

# Everolimus v liečbe pokročilého karcinómu prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov u žien v postmenopauze – štúdia BOLERO-2

## Úvod

U chorých s karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR) je kľúčová hormonálna liečba. U žien v postmenopauze sa tak dnes veľmi často využívajú inhibítory aromatázy, avšak ani ich podávanie nebýva vždy sprevádzané spoľahlivou odpoveďou a môže byť spojené s rozvojom rezistencie či relapsu ochorenia. Terapeuticky sa preto využívajú aj ďalšie látky vrátane antagonistu estrogénových receptorov fulvestrantu či selektívneho modulátora estrogénových receptorov tamoxifénu.

Mechanizmus vzniknutej rezistencie v tomto prípade zvyčajne súvisí s aberantnou signalizáciou so zapojením mTOR (mammalian target of rapamycin). Everolimus je derivátom sirolimu (predtým označovaného práve ako rapamycín), ktorý vďaka alosterickej väzbe na mTOR túto cestu významne inhibuje. V preklinických modeloch jeho podanie v kombinácii s inhibítormi aromatázy viedlo k synergickému inhibičnému pôsobeniu na proliferáciu a k navodeniu apoptózy. Vo fáze II klinického hodnotenia bolo neoadjuvantné podávanie everolimu v kombinácii s letrozolom oproti letrozolu samotnému u chorých s novo diagnostikovaným ER-pozitívnym karcinómom prsníka sprevádzané významne vyššou liečebnou odpoveďou.

## Cieľ štúdie

Hlavným cieľom štúdie BOLERO-2 (Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2) bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť kombinácie everolimu s exemestanom u chorých s ER-pozitívnym karcinómom prsníka refraktérnym na nesteroidové inhibítory aromatázy.

## Metodika

BOLERO-2 bola multicentrická (189 centier) medzinárodná (24 štátov) randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia fázy III, do ktorej boli zaradené postmenopauzálne pacientky s ER-pozitívnym pokročilým karcinómom prsníka refraktérnym na predchádzajúcu liečbu letrozolom či anastrozolom.

Choré boli v pomere 2 : 1 randomizované na liečbu exemestanom 25 mg denne v kombinácii s everolimom 10 mg denne (n = 485), alebo na liečbu exemestanom 25 mg denne v kombinácii s placebom (n = 239).

Primárnym sledovaným parametrom bolo prežitie bez progresie (PFS), k sekundárnym sledovaným parametrom patrili celkové prežitie (OS), celková početnosť liečebných odpovedí (ORR), početnosť klinického prínosu (CBR), čas do zhoršenia výkonnostného stavu (PS), kvalita života pacientok a znašanlivosť liečby.

## Výsledky

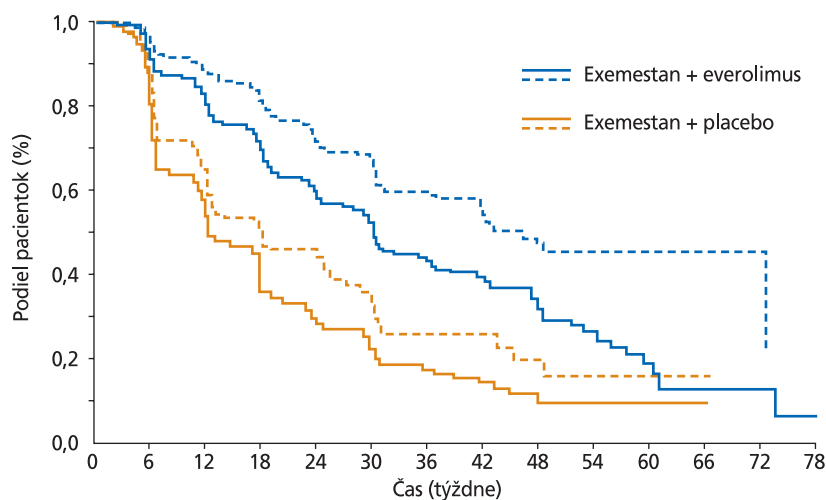
Medián veku pacientok bol 62 rokov. 76 % žien malo kostné metastázy, u 56 % bolo prítomné viscerálne metastatické postihnutie a 36 % pacientok malo metastázy najmenej v troch orgánoch. Primárne nádory boli u všetkých žien ER-pozitívne a 72 % bolo pozitívnych taktiež na prítomnosť progesterónových receptorov; vo všetkých hodnotených prípadoch bola preukázaná HER2-negativita. Predchádzajúce terapie zahrnovali letrozol či anastrozol (100 %),

tamoxifén (48 %), fulvestrant (16 %) a chemoterapiu (68 %).

Závažné nežiaduce účinky sa pozorovali u 23 % žien liečených kombináciou a 12 % žien užívajúcich samotný exemestan. Viac chorých taktiež predčasne ukončilo liečbu pre nežiaduce účinky pri užívaní kombinácie – 19 % vs. 4 %. Najčastejšími nežiaducimi účinkami 3. alebo 4. stupňa boli stomatitída (8 % vs. 1 %), anémia (6 % vs. < 1 %), dýchavičnosť (4 % vs. 1 %), hyperglykémia (4 % vs. < 1 %), únava (4 % vs. 1 %) a pneumonitída (3 % vs. 0 %). Pri kombinovanej liečbe sa zaznamenalo 7 úmrtí, pri liečbe samotným exemestanom 1 úmrtie.

Medián PFS na základe röntgenového nálezu hodnotený výskumným tímom činil pri kombinovanej liečbe 6,9 mesiaca vs. pri monoterapii exemestanom iba 2,8 mesiaca (HR: 0,43; 95% CI: 0,34–0,54; p < 0,001). Pri hodnotení nálezu centrálnym hodnotiteľom bol rozdiel ešte výraznejší, a síce 10,6 mesiaca vs. 4,1 mesiaca (HR: 0,36; 95% CI: 0,27–0,47; p < 0,001) (obrázok 1). Pozorovaný rozdiel bol pritom konzistentný vo všetkých podskupinách chorých, teda napr.

obrázok 1 Prežitie bez progresie (PFS) pri liečbe exemestanom v kombinácii s everolimom vs. v kombinácii s placebom – hodnotenie výskumného tímu (plná čiara) a centrálnej komisie (čiarkovaná čiara) (Podľa 1)



nezávisle od veku, východiskového PS, prítomnosti viscerálnych metastáz, počtu predchádzajúcich liečebných líní alebo typu predchádzajúcej liečby.

Štatisticky významne vyššia bola pri podaní dvojkombinácie aj ORR hodnotená na základe lokálneho nálezu – 9,5 % vs. 0,4 % ( $p < 0,001$ ). Do okamžiku uskutočňovanej analýzy bolo zaznamenaných 83 úmrtí – zomrelo 10,7 % pacientok zo skupiny exemestan + everolimus vs. 13 % chorých zo skupiny exemestan + placebo.

Časy do zhoršenia PS a kvality života pacientok sa medzi liečebnými ramenami signifikantne nelíšili.

#### Záver

**Kombinovaná liečba everolimom a exemestanom viedla u postmenopauzálnych pacientok s pokročilým HR-pozitívnym karcinómom prsníka liečených v minulosti nesteroidovými inhibítormi aromatázy ku klinicky i štatisticky významnému predĺženiu PFS a zvýšeniu ORR.**

**Dáta ohľadne OS zatiaľ nie sú k dispozícii, na základe priebežného hodnotenia však možno už dnes hovoriť o významnom prevážení prínosu nad potenciálnymi nežiaducimi účinkami, ktoré túto liečbu sprevádzajú.**

■ Spracovala MUDr. Jana Kyselá

#### Literatúra

- 1 Baselga J, Campone M, Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2011 Dec 7. [Epub ahead of print]