biological features and different prognosis. From clinical point of view breast cancer patients could be divided into three types with diverse sensitivity to therapy. In one of these groups hormone receptor positive breast cancers are sensitive to endocrine treatment. This therapy is the primary treatment of breast cancer patients and is also the oldest method of systemic treatment. Due to high efficacy and good toxicity profile is widely used. Unfortunately not all patients with hormone receptor-positive breast cancer have the same benefit. Many of them progress despite prior good response to such treatment. There are many reasons for that. One of them is the existing cross-talk between estrogen receptors and the other signaling pathways. Intracellular phosphoinositide 3-kinase pathway (PI3K/Akt/mTOR) is the major site of transmission and cross-talks associated with the activity of human epidermal growth factor receptors and other receptor tyrosine kinases. The PI3K pathway is frequently aberrantly activated in breast cancers. Everolimus is a drug that inhibits the proliferation signals by inhibiting mTOR kinase activity. This protein plays a key role in the regulation of cell division and blood vessel growth. The combination of endocrine therapy with inhibition of PI3K and mTOR improved treatment results, as it was shown in randomized phase III study. These results may set a new standard of care for women with advanced hormone receptor-positive breast cancer.

KEY WORDS: breast cancer, endocrine therapy, endocrine resistance, PI3K/Akt/mTOR pathway, mTOR inhibitor, everolimus

Badania molekularne wykazały, że rak piersi jest grupą heterogenicznych chorób o różnych cechach biologicznych i różnym rokowaniu. Z klinicznego punktu widzenia raka piersi można podzielić na trzy typy o różnej odmiennej podatności na leczenie. Komórki raka piersi mogą zawierać receptory estrogenowe i/lub progesteronowe. Ten typ raka reaguje na leczenie hormonalne. Raki zawierające nadmierną ilość receptorów HER2 są wrażliwe na leki hamujące przewodzenie sygnałów zależnych od tego receptora. Raki niezawierające receptorów estrogenowych, progesteronowych, ale zawierające fizjologiczną ilość receptorów HER2 tworzą typ raka zwanego potrójnie ujemnym [1]. Obecnie nieznana jest celowana terapia skuteczna w tym typie raka [2].

Hormonoterapia jest podstawową metodą leczenia raka piersi, jest również najstarszą metodą leczenia systemowego nowotworów. Jej stosowanie zapoczątkowano w końcu XIX w. Leczenie hormonalne stosowano u chorych na raka piersi, zanim odkryto hormony i poznano zasady ich działania. Leczenie hormonalne pierwotnie polegało na wykonywaniu u kobiet miesięczkujących owarietomii. Wskazania do wykonania tego zabiegu ustalano empirycznie. Kolejne lata przyniosły wprowadzenie dalszych metod leczenia hormonalnego [3, 4]. Do lat 70. XX w. wskazania do leczenia hormonalnego wynikały z lokalizacji i zaawansowania zmian nowotworowych, tempa ich narastania i wieku chorych. Odkrycie receptorów dla estrogenów i progestagenów oraz poznanie biologicznych mechanizmów

działania hormonów pozwoliło na poznanie mechanizmu działania leków hormonalnych. W wielu badaniach klinicznych wykazano zależność między wynikami leczenia hormonalnego a zawartością receptorów estrogenowych i progesteronowych w komórkach raka. Stwierdzono, że leczenie hormonalne może być skuteczne jedynie u chorych, u których w komórkach raka wykazano występowanie dużej ilości receptorów estrogenowych lub progesteronowych. Leczenie hormonalne stało się tym samym pierwszą molekularnie celowaną terapią u chorych na nowotwory [5].

Celem leczenia hormonalnego chorych na raka piersi jest zmniejszenie oddziaływania endogennych estrogenów na komórki raka. Obniżenie wpływu estrogenów na te komórki powoduje korzystne skutki kliniczne. Leczenie hormonalne może zatem zmienić naturalny przebieg raka.

Receptory estrogenowe lub progestagenowe stwierdza się w ok. 60–75% wszystkich inwazyjnych raków piersi. Ostatnie doniesienia EBCCTG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) z Oksfordu wskazują, że znaczenie predykcyjne dla odpowiedzi na leczenie tamoksyfenem ma jedynie zawartość receptora estrogenowego [6]. Leczenie hormonalne jest wskazane u tych chorych we wszystkich fazach choroby. Leki stosowane w hormonoterapii należą do kilku grup o różnym mechanizmie działania. Selektywne modyfikatory receptora estrogenowego, takie jak tamoksyfen, wiążą się z tym receptorem. Czyste anty-

estrogeny, takie jak fulwestrant, wiążą się z receptorem estrogenowym w sposób nieodwracalny i powodują zmniejszenie liczby receptorów. Inhibitory aromatazy: anastrozol, letrozol, eksemestan, hamują syntezę estrogenów w tkankach obwodowych. Agoniści czynnika uwalniającego hormon lutemizujący wywołują efekt farmakologicznej owariektomii. Leki hormonalne są niezwykle cennym narzędziem w leczeniu nowotworów. Ze względu na dużą skuteczność i dobry profil toksyczności są szeroko stosowane. Niestety nie wszyscy chorzy z dodatnimi receptorami estrogenowymi lub progestagenowymi odnoszą jednakowe korzyści z podawania tych leków.

W przypadku stosowania tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym u ponad 30% leczonych występuje nawrót raka w ciągu 15 lat od leczenia radykalnego. W przypadku stosowania w leczeniu uzupełniającym inhibitorów aromatazy nawrót w ciągu 9 lat od leczenia radykalnego następuje u ok. 20% leczonych.

Przyczyn różnej reakcji na leczenie hormonalne u chorych na raka piersi zawierającego w komórkach receptor dla estrogenów jest kilka: zmiany statusu receptora estrogenowego (np. zmiany lub brak ekspresji ER α), zmiany ekspresji koregulatorów, krzyżowanie się szlaku przewodzenia sygnałów związanych z receptorem estrogenowym z innymi szlakami. W efekcie blokada samego receptora estrogenowego lub obniżenie stężenia estrogenów w środowisku może być niewystarczające do zablokowania sygnałów zwiększających zdolność do proliferacji komórek raka [8]. Szlaki przewodzenia sygnałów związanych z czynnikami wzrostu krzyżują się ze szlakami związanymi z receptorem dla estrogenów. U chorych z nadmierną ekspresją receptora HER2 i z jednoczesną obecnością receptora estrogenowego skuteczność leczenia hormonalnego jest mniejsza niż u chorych z fizjologiczną zawartością tego receptora. U chorych na uogólnionego raka piersi z dodatnim receptorem estrogenowym i nadmierną ekspresją receptora HER2 skojarzone leczenie lekami anti-HER2 i inhibitorem aromatazy jest skuteczniejsze niż stosowanie jedynie leku hormonalnego [9, 10]. Podanie leków hormonalnych i leków blokujących przewodzenie sygnałów związanych z receptorem EGFR również przynosi lepszy efekt niż podawanie wyłącznie leków hormonalnych [11].

Wewnątrzkomórkowy szlak przewodzenia sygnałów związanych z 3-kinazą fosfatydyloinozytolu (PI3K) jest najważniejszym miejscem przekazywania i krzyżowania sygnałów związanych z aktywnością receptorów dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka (HER, *human epidermal growth factor receptor*) i innych receptorów kinaz tyrozynowych. Produktem PI3K jest 3 fosforan fosfatydyloinozytolu (PIP₃), który służy jako miejsce dokujące kinazy Akt (kinazy białkowej B) oraz kinazy 1 zależnej od fosfatydyloinozytolu (PDK1). Pobudzona w drodze fosforylacji Akt aktywuje

białko mTOR (cel dla rapamycyny u ssaków). W efekcie stymulowana jest synteza białek i wzrost komórki [12].

Nieprawidłowa aktywacja szlaku PI3K występuje często w rakach piersi. Większość mutacji dotyczy genu *PI3KCA*. Mutacje aktywujące *PI3KCA* występują w ok. 20–25% raków piersi. W rakach zawierających receptor estrogenowy mutacje aktywujące szlak PI3K występują w ponad 30% przypadków [12]. W komórkach zawierających receptor estrogenowy aktywacja PI3K powoduje pobudzenie zależnej i niezależnej od estrogenów aktywności transkrypcyjnej. Może to prowadzić do powstawania oporności na leki hormonalne i leki działające na receptor HER2. W badaniach laboratoryjnych wykazano, że aktywacja szlaku związanego z PI3K prowadzi do oporności na leki anti-HER2 i leki hormonalne. Zahamowanie szlaku przewodzenia związanego z PI3K powoduje przełamanie oporności na te leki [12].

Ewerolimus jest lekiem hamującym sygnały proliferacji przez hamowanie aktywności białka kinazy mTOR. Białko to odgrywa kluczową rolę w regulacji podziału komórek i wzrostu naczyń krwionośnych [13].

W badaniach przedklinicznych wykazano, że w komórkach raka piersi ewerolimus w połączeniu z inhibitorami aromatazy działa w sposób synergiczny i powoduje zahamowanie proliferacji oraz nasilenie apoptozy [14]. W badaniach klinicznych oceniono skuteczność ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z lekami hormonalnymi u chorych na raka piersi.

W przeprowadzonym niedawno randomizowanym badaniu II fazy w leczeniu neoadiuwantowym porównano skuteczność ewerolimusu i letrozolu z monoterapią letrozolem. Badanie przeprowadzono z udziałem 270 chorych na raka zawierającego receptor estrogenowy (ER+). W grupie chorych leczonych w sposób skojarzony częściej obserwowano odpowiedź na leczenie (ocena kliniczna, 68% vs 59%, $p = 0,062$). Leczenie skojarzone powodowało również istotne zmniejszenie ekspresji białka Ki 67 (57% vs 30%, $p < 0,01$) [15].

W 2010 r. Bachelot i wsp. zaprezentowali w czasie San Antonio Breast Cancer Symposium, a w 2012 r. opublikowali wyniki randomizowanego badania, w którym porównali skuteczność i toksyczność leczenia eksperymentalnego złożonego z tamoksyfenu i ewerolimusu z monoterapią tamoksyfenem. Do badania włączono 111 chorych na uogólnionego raka piersi, u których w komórkach raka stwierdzono obecność receptora estrogenowego i którzy uprzednio byli leczeni inhibitorami aromatazy. W przypadku progresji nie było możliwości włączania chorych do ramienia eksperymentalnego. W chwili ogłoszenia wyników mediana obserwacji wynosiła 22 miesiące. Korzyść kliniczną odnotowano u 61,1% leczonych w sposób skojarzony i u 42,1% otrzymujących tylko tamoksyfen. W ramieniu eksperymentalnym mediana

czasu do progresji wynosiła 8,6 miesiąca, a w ramieniu kontrolnym 4,5 miesiąca ($p = 0,0021$). Mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony była statystycznie znamienne dłuższa niż w grupie leczonych tamoksyfenem ($p = 0,007$) [16].

W oparciu o zachęcające wyniki badań II fazy zaplanowano i rozpoczęto randomizowane badanie III fazy. Oceniono w nim skuteczność ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi, w którego komórkach stwierdzono występowanie receptorów dla estrogenów, bez nadekspresji HER-2, uprzednio otrzymujących anastrozol lub letrozol. W badaniu wzięły udział 724 chore, które po randomizacji otrzymywały ewerolimus z eksemestanem bądź placebo z eksemestanem. Randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1 na korzyść leczenia eksperymentalnego. Wśród 485 chorych otrzymujących leczenie skojarzone mediana czasu do progresji w ocenie lokalnej wynosiła 7,4 miesiąca, a u leczonych jedynie eksemestanem 3,2 miesiąca ($p < 1 \times 10^{-16}$). Chore leczone w sposób skojarzony odniosły korzyść kliniczną w 50,5% przypadków, a leczone monoterapią w 25,5% ($p < 0,0001$). Ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń niemożliwe było przeprowadzenie analizy przeżycia całkowitego [17].

W czasie San Antonio Breast Cancer Symposium 2011 przedstawiono uaktualnione wyniki badania BOLERO-2 (mediana obserwacji wynosiła 12 miesięcy), gdzie potwierdzono korzyść z leczenia skojarzonego, a zmniejszenie ryzyka progresji choroby przy stosowaniu leczenia skojarzonego utrzymywało się na podobnym poziomie ($HR = 0,44$) [18]. To tylko potwierdza, że takie łączenie dwóch terapii celowanych jest korzystne i skuteczne w tej grupie chorych.

Hormonoterapia, jako najstarsza forma leczenia celowanego, jest zalecana do rozważenia w pierwszej kolejności u chorych na raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Jednak w trakcie tego leczenia w wielu przypadkach dochodzi do nawrotu lub progresji choroby. Wynika to między innymi z uruchomienia alternatywnych szlaków przewodzenia w komórce nowotworowej. W ciągu ostatnich lat zidentyfikowano wiele cząsteczek oraz wewnątrzkomórkowych nowych szlaków przewodzenia związanych z hormonoopornością. Dobrym przykładem jest szlak PI3K/Akt/mTOR. Skojarzenie leczenia hormonalnego z zahamowaniem PI3K oraz mTOR poprawiło wyniki leczenia, co zostało wykazane w badaniu randomizowanym III fazy. Jego wyniki mogą przyczynić się do powstania nowego standardu leczenia chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora estrogenowego.

Piśmiennictwo

1. Michaela J., Higgins M.J., Baselga J.: Targeted therapies in breast cancer. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(10): 3797-3803.
2. Hudis C.A., Gianni L.: Triple-Negative Breast Cancer: An Unmet Medical Need. *The Oncologist* 2011; 16(suppl 1): 1-11.
3. Lov R.R., Philips R.: Oophorectomy for Breast Cancer: History Revisited. *Journal of the National Cancer Institute* 2002 October 2; 94(19).
4. Beatson G.T.: On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-107.
5. Puhalla S. et al.: Hormonal therapy in breast cancer: A model disease for the personalization of cancer care. *Molecular Oncology* 2012; 6: 222-236.
6. EBCTCG 2005. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
7. EBCTCG. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011 Aug 27; 378(9793): 771-84.
8. Zilli M. et al.: Molecular mechanisms of endocrine resistance and their implication in the therapy of breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009; 1795: 62-81.
9. Kaufman B. 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: 5529-5537.
10. Johnston S. et al.: Lapatinib Combined With Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538-5546.
11. Johnston S.: Combinations of Endocrine and Biological Agents: Present Status of Therapeutic and Presurgical Investigations. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 889s-899.
12. Baselga J.: Targeting the Phosphoinositide-3 (PI3) Kinase Pathway in Breast Cancer. *The Oncologist* 2011; 16(suppl 1): 12-19.
13. Margariti N. et al.: Overcoming breast cancer drug resistance with mTOR inhibitors. Could it be a myth or a real possibility in the short-term future? *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 128: 599-606.
14. Boulay A. et al.: Dual Inhibition of mTOR and Estrogen Receptor Signaling In vitro Induces Cell Death in Models of Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 5319-5328.
15. Baselga J. et al.: Phase II Randomized Study of Neoadjuvant Everolimus Plus Letrozole Compared With Placebo Plus Letrozole in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2630-2637.

16. Bachelot T. 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.* 30. Published Ahead of Print on May 7, 2012 [online: 10.1200/JCO.2011.39.0708].
17. Baselga J. et al.: Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520-529.
18. Hortobagyi G. et al.: Everolimus for Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer: Updated Results of the BOLERO-2 Phase III Trial. SABCC 2011, abstract nr S3-7.

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski
Klinika Onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock
e-mail: tadeusz.pienkowski@gmail.com