

Duálna inhibícia po zlyhaní NSAI ako riešenie rezistencie na hormonálnu terapiu

MUDr. Bibiána Vertáková Krakovská, PhD.

Interná onkologická klinika OÚSA, Bratislava

Karcinóm prsníka je celosvetovo najčastejšie zhubné nádorové ochorenie u žien. Približne 70 – 75 % nádorov prsníka vykazujú pozitívnu hormonálnych receptorov. Endokrinná liečba má dôležité postavenie, preto rozvoj endokrinnnej rezistencie predstavuje obrovský problém. Je dôležité nájsť vhodnú efektívnu liečbu hormón-receptor pozitívneho (HR+) karcinómu prsníka po recidíve alebo progresii na liečbe nesteroidným inhibítorom aromatázy (NSAI). Predklinické a klinické dôkazy ukazujú, že derivát rapamycínu, everolimus (EVE), má priame protirakovinové účinky. Navyše, inhibícia mTOR môže zvýšiť účinnosť endokrinnnej terapie pri nádoroch prsníka. Stratégia duálnej inhibície s endokrinnou terapiou a mTOR inhibítorom bola skúmaná v štúdiu BOLERO-2. Údaje z tejto štúdie preukázali, že kombinácia everolimus (EVE) a exemestan (EXE) významne predlžuje prežívanie bez progresie (PFS) v porovnaní s placebom a exemestanom. Relatívne novou skupinou liekov sú PI3K inhibítory, umožňujú ovplyvnenie endokrinnnej rezistencie zásahom do signálnej kaskády PI3K inázy. Prvé výsledky zaslepanej randomizovanej klinickej štúdie hodnotiacej úlohu PI3K inhibítora u pacientok s karcinómom prsníka boli prezentované na San Antonio Breast cancer Symposium 2014.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, endokrinná rezistencia, nesteroidné aromatázové inhibítory (NSAI), mTOR inhibítor everolimus.

Dual inhibition after failure of NSAI as a solution to hormone therapy resistance

Breast cancer is the most common cancer among women worldwide. Approximately 70 – 75 % of breast cancers exhibit hormone receptor positivity. Endocrine therapy plays an important role, therefore, the development of endocrine resistance is a immense problem. Effective treatments for hormone-receptor-positive (HR+) breast cancer following relapse or progression on nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) therapy are urgently needed. Preclinical and clinical evidence shows that rapamycin derivative everolimus (EVE), has direct anticancer effects. Moreover, mTOR inhibition can enhance the efficacy of endocrine therapy in breast tumors. The strategy of dual inhibition with endocrine therapy and an mTOR inhibitor was investigated in the BOLERO-2 trial. Data from this trial demonstrated that everolimus and exemestane significantly prolonged progression-free survival (PFS) versus placebo plus exemestane alone. A relatively new class of drugs are inhibitors of PI3K, they allow to affect the endocrine resistance by interference with signaling cascade PI3K. The first results of the blinded randomized clinical study evaluating the role of PI3K inhibitor in patients with breast cancer were presented at SABCs 2014.

Key words: breast cancer, endocrine resistance, non-steroidal aromatase inhibitors (NSAIs), mTOR inhibitor everolimus.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(1): 24–27

Úvod

Karcinóm prsníka je celosvetovo najčastejšie zhubné nádorové ochorenie u žien. Výskyt v populácii naďalej narastá, najmä v ekonomicky rozvinutých krajinách Európy a Severnej Ameriky. Je najčastejšou príčinou úmrtia žien mladších ako 50 rokov, s maximom výskytu vo vekovom období 35 – 75 rokov. Prevalencia ochorenia predstavuje až 4-násobok jeho incidencie (1). V posledných dekádach je jednoznačný trend vzostupnej incidencie pri stabilizovanej až klesajúcej mortalite (2). V roku 2008 bolo na Slovensku 2 639 novodiagnostikovaných prípadov u žien a 26 u mužov (na porovnanie v roku 2003 bolo u žien hlásených 2 017 prípadov) (3). Približne 70 – 75 % nádorov prsníka vykazujú pozitívnu hormonálnych receptorov (4). Endokrinná liečba má dôležité postavenie, preto rozvoj endokrinnnej rezistencie predstavuje obrovský problém.

Stratégia hormonovej liečby pri karcinóme prsníka

Nesteroidné aromatázové inhibítory (NSAI – anastrozol, letrozol) 3. generácie sa stali štan-

dardnou súčasťou 1. línie endokrinnnej liečby hormón-receptor pozitívneho (HR+) karcinómu prsníka u postmenopauzálnych pacientok (5). Dosiahnutá miera odpovede (response rate) pre AI v 1. línii liečby pokročilého a metastatického karcinómu prsníka u postmenopauzálnych pacientok je variabilná. Dosahuje od 21 do 46 % pri pokročilom ochorení (6) a približne 40 % v 1. línii liečby metastatického ochorenia (7, 8). U väčšiny pacientok vykazujúcich iniciálnu odpoveď na hormónovú liečbu (vrátane AI) však časom dochádza k poklesu účinnosti liečby na podklade rozvoja rezistencie.

Čím by sa mal onkológ riadiť pri výbere liečby pri pokročilom nádore prsníka u pacientok, u ktorých došlo k rozvoju endokrinnnej rezistencie po 1. línii hormonálnej liečby? Je potrebné zvážiť, či si stav pacienta vyžaduje podanie chemoterapie, teda ide o rýchlo progredujúce ochorenie alebo o ochorenie s výraznými životohrožujúcimi príznakmi? Vo väčšine prípadov nie je podanie cytostatik nevyhnutné. Podľa ESMO odporúčení (European Society of Medical Oncology) na liečbu

pacientok s HR+ nádormi a negatívnou HER2 (HER2-) je liečbou voľby podávanie sekvencie hormonálnych preparátov (9). Liečba je pre pacientky vhodná, až kým nedôjde k rozvoju endokrinnnej rezistencie, alebo kým sa ochorenie neprejavuje závažnými príznakmi alebo rapídnu progresiou (9, 11), keď je indikované podanie cytostatik (9, 10). Optimálna sekvencia endokrinnnej liečby nie je jasne definovaná, pretože nie sú údaje z klinických štúdií. Lekár musí preto ku každému pacientovi pristupovať prísne individuálne v snahe využiť všetky benefity jednotlivých liekov s ohľadom na potenciálne nežiaduce účinky. Dôležité je brať do úvahy predliečenosť pacienta (typy hormonálnych preparátov aplikované pacientovi v predchádzajúcich líniách liečby), ako aj dosiahnutú liečebnú odpoveď na podanú liečbu. Tieto informácie sú dôležité v rozhodovaní o voľbe preparátu na následnú liečbu (podanie rovnakej liekovej skupiny alebo „switch“ na inú skupinu). U pacientok s HER2 pozitívnym ochorením je navyše odporúčené podanie cielenej anti-HER2 liečby (9, 10).

Rezistencia na hormónovú liečbu

Významným problémom v starostlivosti o pacientky s HR+ nádormi prsníka je rezistencia na hormónovú liečbu (12). Pacienti, ktorých ochorenie je iniciálne dobre kontrolované endokrinnou liečbou, sú indikovaní na podanie sekvencie hormónovej liečby, ale nakoniec dochádza k rozvoju endokrinnnej rezistencie a ochorenie sa stane neovplyviteľným podaním hormónovej liečby (13). K rozvoju endokrinnnej rezistencie dochádza skôr či neskôr u každej pacientky. Prejavuje sa progresiou ochorenia napriek podávanej liečbe. Pri metastatickom ochorení rozlišujeme primárnu a sekundárnu rezistenciu. Primárna rezistencia je definovaná ako progresia ochorenia počas prvých 6 mesiacov od začatia liečby. V literatúre sa uvádza, že až 50 % pacientok s pokročilým HR+ karcinómom prsníka nevykazuje liečebnú odpoveď na podanie úvodnej hormónovej liečby. Sekundárna rezistencia je charakterizovaná úvodnou odpoveďou na liečbu, ktorá je nasledovaná relapsom ochorenia po 6 mesiacoch alebo aj v neskoršom období od začatia liečby (14, 15, 16).

Posledné desaťročia výskumu priniesli rozsiahle poznatky o mechanizmoch rozvoja endokrinnnej rezistencie (13):

- strata expresie estrogénového receptora,
- mutácie estrogénového receptora (pomere častý jav pri pokročilom ochorení),
- zmenená expresia koregulatorov estrogénového receptora na úrovni transkripčných mechanizmov estrogénového receptora,
- „up-regulácia“ alternatívnych signálnych transdukčných dráh (13).

Možnosti ovplyvnenia rezistencie na liečbu NSAI

Nové liečebné modality určené pre skupinu pacientok s hormón-receptor pozitívnym pokročilým karcinómom prsníka dávajú onkológom nové možnosti na predĺženie prežívania v tejto prognosticky nepriaznivej skupine pacientov. Medzi nové preparáty v liečbe karcinómu prsníka patrí cieleňý liek, mTOR inhibítor (mammalian target of rapamycin), everolimus. Aplikuje sa v kombinácii s exemestanom u pacientov s progresiou po liečbe nesteroidným inhibítorom aromatázy (AI – letrozol, anastrozol) (9, 11). Serín/treonínová kináza mTOR sa považuje za významný regulátor dôležitých bunkových procesov. Má úlohu v riadení syntézy proteínov zúčastňujúcich sa na angiogenéze, bunkovom metabolizme, raste a proliferácii. Rapamycín a jeho analógy v bunke tvoria komplexnú väzbu na molekulu FKBP12. Naviazaním tohto komplexu na molekulu mTOR dochádza k jej inhibícii. Zásahom do signalizačnej kaskády

mTOR v dôsledku mutácie onkogénov alebo tumorsupresorových génov dochádza k rozvoju malígneho ochorenia (17, 18). mTOR je súčasťou signálnej dráhy PI3K/Akt. K stimulácii uvedenej dráhy dochádza v dôsledku nadprodukcie receptorov pre rastové faktory (napríklad HER2 alebo IGF1R) alebo v dôsledku mutácií proteínov (napríklad PI3K, Akt, PTEN, KRAS, p85 a iné). K aktivácii kaskády mTOR dochádza pri viacerých malígnych nádoroch. Pri karcinóme prsníka hrá úlohu pri vzniku sekundárnej (získanej) rezistencie na hormónovú liečbu. Tá vzniká ako následok hyperaktívácie dráhy PI3K/mTOR. Po aktivácii molekuly mTOR vznikajú dva rôzne proteínové komplexy. Komplex mTORC2 Rictor (rapamycin insensitive companion of mTOR) nevykazuje takmer žiadnu senzitivitu na podanie analógov rapamycínu (19, 20). Komplex mTORC1 Raptor (regulatory associated protein mTOR; mTOR complex-1) je citlivý na podanie analógov rapamycínu (19, 20). Aktivácia tohto komplexu môže spôsobiť aktiváciu PI3K a ovplyvňovať aj procesy, ktoré dráha mTOR neriadi priamo. Navyše, bolo preukázané, že mTORC1 môže aktivovať estrogénový receptor a že estradiol je schopný potláčať apoptózu navodenú blokádou dráhy PI3K/Akt (21). Molekula mTOR je vhodným cieľom liečby, inhibícia dráhy mTOR môže obnoviť senzitivitu nádorových buniek na hormonálnu liečbu.

Hormónová liečba je aplikovaná u pacientok s pozitívnou hormonálnych receptorov v snahe o blokádu signalizácie estrogénového receptora. Voľný estrogénový receptor môže negenomicky aktivovať dráhy rastových faktorov (aj PI3K/Akt) a naopak, aj kaskáda PI3K/Akt prostredníctvom aktivácie mTOR môže ovplyvňovať estrogénový receptor (21). Práve z dôvodu skríženej signalizácie (crosstalk) medzi dráhou estrogénového receptora a mTOR je možné podaním inhibítorov mTOR prelomiť rezistenciu nádorových buniek na hormonálnu liečbu (21).

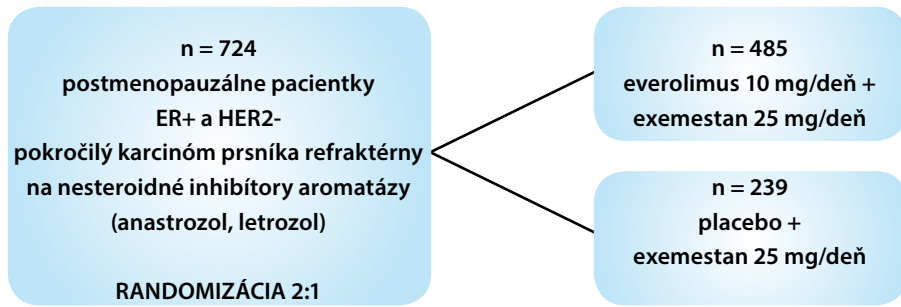
Prehľad klinických štúdií: Interakcia medzi estrogénovým receptorom a PI3K/AKT/mTOR kaskádou (13) bola skúmaná ako stratégia na oddialenie alebo zvrátenie endokrinnnej rezistencie. mTOR inhibícia bola prvou stratégiou na dizajne randomizovaných klinických štúdií.

Temsirolimus neuspel ako liek na zvýšenie senzitivity na prvolíniovú endokrinnú liečbu s letrozolom pri pokročilom ochorení. Vo veľkej placebom kontrolovanej klinickej štúdií fázy III bol dosiahnutý zhodný medián PFS (9 mesiacov) v oboch ramenách (22).

TAMRAD, randomizovaná štúdia fázy II (n = 111), bola zameraná na stanovenie efektivity kombinácie everolimus + tamoxifén v porovnaní s podaním sólo tamoxifenu u pacientok s pokro-

čilým ochorením po liečbe NSAI. V tejto štúdií pridanie everolimu viedlo k predĺženiu času do progresie ochorenia o 4 mesiace (23).

Everolimus bol potvrdený ako preparát, ktorý je schopný posilniť efektívnosť endokrinnnej liečby, a to aj u „endokrinnne-naivných“ pacientov (štúdia fázy II v neoadjuvantnej liečbe v kombinácii s letrozolom), ako aj v skupine pacientov po liečbe nesteroidným inhibítorom aromatázy (NSAI) (13). BOLERO-2 (Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2) bola multicentrická, dvojitozaslepená, randomizovaná (2 : 1) štúdia fázy 3 porovnávajúca EVE 10 mg/deň + EXE 25 mg/deň (n = 485) v porovnaní s placebom + EXE 25 mg/deň (n = 239). Zaradených bolo 724 postmenopauzálnych pacientok (dizajn štúdie, obrázok). Približne 80 % pacientok dostávalo predchádzajúcu liečbu pre metastatické ochorenie (25 % bolo liečených chemoterapiou) a 20 % pacientok dostalo štúdióvu liečbu ako 1. líniu liečby metastatického ochorenia. Primárnym cieľom bolo stanovenie prežívania bez progresie (PFS), jedným zo sekundárnych cieľov bolo celkové prežitie (OS) (11). Konečné výsledky štúdie s mediánom sledovania 18 mesiacov ukazujú, že medián PFS bol signifikantne dlhší v ramene s everolimom v porovnaní s placebom (hodnotenie investigátora: 7,8 oproti 3,2 mesiaca; HR – pomer rizika = 0,45 (95 % interval spoľahlivosti 0,38 – 0,54); p = 0,0001; centrálné hodnotenie: 11,0 oproti 4,1 mesiaca; HR – pomer rizika = 0,38 (95 % interval spoľahlivosti 0,31 do 0,48); p = 0,0001). Výsledky sú konzistentné v celkovej populácii a vo všetkých definovaných podskupinách vrátane pacientov s viscerálnymi metastázami, ako aj u pacientov s recidívou počas alebo do 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej liečby bez ohľadu na vek (24). BOLERO-2 štúdia preukázala, že pridanie everolimu (EVE), mTOR inhibítora, k exemestanu (EXE) viedlo k zdvojnásobeniu PFS u pacientok s HR+ HER2- pokročilým karcinómom prsníka po rekurencii alebo progresii počas alebo po liečbe nesteroidným inhibítorom aromatázy (AI). Štúdia BOLERO-2 je najväčšia štúdia, ktorá preukázala zlepšenie PFS pacientov, síce so zvýšenou, ale manažovateľnou toxicitou. V čase zberu údajov na analýzu celkového prežívania (OS) bol počet úmrtí 410 a 13 pacientok pokračovalo v liečbe. Medián OS pre skupinu s kombináciou EVE + EXE bol 31 mesiacov v porovnaní s 26,6 mesiaca u pacientov liečených placebom s EXE (p = 0,14 a HR = 0,89). V ramene s kombinovanou liečbou bolo potrebné prerušenie terapie v dôsledku rozvoja nežiaducich účinkov u 29 % pacientov. Po progresii na štúdiovej liečbe boli pacientky ďalej liečené v porovnateľnom percente v oboch ramenách (84 % pri EVE + EXE; 90 % placebo + EXE) a typy apliko-

Obrázok. Dizajn klinickej štúdie BOLERO-2

Vysvetlivky: primárny cieľ: PFS; sekundárny cieľ: OS – celkové prežítie, ORR – celková odpoveď na liečbu, CBR – klinický benefit, PK – farmakokinetika, QOL – kvalita života, kostné markery a bezpečnosť

vanej liečby boli dobre balansované, s výnimkou podania chemoterapie (53 % EVE + EXE; 63 % placebo + EXE). Prídanie EVE nevedlo k štatisticky významnému zlepšeniu v sekundárnom ciele – celkovom prežití (OS), na rozdiel od dosiahnutia klinicky významného a štatisticky významného zlepšenia v primárne stanovenom ciele – PFS (predĺženie o 4,6 mesiaca v mediáne PFS; $p < 0,001$). Existuje viacero vysvetlení, prečo sa nepodarilo preukázať štatisticky významné zlepšenie celkového prežitia: príliš malá skupina pacientok a pomer randomizácie 2 : 1; dysbalancia v aplikácii salvage chemoterapie po zlyhaní štúdiovej liečby; možný efekt everolimu na vnútrobunkové signálne mechanizmy, ktorý by teoreticky mohol limitovať účinnosť následne aplikovanej chemoterapie (11). Príčinu tohto javu objasňuje nádorová biológia, ak je mTORC1 (mTOR complex-1) inhibovaný liekmi, ako je everolimus, spustí sa negatívna vnútrobunková slučka medzi mTORC1 a IGF-1 (vnútrobunkový rastový faktor) signalizáciou, ktorá vedie k paradoxnej aktivácii AKT (13). Hoci je potrebné potvrdenie v klinike, takáto AKT aktivácia môže ovplyvniť odpoveď na následné „záchranné“ liečby. BOLERO-2 je štúdia, v ktorej medián celkového prežitia (OS) v ramene EVE + EXE (t. j. 31 mesiacov) reprezentuje najdlhšie dokumentované obdobie OS u pacientok po zlyhaní NSAI (13). Vzhľadom na chýbanie biomarkerov, ktoré by predpovedali odpoveď na inhibitory mTOR, ako aj s ohľadom na iné charakteristiky štúdie (napríklad nižší počet zaradených pacientok, pomer randomizácie 2 : 1), nie je prekvapivé, že štúdia BOLERO-2 nepreukázala štatisticky významný benefit v OS (13). Ale podľa Marie Piccart (13) táto štúdia predstavuje krok vpred v snahe o rozšírenie možností a predĺženie obdobia využitia endokrinnnej liečby pri HR+ a HER2- pokročilej rakovine prsníka. Možno povedať, že kombinácia EXE a EVE je užitočnou terapeutickou stratégiou u tejto skupiny pacientov, keďže inhibícia mTOR môže opäť navodiť stratenú endokrinnú senzitivitu. Jednoznačne je potrebný ďalší výskum na presné zhodnotenie výhod mTOR inhibície (11).

V súčasnosti je everolimus indikovaný v SR (schválený Európskou medicínskou agentúrou /EMA) na podanie pri pokročilom karcinóme prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov a negatívnou HER2/neu v kombinácii s exemestanom u postmenopauzálnych žien bez symptomatickej choroby vnútorných orgánov po recidíve alebo progresii pri nesteroidnom inhibítore aromatázy. Odporúčaná denná dávka je 10 mg lieku, aplikuje sa perorálne (25) v kombinácii s exemestanom.

Výskumy zamerané na ozrejenie príčin rozvoja endokrinnnej rezistencie preukázali, že jednou zo zapojených signálnych dráh je aj PI3 kináza (PI3K). Existuje nádej, že inhibíciou tejto signálnej kaskády je možné opäť navodiť odpoveď malígneho nádoru na endokrinnú liečbu. PI3K inhibitory sú relatívne novou skupinou liekov s možným využitím v liečbe karcinómu prsníka. Prvé výsledky zaslepenej randomizovanej klinickej štúdie hodnotiacej úlohu PI3K inhibítora u pacientok s karcinómom prsníka boli prezentované na San Antonio Breast cancer Symposium 2014 (26). PI3K inhibitor pictilisib bol podávaný v kombinácii s fulvestrantom u pacientov s progresiou na 1. línii liečby metastatickej choroby aromatázovým inhibítorm. Podľa údajov prezentovaných na San Antonio Breast cancer Symposium až 40 % pacientov s hormón-receptor pozitívnou rakovinou prsníka má PI3K mutáciu, ale nie je jednoznačná úloha tejto mutácie v rozvoji endokrinnnej rezistencie (26). FERG1 (26) je prvá štúdia fázy II zameraná na zhodnotenie efektu inhibítora PI3K (fosfatidylinositol-3-kináza) u postmenopauzálnych pacientok s HR+ HER2- nádormi prsníka, ktoré sa stali rezistentnými na liečbu nesteroidným inhibítorm aromatázy. Do štúdie bolo zaradených 168 pacientok, ktoré boli randomizované do dvoch ramien: 1. rameno – 89 pacientok; fulvestrant 500 mg (d1 a D15) + pictilisib 340 mg (jednotná dávka) a 2. rameno – 79 pacientok; kontrolné rameno; fulvestrant 500 mg (d1 a d15) + placebo.

Na decembrovom San Antonio Breast cancer Symposium 2014 bolo prezentované, že pridanie PI3K inhibítora (preparát pictilisib) k fulvestran-

tu viedlo k obnoveniu senzitivity na fulvestrant a došlo k miernemu zlepšeniu PFS. Medián PFS bol 6,6 mesiaca v ramene so štúdiovou liečbou v porovnaní s 5,1 mesiaca v kontrolnom ramene. Rozdiel v PFS však nebol štatisticky významný. Prekvapením bol fakt, že PI3K mutačný status bol irelevantný vo vzťahu k odpovedi na liečbu. PI3K dráha môže byť v nádorových bunkách aktivovaná aj inými mechanizmami, nielen mutáciou v PI3K géne. To je možné vysvetlenie zistenia, že pacientky s mutovanými aj wild-type génmi dosiahli rovnaké výsledky v tejto štúdiu. Zdá sa však, že trend na lepšie výsledky je v podskupine pacientok s ER+ aj PR+ (progesterónové receptory) nádormi. V tejto podskupine (tvorila 70 % pacientok v štúdiu) bolo zaznamenané štatisticky významné zlepšenie PFS (medián PFS 7,4 mesiaca s pictilisibom v porovnaní s 3,7 mesiaca s placebom; $p = 0,002$). Navyše, až 56 % pacientok v tejto podskupine malo nižšiu pravdepodobnosť progresie ochorenia, ak boli v ramene so štúdiovou liečbou. Slovanami autorov štúdie možno povedať, že liečba cielená na PI3K kaskádu je zaujímavou možnosťou pri ER+, HER2- metastatickom karcinóme prsníka. V súčasnosti prebiehajú viaceré štúdie fázy III s preparátmi, ktoré by mohli byť účinnejšími inhibítormi PI3K kaskády v kombinácii s hormonálnymi liekmi. PI3 kináza je pomerne zložitá a skladá sa z množstva podjednotiek. Predpokladá sa, že alfa-podjednotka je zodpovedná za prenos signálov v nádorových bunkách karcinómu prsníka. Do budúcnosti sa zdá, že využitie alfa-selektívnych liekov by mohlo byť efektívnejšie v porovnaní s pan-PI3 kinázovými inhibítormi (26).

Nežiaduce účinky mTOR inhibítora everolimu

Každá protinádorová liečba je sprevádzaná nežiaducimi účinkami, ktoré si vyžadujú pozornosť a ich správnym manažmentom môžeme pacientom výrazne zlepšiť kvalitu života. Platí to aj v prípade nových liečebných možností, ktoré sú cielené na signálne dráhy a mechanizmy nádorového rastu. Práve nové preparáty majú odlišný profil toxicity v porovnaní s cytotoxickou alebo endokrinnou liečbou (9, 10). Všeobecne možno povedať, že endokrinná liečba je veľmi dobre tolerovaná, ale niektoré, hoci nezávažné nežiaduce účinky môžu významne ovplyvniť kvalitu života pacientov, na ktorú sa v paliatívnej liečbe kladie veľký dôraz (27). Prídanim everolimu je potrebné brať do úvahy aj nové nežiaduce účinky, ktoré sa bežne nevyskytujú počas užívania aromatázových inhibítorm. Najčastejším a kvalitu života výrazne ovplyvňujúcim nežiaducim účinkom je stomatitída, ktorá je však odlišná

od mukozitídy vyskytujúcej sa počas podávania chemoterapie. Objavuje sa veľmi skoro, už v prvých dvoch týždňoch liečby. Rozhodujúce je dodržiavanie profylaktických opatrení a dôsledné poučenie pacienta (prísna dentálna hygiena a profylaktické výplachy dutiny ústnej; dodržiavanie správnej teploty prijímaných pokrmov; vyhýbanie sa pikantným a kyslým jedlám; skoré rozpoznanie už prvých prejavov stomatitídy). Stomatitída a iné nežiaduce účinky vyžadujúce si modifikáciu dávky everolimu boli opisované u 2/3 pacientov v klinických štúdiách (11). V súčasnosti prebieha klinická štúdia BOLERO-4 so zameraním na využitie roztokov na výplach dutiny ústnej s obsahom steroidov ako vhodnej metódy na prevenciu stomatitídy (29). Menej častými nežiaducimi účinkami, na ktoré je potrebné myslieť, sú neinfekčná pneumonitída a hyperglykémia (28). U pacienta je nutné sledovanie prítomnosti respiračných ťažkostí a skorá liečba, pretože rozvoj pneumonitídy 3. stupňa môže byť životohrožujúcim stavom. V prípade výskytu neinfekčnej pneumonitídy je potrebné prerušenie liečby a často aj podanie steroidov s následnou redukciami dávky everolimu po ústupe príznakov. Zriedkavým nežiaducim účinkom je hyperglykémia, nebýva bežným prejavom toxicity protinádorových liekov. Iničiálne môže byť asymptomatická, preto je potrebné pacientov sledovať a edukovať. Ak podávame everolimus pacientom liečeným na diabetes mellitus, je nevyhnutná úprava dávky antidiabetík počas trvania liečby s následným znížením dávky po jej ukončení. Spoločným nežiaducim účinkom AI a everolimu je slabosť, ktorá výrazne ovplyvňuje kvalitu života, a to z fyzickej, ako aj z psychickej stránky. Vhodným riešením je ľahká fyzická aktivita (napríklad krátke prechádzky). Je potrebné dodržiavanie odporúčení pri podaní jednotlivých preparátov a nevyhnutné je skoré odhalenie príznakov nežiaducich účinkov a ich včasný a správny manažment. Prvoradá je dôsledná edukácia a spolupráca pacienta. Snahou je vždy liečba, ktorá prinesie maximálnu efektivitu pri čo najmenšej toxicite a dobrej kvalite života. Niekedy je vhodné prerušenie liečby a redukciami dávky, ktorá je možná aj bez výraznejšieho vplyvu na efektivitu liečby. V liečbe pokročilého karcinómu prsníka je udržanie kvality života základným cieľom (9, 10).

Nové možnosti

Do budúcnosti sa ukazujú nové možnosti liečby, jednou z nich je zaradenie everolimu do liečby včasného ochorenia (prebiehajú dve štúdie v adjuvantnej liečbe). Možnosťou je aj

vývoj lepších endokrinne aktívnych liekov, napríklad nových down-regulátorov estrogénových receptorov, ktoré by mali preukázať aktivitu proti mutovaným formám estrogénového receptora (30). Taktiež sa dizajnujú nové štúdie fázy III v oblasti duálnej inhibície s liekmi, ktoré vykazujú prvé povzbudivé signály (napríklad inhibítory histón-deacetylázy HDAC) (31).

Záver

Podanie everolimu a exemestanu pri pokročilom karcinóme prsníka po progresii na NSAI musí byť prísne individuálne. Duálna blokáda prináša pre pacienta benefit, a to predĺženie PFS, teda predĺženie obdobia do podania chemoterapie pri zachovaní dobrej kvality života. Vzhľadom na profil toxicity je však nevyhnutné pri indikácii liečby brať do úvahy pomer riziko-benefit, ako aj pranie pacienta.

Literatúra

- Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch, et al. *Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike* [online]. Bratislava: Národný onkologický register SR, NCZI. 2007. Available from: <<http://www.nor-sk.org/>, ISBN 978-80-89292-05-9>.
- Kaušitz J, Altaner Č, et al. *Onkológia*. 1. vyd. Bratislava: VEDA – vydavateľstvo Slovenskej akadémie vied, 2003. 659, 97–100, 123–126, 412–421.
- Safaei Diba Ch, Pleško I, Hlava P. *Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike v roku 2008*. Bratislava: NCZI, 2014. 22.
- Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26(8):688–94, 696.
- Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2431–2442.
- Arnedos M, Drury S, Afentahis M, et al. Biomarker changes associated with the development of resistance to aromatase inhibitors (AIs) in estrogen receptor-positive breast cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25:605–610.
- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9324): 2131–2139.
- Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2747–2757.
- Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*. 2014;23(5):489–502.
- Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of Oncology*. 2014;25(10):1871–1888.
- Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI. Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR+ Breast Cancer: BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis. *Adv Ther*. (2013);30:870–884.
- Wagnerová M. Everolimus v liečbe karcinómu prsníka. *Farmakoterapia*. 2013;3(1):31–38.
- Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Annals of Oncology*. 2014;25(12):2357–2362.

- Bodmer A, Castiglione-Gertsch M. Role of hormonal manipulations in patients with hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47 (Suppl.3):S28–37.
- Rodriguez LI, Martin JM, Lopez-Tarruella Cobo S. Endocrine therapy of metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2008;10:462–467.
- Rose C, Vtoraya O, Puzanska A, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer, comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer*. 2003;39:2318–2327.
- Figlin RA, Brown E, Armstrong AJ, et al. NCCN task Force report. mTOR inhibition in solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6 (Suppl.5):S1–20.
- Memmert RM, Dennis PA. AKT-dependent and -independent mechanisms of mTOR regulation in cancer. *Cell Signal*. 2009;21:656–664.
- Weinberg R. *The Biology of Cancer*. New York: Garland Science, 2007.
- Meric-Bernstam F, Gonzales-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:2278–2287.
- Andrašina I. Rezistencia na hormonálnu liečbu, mechanizmus jej vzniku a možnosti prekonania rezistencie na hormonálnu liečbu karcinómu prsníka. *Farmakoterapia – Karcinóm prsníka – Novinky v liečbe*. 2013;3.
- Wolf AC, Lazar AA, Bondarenko I, et al. Randomised phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:195–202.
- Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomised 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. *J Clin Oncol*. 2012;30:2718–2724.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520–529.
- SPC Afinitor [online]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf>.
- San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S2–02.
- Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2007;Suppl.8:viii26–viii35.
- AApro M, Andre F, Blackwell K, et al. Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus? focus on breast cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(4):763–773.
- ClinicalTrials.gov.NCT01698918: *Open-label, phase II, study of everolimus plus letrozole in postmenopausal women with ER+, HER2- metastatic or locally advanced breast cancer (BOLE-RO-4)* [online]. Available from: <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01698918>>.
- Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet*. 2013;45:1439–1445.
- Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, et al. Randomized phase II, double blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol*. 2013;31:2128–2135.

**MUDr. Bibiána Vertáková
Krakovská, PhD.**

Interná onkologická klinika OÚSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
bibiana.vertakova@ousa.sk