

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

## Komentarz

do pracy *Miejsce eksemestanu w leczeniu rozsialego raka piersi u chorych po menopauzie*

U około 75% spośród wszystkich chorych na raka piersi nowotwór wykazuje obecność steroidowych receptorów hormonalnych. Ekspresję receptora dla estrogenów (ER, *estrogen receptor*) i progesteronu (PgR, *progesterone receptor*) stwierdza się u niemal połowy kobiet z rozpoznaniem raka piersi przed menopauzą [1]. Działanie hormonów (estrogen i progesteron) ma zasadnicze znaczenie w patogenezie raka piersi i u większości chorych nowotwór ma cechy hormonowrażliwości. Hormonoterapia — najstarsza metoda przeciwnowotworowego leczenia i jednocześnie archetyp postępowania ukierunkowanego na molekularne cele — jest podstawową metodą leczenia większości chorych z rozpoznaniem hormonowrażliwego raka piersi, a celem jest zmniejszenie działania estrogenów na komórki nowotworu. Najczęściej wykorzystywane metody hormonoterapii chorych na raka piersi obejmują stosowanie tamoksyfenu (selektywny modulator ER) i leków z grupy steroidowych lub niesteroidowych inhibitorów aromatazy oraz leków o działaniu agonistycznym wobec gonadotropin przysadkowych, które powodują supresję czynności jajników i są alternatywą dla chirurgicznej kastracji. Wymienione leki znajdują zastosowanie w ramach uzupełniającego postępowania przedoperacyjnego lub pooperacyjnego (przed menopauzą — tamoksyfen i leki agonistyczne wobec gonadotropin, po menopauzie — tamoksyfen i inhibitory aromatazy) oraz w paliatywnym leczeniu zaawansowanego raka piersi. Większość chorych poddawanych hormonoterapii uzupełniającej lub paliatywnej uzyskuje korzyści w postaci — w pierwszym przypadku — znaczącego zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby i zgonu oraz — w drugim przypadku — zahamowania progresji nowotworu.

U znacznej części chorych na zaawansowanego raka piersi — po okresie odpowiedzi na leczenie hormonalne — dochodzi do powstania wtórnej oporności, a u niektórych chorych oporność występuje *de novo* niezależnie od obecności ER lub/i PgR w komórkach raka [2]. Tra-

dycyjnie, wystąpienie oporności było najczęściej wskazaniem do zastosowania hormonalnych leków drugiej linii — inhibitora aromatazy zamiast tamoksyfenu lub odwrotnej sekwencji obu metod, steroidowego inhibitora aromatazy po wcześniejszym leku niesteroidowym lub fulwestrantu (lek o działaniu antagonistycznym wobec ER pozbawiony efektu agonistycznego) po uprzednim stosowaniu tamoksyfenu lub/i inhibitora aromatazy [1]. Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnych korzyści w następstwie wymienionych działań jest jednak niższe w porównaniu z wynikami hormonoterapii pierwszej linii, a odpowiedzi są zwykle krótsze.

Rak piersi jest jednym z nowotworów, w których ewolucja wiedzy na temat uwarunkowań genetycznych i molekularnych przyniosła wymierne korzyści w klinicznej praktyce. Wyróżnienie odmiennych typów immunohistochemicznych przyczyniło się — między innymi — do optymalizacji uzupełniającego postępowania [3], a określenie znaczenia ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor type 2*) było podstawą wprowadzenia nowej metody leczenia [4].

Przykładem sukcesu, jaki może być związany z praktycznym wykorzystaniem obserwacji uzyskanych w badaniach podstawowych, jest wprowadzenie możliwości leczenia, które umożliwi kontynuowanie klinicznie wartościowego leczenia hormonalnego w sytuacji wystąpienia hormonooporności. Stwierdzono, że powstanie hormonooporności może wynikać z aktywowania innych sygnałów przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych i — wówczas — blokowanie hormonalnych receptorów lub obniżenie stężenia endogennych hormonów staje się działaniem niedostatecznym dla osiągnięcia zamierzonego efektu przeciwnowotworowego. Przyczyną wystąpienia oporności na leczenie hormonalne może być nieprawidłowa czynność szlaku przewodzenia sygnałów związanych z 3-kinazą fosfatydyloinozytolu (PI3K/Akt, *phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B*), któ-

ra wiąże się z mutacjami w genie *PI3KCA* (20–25% chorych na raka piersi) [5]. W przedstawionej sytuacji zastosowanie inhibitora kinazy serynowo-treoninowej mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — ewerolimus — pozwala „odtworzyć” hormonowrażliwość przez hamowanie nadmiernej aktywności szlaku PI3K/Akt, co wykazano w badaniach przedklinicznych i klinicznych [6]. Ostatecznym potwierdzeniem omawianego podejścia są wyniki badania BOLERO-2 — badania III fazy, w którym porównano stosowanie eksemestanu w skojarzeniu z ewerolimusem lub placebo u chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie z ekspresją ER oraz z nawrotem lub progresją choroby podczas leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy [7].

Wyniki cytowanych badań stanowią niewątpliwie przełom w możliwościach leczenia chorych na raka piersi — przełom wynika nie tylko ze skali uzyskanej poprawy (wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o niemal 6 miesięcy po zastosowaniu ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem wobec eksemestanu i placebo w tzw. obiektywnej ocenie centralnej oraz o 4 miesiące w ocenie własnej ośrodków uczestniczących w badaniu), ale ma — przede wszystkim — znaczenie jakościowe i tworzy podstawę nowego paradygmatu postępowania. Wyniki badania BOLERO-2 stanowią sygnał o możliwościach łączenia konwencjonalnych metod z lekami ukierunkowanymi na cele molekularne w celu poprawy skuteczności hormonoterapii lub chemioterapii. W związku z kojarzeniem ewerolimusu i hormonoterapii istnieje jeszcze wiele obszarów, które wymagają prowadzenia dalszych badań — należy określić biomarkery predykcyjne dla korzyści z zastosowania ewerolimusu i mechanizmy oporności na ten lek. Wstępne obserwacje wskazują na pozytywną wartość predykcyjną wysokiej ekspresji białka pS6K oraz niskiej ekspresji białka 4EBP1. Z kolei, oporność obserwowana w czasie stosowania ewerolimusu może się wiązać z nadmierną aktywnością szlaku sygnałowego zależnego od receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGFR, *insulin-like growth factor*) i zahamowanie wymienionego szlaku może stanowić metodę zwiększenia wartości leczenia anty-mTOR. Istotne znaczenie w klinicznej praktyce będzie miało również określenie czynników predykcyjnych występowania niepożądanych działań w związku ze stosowaniem ewerolimusu (np. zaburzenia metaboliczne) oraz opracowanie metod postępowania w przypadkach określonych powikłań leczenia.

Wydaje się, że bardzo obiecujące może być stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z uzupełniającą hormonoterapią pooperacyjną (postępowanie najbardziej wskazane w typie luminalnym B raka piersi, czyli nowotworze hormonozależnym i — jednocześnie — cechującym się wyższym wskaźnikiem proliferacji oraz ryzykiem wystąpienia nawrotu w porównaniu z typem luminalnym A).

Sukces koncepcji kojarzenia hormonoterapii z hamowaniem szlaku mTOR u chorych na raka piersi pozwala mieć nadzieję, że podobne podejście — przeniesienie osiągnięć z zakresu badań podstawowych do klinicznej praktyki — wpłynie w przyszłości na zasadniczą poprawę rokowania w innych nowotworach.

Artykuł zatytułowany *Miejsce eksemestanu w leczeniu rozszianego raka piersi u chorych po menopauzie* [8] — zamieszczony w obecnym numerze czasopisma *Onkologia w Praktyce Klinicznej* — omawia szczegółowo charakterystykę eksemestanu i szczegółowo uzasadnia możliwości wykorzystania leku w algorytmie postępowania. Przedstawione przez Autorki wnioski, które mają charakter wskazań, zasługują na kilka zdań komentarza.

Poziom naukowego uzasadnienia dla stosowania wszystkich leków z grupy inhibitorów aromatazy (niesteroidowe — letrozol i anastrozol i steroidowy — eksemestan) w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym chorych na raka piersi z ekspresją hormonalnych receptorów po menopauzie — niezależnie od różnic pod względem charakterystyki farmakokinetycznej — jest bardzo podobny. Wydaje się, że wybór jednego z inhibitorów aromatazy w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym powinien uwzględniać charakterystykę chorych i ryzyko występowania niepożądanych działań kosztnych z uwagi na mniejsze ryzyko zaburzeń mineralizacji kości obserwowane w przypadku stosowania eksemestanu [9]. Należy podkreślić, że tamoksyfen stanowi nadal wartościową — podstawową — metodę uzupełniającej hormonoterapii pooperacyjnej. Jednocześnie łączna analiza wyników badań, których celem było porównanie wartości różnych możliwości stosowania inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu w uzupełniającym leczeniu, w największym stopniu uzasadnia sekwencyjne wykorzystanie antyestrogenu i — następnie — jednego z inhibitorów aromatazy (dowody uzasadniające stosowanie inhibitorów aromatazy od początku leczenia są mniej wiarygodne) [10]. Pośrednia analiza wyników badań [11–14], w których oceniano wartość sekwencyjnego leczenia tamoksyfenem i inhibitorem aromatazy, wykazała zbliżone korzyści po zastosowaniu anastrozolu i letrozolu oraz eksemestanu. Podobna wartość eksemestanu i obu niesteroidowych inhibitorów aromatazy w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym znajduje potwierdzenie w rejestracyjnych zapisach — eksemestan jest wskazany i refundowany w uzupełniającym leczeniu chorych na hormonozależnego raka piersi po menopauzie po 2–3 latach stosowania tamoksyfenu lub niesteroidowych inhibitorów aromatazy.

Tamoksyfen pozostaje również wartościowym sposobem leczenia zaawansowanego raka piersi, ale kilka badań wykazało możliwość uzyskania wyższego odsetka odpowiedzi i dłuższego przeżycia wolnego od progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów aromatazy (znamiennie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego jedynie

w przypadku badania z letrozolem) [15]. W klinicznej praktyce chore po menopauzie — podczas pierwszego leczenia zaawansowanego raka piersi — otrzymują tamoksyfen lub — częściej — niesteroidowy inhibitor aromatazy (anastrozol lub letrozol). Przesłanki teoretyczne i kliniczne nie uzasadniają jednak rezygnowania z możliwości stosowania eksemestanu w pierwszej linii leczenia. Dodatkowo, istnienie jedynie częściowej oporności krzyżowej między poszczególnymi inhibitorami aromatazy uzasadnia sekwencyjne stosowanie eksemestanu po wystąpieniu niepowodzenia leczenia anastrozolem lub letrozolem (druga lub trzecia linia leczenia w zaawansowanym stadium choroby), czego pośrednim dowodem są wyniki badania EFECT [16]. W przypadku paliatywnego postępowania eksemestan jest zarejestrowany do stosowania w ramach drugiej linii leczenia (cytat z opracowania *Charakterystyka Produktu Leczniczego*: ... „u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi po zastosowaniu terapii przeciwestrogenowej”) i jest objęty refundacją. Cytowany zapis nie wyklucza stosowania eksemestanu u chorych, które otrzymały wcześniej tamoksyfen i inhibitor aromatazy (obie metody — działanie przeciwestrogenowe).

Zaproponowane przez Autorki artykułu miejsce eksemestanu jest oparte na racjonalnych podstawach i sędzę, że stanowisko powinno być pomocne w klinicznej praktyce.

## Piśmiennictwo

1. Winer E.P. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1609–1610.
2. Osborne C.K., Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu. Rev. Med.* 2011; 62: 233–247.
3. Desmedt C., Haibe-Kains B., Wirapati P. i wsp. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 5158–5165.
4. Badache A., Goncalves A. The ERbB2 signalling network as a target for breast cancer therapy. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2006; 11: 13–25.
5. Schiff R., Massarweh S.A., Shou J. i wsp. Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10 (supl.): 331–336.
6. Beeram M., Tan Q.T., Tekmal R.R. i wsp. Akt-induced endocrine therapy resistance is reversed by inhibition of mTOR signalling. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1323–1328.
7. Baselga J., Campone M., Piccart M. i wsp. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520–529.
8. Łacko A., Duchnowska R. Miejsce eksemestanu w leczeniu rozszianego raka piersi u chorych po menopauzie. *Onkol. Prakt. Klin* 2012; 8: 246–251.
9. Coleman R.E., Banks LM, Girgis SI. i wsp. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 119–127.
10. Dowsett M., Cuzick J., Ingle J. i wsp. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 509–518.
11. Boccardo F., Rubagotti A., Guglielmini P. i wsp. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann. Oncol.* 2006; 17 (supl. 7): 10–14.
12. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. i wsp. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1081–1092.
13. Jakesz R., Jonat W., Gnant M. i wsp. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455–462.
14. Jonat W., Gnant M., Boccardo F. i wsp. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 991–996.
15. Gibson L., Lawrence D., Dawson C., Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009.
16. Chia S., Gradishar W., Mauriac L. i wsp. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1664–1670.