



Эверолимус (Афинитор) в лечении рака молочной железы

К.м.н. Е.И. БОРИСОВА

Показана эффективность эверолимуса в преодолении резистентности опухоли к трастузумабу при HER2-позитивном раке молочной железы (РМЖ), а также при добавлении ко второй линии гормонотерапии при гормонозависимом РМЖ, в том числе при вторичной резистентности к гормонотерапии первой линии терапии. В настоящее время изучается эффективность эверолимуса в комбинированной терапии трижды негативного РМЖ.

Введение

Эверолимус является селективным ингибитором mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) – медиатора сигнального пути PI3K/Akt, активация которого усиливает деление клетки, рост кровеносных сосудов и клеточный метаболизм. В терапии онкологических заболеваний эверолимус применяется при распространенном и/или метастатическом почечно-клеточном раке при неэффективности предшествующей терапии ингибиторами тирозиновых киназ и/или цитокинами. В США препарат разрешен к использованию при неоперабельных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы; в Швейцарии – при субэпидимальной гигантоклеточной астроцитоме. В настоящее время препарат активно исследуется в монотерапии или в комбинациях с другими препаратами при целом ряде опухолей: раке молочной железы, гепатоцеллюлярном раке,

раке желудка, холангиокарциноме, В-клеточной лимфоме, мелкоклеточном и немелкоклеточном раке легкого, раке предстательной железы, щитовидной железы, эндометрия и др. Данная статья посвящена применению эверолимуса при раке молочной железы (РМЖ).

Мутации сигнального пути PI3K/Akt часто встречаются при РМЖ. PI3K/Akt участвует в реализации эффектов рецепторов семейства HER, рецептора эстрогена (РЭ), рецептора инсулиноподобного фактора роста и является одним из важных механизмов развития резистентности к трастузумабу и, вероятно, к гормональным препаратам [1]. Эверолимус в монотерапии у больных РМЖ показал умеренную активность, частота объективного ответа – полная регрессия (ПР) + частичная регрессия (ЧР) – составила 12%. Рекомендованный режим применения – ежедневно 10 мг [2]. С целью преодоления или профилактики раз-

вития резистентности к лечению эверолимус активно применяется в комбинациях с химиотерапией, гормонотерапией и таргетными препаратами. Рассмотрим данные об использовании эверолимуса в трех основных группах РМЖ – HER2-позитивном, РЭ/ПР-позитивном (ПР – рецептор прогестерона) и трижды негативном раке.

HER2-позитивный РМЖ

Предклинические исследования показали, что применение комбинации эверолимуса и трастузумаба позволило преодолеть резистентность к трастузумабу [3]. Несколько авторов представили позитивные результаты клинических исследований I–II фазы, в которых применялись комбинации с эверолимусом у больных с прогрессированием на фоне химиотерапии, включавшей трастузумаб. P. Morrow и соавт. в исследовании I–II фазы у больных, получавших комбинации с трастузумабом (1–2-я линии) и лапатинибом (1-я линия), проводили лечение эверолимусом в дозе 5–10 мг/сут и трастузумабом 6 мг/кг каждые 3 недели. В фазе II исследования эверолимус применялся в дозировке 10 мг/сут. В исследовании было включено 47 больных, 9 из них ранее получали лапатиниб. ЧР достигнута у 7 больных (15%), стабилизация более 6 меся-



цев – у 9 (19%). Медиана времени до прогрессирования составила 4,1 мес. Основными побочными эффектами терапии были утомляемость, инфекции, мукозиты [4].

G. Jerusalem и соавт. в исследовании IV фазы больным, резистентным к лечению трастузумабом, назначали эверолимус 5 мг ежедневно или 30 мг еженедельно в комбинации с винорельбином 25 мг/м² в 1-й, 8-й дни каждые 3 недели и трастузумабом 2 мг/кг еженедельно. Оценена эффективность терапии у 47 больных: частота объективного ответа составила 19,1%, контроль заболевания достигнут у 83% больных; медиана времени до прогрессирования – 30,7 недель [5].

В исследовании IV фазы F. Andre и соавт. 33 больных (31 пациентка ранее получала таксаны, у 32 больных наблюдалась резистентность к трастузумабу) получали эверолимус 5–10 мг ежедневно или 30 мг еженедельно в комбинации с паклитакселом 80 мг/м² и трастузумабом 2 мг/кг еженедельно. Рекомендованная доза эверолимуса – 10 мг/сут. Оценена эффективность терапии 27 пациентов. Полная и частичная регрессия составила 44%, контроль болезни более 6 мес. достигнут у 74%, медиана времени до прогрессирования – 34 недели (29,1–40,7). Среди 11 больных, резистентных к таксанам и трастузумабу, общий ответ составил 55%. Уровень токсичности был приемлемым: нейтропения 3–4-й степени отмечена у 17 больных из 33 (52%), фебрильная нейтропения – у 2 больных. В связи с нейтропенией доза паклитаксела была уменьшена у 9 больных. Стomatит 2-й и 3-й степени отмечен у 20 и 7 больных соответственно. У 6 из этих больных доза эверолимуса была редуцирована, у одной пациентки препарат отменен. У 1 больной отмечен неинфекционный интерстициальный пульмонит 3-й степени, симптомы которого полностью регрессировали в течение 2 недель после прекращения лечения [6].

В исследовании II фазы F. Dalenc и соавт. у 55 больных, резистентных к трастузумабу и таксанам, приме-

няли паклитаксел 80 мг/м² внутривенно в 1, 8, 15-й дни каждые 4 недели, трастузумаб еженедельно 2 мг/кг, эверолимус 10 мг ежедневно. Прогрессирование на фоне лечения по поводу метастатического заболевания или вскоре после его окончания (в течение 3 мес. после лечения трастузумабом или в течение 4 мес. после химиотерапии таксанами), а также в течение года после окончания адъювантного лечения оценивалось как резистентность. Медиана предшествующих линий химиотерапии по поводу метастатического заболевания составила 3 (0–8) мес., 68% больных получили антрациклины, 62% – лапатиниб. Эффективность комбинации с эверолимусом оценена у 25 больных: ЧР достигнута у 20%, стабилизация заболевания – у 56% больных. Переносимость была удовлетворительная: 3–4-я степень нейтропении выявлена у 32% больных, включая 1 случай фебрильной нейтропении, stomатит 3-й степени – у 13%, астения/слабость 3-й степени – у 5% [7].

В 2013 г. ожидаются результаты двух крупных международных рандомизированных исследований III фазы. В исследовании BOLERO-1 сравнивается комбинация трастузумаба и паклитаксела с эверолимусом и без него в первой линии лечения HER2-позитивного РМЖ [8].

В исследовании BOLERO-3 изучается эффективность эверолимуса в сравнении с плацебо в комбинации с трастузумабом и винорельбином во 2–3-й линиях лечения после прогрессирования на фоне трастузумаба и таксанов [9]. Результаты этих исследований дадут окончательный ответ, насколько добавление эверолимуса увеличивает время до прогрессирования и ответ на лечение HER2-позитивного РМЖ.

Гормонопозитивный рак молочной железы

В предклинических исследованиях на рецептор-позитивных моделях РМЖ эверолимус показал эффективность, сокращая рост опухолевых клеток, а также усиливал

эффективность гормонотерапии в комбинированных режимах. В исследованиях *in vitro* применение ингибиторов mTOR приводило к восстановлению чувствительности к гормонотерапии в резистентных клетках РМЖ [10]. J. Baselga и соавт. в исследовании эверолимуса при гормоночувствительном РМЖ применяли в неoadъювантном режиме летрозол в комбинации с эверолимусом или плацебо в течение 4 мес. у 270 больных. Эффект лечения оценивался тремя методами. Преимущество в группе больных, получавших эверолимус, отмечено при оценке методом пальпации (частота объективного ответа 68,1% против 59,1% в группе плацебо, $p = 0,0616$) и при ультразвуко-

Уже сегодня можно сказать, что эверолимус нашел свое применение в лечении РМЖ как препарат, позволяющий преодолевать резистентность опухоли к трастузумабу. Опубликованные результаты исследований I–II фазы свидетельствуют, что добавление эверолимуса при HER2-позитивном РМЖ позволяет добиться неплохих результатов.

вой оценке (58% против 47% соответственно, $p = 0,0352$). При использовании маммографии достоверной разницы не получено (36,2% в группе эверолимуса против 39,4% в группе плацебо, $p = 0,7039$). Токсичность 3–4-й степени отмечена у 22,6% больных, получавших эверолимус, и у 3,8%, получавших плацебо. Доза была снижена или лечение прервано в связи с побочными эффектами у 52,9% и у 7,6% соответственно. Больным проводили биопсию опухоли перед лечением и на 15-й день приема препаратов с определением ряда маркеров, в том числе Ki-67. Выявлено, что снижение пролиферативной активности на 15-й день отмечалось значительно чаще в группе боль-



ных, получавших эверолимус, чем в группе плацебо, – 57% против 30% соответственно [11].

Получены предварительные результаты крупного международного рандомизированного исследования III фазы BOLERO-2. В исследование включены 724 пациентки, рефрактерные к гормонотерапии нестероидными ингибиторами ароматазы (летрозол или анастрозол). 485 больных получили экземестан 25 мг/сут в комбинации с эверолимусом 10 мг/сут, 239 – монотерапию экземестаном 25 мг/сут. Анализ показал, что в группе эверолимуса время до прогрессирования увеличилось до 11,0 мес. в сравнении с 4,1 мес. при монотерапии экземестаном (HR 0,36; 95% ДИ 0,27–0,47; $p < 0,0001$). Общий ответ и контроль болезни также были выше в группе больных, получавших эверолимус (12% против 1,3% и 50,5% против 25,5% в группе монотерапии экземестаном соответственно). Основными побочными эффектами 3–4-й степени были: стоматит (8% против 1%), анемия (7% против 1%), одышка (4% против 1%), гипергликемия (5% против < 1%), слабость (4% против 1%), неинфекционный пульмонит (3% против 0%) в группах эверолимуса и монотерапии экземестаном соответственно [12, 13].

нотерапии. Многие пациентки получали химиотерапию: 51% – в адъювантном режиме, 25% – по поводу метастатического заболевания. Рандомизация проводилась по двум направлениям: тамоксифен (57 больных) или тамоксифен + эверолимус (54 больных). Контроль заболевания (стабилизация не менее 6 мес.) составил 42,1% и 61,1% в группах тамоксифена и тамоксифена с эверолимусом соответственно, медиана времени до прогрессирования – 4,5 и 8,5 мес. ($p = 0,008$). Переносимость лечения была удовлетворительной в обеих группах. Доза эверолимуса была снижена до 5 мг в сутки в связи с токсичностью у 15 больных (28%), 3 больных, получавших тамоксифен, и 2 больных, получавших комбинированную терапию, прекратили лечение. К побочным эффектам 3–4-й степени относились стоматит (10% в группе получавших эверолимус, в группе тамоксифена таких реакций не наблюдалось) и болевой синдром (19% и 7% в группе эверолимуса и тамоксифена соответственно) [14].

Позже авторы того же исследования провели интересный анализ результатов лечения по подгруппам: выделили пациентов с первичной и вторичной гормонорезистентностью; с висцеральными метастазами и без них; больных, получавших ранее полихимиотерапию и не получавших таковую. К первично гормонорезистентным отнесли больных, прогрессирующих в течение первых 6 мес. после начала гормонотерапии первой линии по поводу метастатического заболевания или на фоне адъювантной гормонотерапии; к вторично резистентным – прогрессирующим через 6 мес. и более после окончания адъювантного лечения или после 6 мес. приема ингибиторов ароматазы по поводу диссеминированного заболевания. Анализ показал, что преимущество во времени до прогрессирования при добавлении эверолимуса к тамоксифену наиболее выражено при вторичной резистентности к гормоно-

терапии в первой линии. Другие факторы (наличие висцеральных метастазов или предшествующая химиотерапия) не имели значения [15].

Еще в одном подобном исследовании II фазы рассматривается эффективность комбинации фулвестранта и эверолимуса у больных после прогрессирования на фоне гормонотерапии ингибиторами ароматазы. Для сравнения эффективности будет использован исторический контроль (данные, полученные в исследовании EFECT). Предполагается, что медиана времени до прогрессирования значительно превысит таковую при монотерапии фулвестрантом (3,7 мес.). В первом предварительном сообщении медиана времени до прогрессирования у 11 пациентов составила 13 мес. [16].

Трижды негативный рак молочной железы

Существуют теоретические предпосылки применения эверолимуса при трижды негативном РМЖ. Эта форма РМЖ характеризуется высокой частотой потери PTEN и активации Akt [17]. Учитывая это обстоятельство, можно предположить, что применение ингибитора mTOR позволит повысить эффективность химиотерапии. Возможно использование комбинации эверолимуса с цисплатином, резистентность к которому обусловлена активацией mTOR; *in vitro* показано значительное увеличение эффективности цисплатина при добавлении эверолимуса [18]. Хотя трижды негативный РМЖ характеризуется высокой частотой экспрессии рецептора эпидермального фактора роста, попытки применения ингибиторов EGFR не привели к успеху. Активация Akt по механизму обратной связи при применении ингибитора mTOR позволила на некоторых клеточных линиях трижды негативного РМЖ повысить чувствительность опухолевых клеток к ингибитору EGFR [19]. Т. Liu и соавт. показали, что синергизм ингибиторов mTOR и лапатиниба проявляется в клеточных линиях с низким исходным уровнем фактора eIF4E.

Не вызывает сомнений улучшение эффекта лечения и увеличение времени до прогрессирования при включении эверолимуса во вторую линию гормонотерапии при гормонозависимом РМЖ.

Исследование II фазы TAMRAD имело аналогичные критерии включения. Все участники исследования (111 человек) прошли первую линию гормонотерапии ингибиторами ароматазы, у 91% больных отмечено прогрессирование болезни на фоне лечения или в течение 6 месяцев после окончания адъювантной гормо-



Эти результаты могут в будущем стать основой для клинического применения данной комбинации при трижды негативном РМЖ [20].

Тем не менее в настоящее время клинические результаты применения эверолимуса при трижды негативном РМЖ пока не дают повода для оптимизма. В исследовании II фазы I. Mayer и соавт. у 35 из 55 пациенток с трижды негативным РМЖ применяли комбинацию паклитаксела, цисплатина и эверолимуса. Авторы заключили, что добавление ингибитора mTOR не улучшило результатов по сравнению с историческим контролем [21].

В небольшом исследовании I фазы, в котором изучалась токсичность и эффективность комбинации эрлотиниба и эверолимуса у больных, прошедших несколько линий предшествующей химиотерапии (в среднем 4 линии), участвовали всего 3 больных с трижды негативной формой РМЖ. Описаны побочные эффекты комбинированной терапии, максимально переносимые дозы составили: эрлотиниб 100 мг и эверолимус 2,5 мг ежедневно. К сожалению, противоопухолевый эффект у больных в исследовании не был достигнут [22].

Ожидается публикация результатов подысследования в программе GEPARQUINTO, в котором пациенты, не ответившие на химиотерапию эпирубицином и циклофосфамидом в комбинации с бевацизумабом и без него, получали монотерапию паклитакселом или комбинацию паклитаксела с эверолимусом, при этом 27% из 402 больных были трижды негативными [23].

Заключение

Таким образом, уже сегодня можно сказать, что эверолимус нашел свое применение в лечении РМЖ как препарат, позволяющий преодолевать резистентность у опухолей к трастузумабу. Опубликованные результаты исследований I–II фазы свидетельствуют, что добавление эверолимуса при HER2-позитив-

ном РМЖ позволяет добиться неплохих результатов. Безусловно, резистентность к трастузумабу отличается от резистентности к химиопрепаратам. Так, например, в случае прогрессирования HER2-позитивного заболевания на фоне лечения трастузумабом и паклитакселом повторно может быть назначен трастузумаб в комбинации с винорельбином. Тем не менее хороший эффект при повторном назначении трастузумаба и паклитаксела в комбинации с эверолимусом у больных с прогрессированием на фоне трастузумаба и таксанов [6] свидетельствует о несомненной эффективности препарата в преодолении резистентности опухоли к трастузумабу. С этой точки зрения интересна работа P. Morrow и соавт. [4], в которой при использовании комбинации трастузумаба и эверолимуса (без химиотерапии) контроль заболевания был достигнут у 34% больных с прогрессированием на фоне химиотерапии с включением трастузумаба. Какова может быть роль эверолимуса в профилактике развития резистентности к трастузумабу в первой линии лечения – на этот вопрос ответят данные исследования BOLERO-1, которые мы получим позже.

Не вызывает сомнений улучшение эффекта лечения и увеличение времени до прогрессирования при включении эверолимуса во вторую линию гормонотерапии при гормонозависимом РМЖ. Синергический эффект наблюдается не только при применении экземестана (в исследовании BOLERO-2), но и в комбинации с тамоксифеном и фулвестрантом. Интересно наблюдение T. Bachelot и соавт. [14], показавших, что наиболее эффективен эверолимус при вторичной резистентности к гормонотерапии первой линии. Преимущество эверолимуса в первой линии гормонотерапии в неoadъювантном лечении не столь очевидно, что, возможно, связано с довольно коротким (4 мес.) курсом применения пре-

парата [11]. Для изучения роли эверолимуса в первой линии гормонотерапии при метастатическом РМЖ необходимы дальнейшие исследования.

Продолжается поиск маркера, который позволил бы дифференцированно назначать эверолимус. F. Andre и соавт. проводят исследование PI3KCA мутаций и потери PTEN. Предполагается, что такие больные получают больше преимуществ от применения эверолимуса.

Поиск маркера, который позволил бы дифференцированно назначать эверолимус, продолжается. F. Andre и соавт. проводят исследование PI3KCA-мутаций и потери PTEN, предполагается, что такие больные получают больше преимуществ от применения эверолимуса. В исследовании J. Baselga и соавт. [11] отмечено, что у больных с PI3KCA-мутациями достигнут более высокий антипролиферативный эффект. У пациентов с потерей PTEN отмечено снижение общей выживаемости ($p = 0,048$), однако корреляции с временем до прогрессирования обнаружено не было [24].

Интересен вопрос о развитии резистентности к эверолимусу. Блокада mTOR при применении эверолимуса приводит к увеличению активированных фосфорилированных форм Akt. Активация этого компенсаторного механизма, возможно, является причиной ограниченной активности препарата. Предотвратить эту активацию на клеточных линиях удалось с помощью анти-IGF-1R моноклональных антител, обладающих отчетливым синергизмом с ингибитором mTOR. В клиническом исследовании I фазы подобная комбинация показала хорошую активность при эстроген-позитивном раке молочной железы с высоким индексом пролиферации Ki-67 [25]. 🍌