
ЕНДОКРИННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ЛОКАЛНО РЕЦИДИВИРАЛ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

д-р Светлана Ганчева

Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

ЕНДОКРИННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ЛОКАЛНО РЕЦИДИВИРАЛ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

д-р Светлана Ганчева

Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

ОБЗОР

Ендокринната терапия (ЕТ) е предпочтана терапевтична възможност при пациенти с рецидивиран или метастазиран карцином на гърда (КГ), които експресират рецептори за естроген и/или прогестерон. В практиката се използват селективният естроген-рецепторен модулатор татохифен, ароматазните инхибитори anastrozole, letrozole и exemestane, естроген-рецепторният антагонист fulvestrant и прогестините – medroxyprogesterone acetate и megestrol acetate. Секвенциалното приложение на налични хормонални препарати дава възможност за осигуряване на контрол над болестта и поддържане на добро качество на живот при минимална токсичност. Въпреки доказана ефективност към ЕТ, около 25-30% от пациентите с метастазирана болест са първично резистентни, а на практика почти всички развиват вторична резистентност, механизмите на която не са напълно установени. Решението за избор на ЕТ се определя от редица биологични, клинични и свързани с пациента фактори. Масовото използване на нестериоидни ароматазни инхибитори в адювантен аспект и като първа линия при метастазирана болест оставя открит въпроса за оптimalна терапевтична последователност след прогресия на фона на нестериоидни ароматазни инхибитори, която до момента не е дефинирана.

Увод

Всяка година при над един милион жени се диагностицира карцином на гърда (КГ) и независимо от усъвършенстването на диагностичните методи, въвеждането на скринингови програми и повишената здравна култура, около 6-10% от тях са с метастазирана болест. Около 20-50% от диагностицираните в ранен стадий развиват метастази в зависимост от характеристиките на тумора и пациента.¹ Въпреки

повишените терапевтични възможности в последните години, метастазираният КГ все още е нелечима болест и основните цели на лечението в този стадий са палиация, поддържане на добро качество на живот и удължаване на преживяемостта.

Теоретични основи на ендокринната терапия

Разкриването на хормоналната зависимост на КГ се свързва с името на George

Beatson, който през 1896 г. установява, че овариектомия при пременопаузални пациентки с метастазирана болест в някои случаи води до регресия на болестта.² През 1936 г. *Antoine Lacassagne* идентифицира естрогена като продукт на яичникова функция и връзката му с възникване на КГ, а през 1962 г. *Jensen* и *Jacobson* разкриват един от основните прогностични и предиктивни фактори – естрогенния рецептор (ER), който е първата молекула, повлияла в най-голяма степен лечението на КГ.³

Около 75% от КГ при постменопаузални и при 50% от пременопаузалните пациентки експресират рецептори за естроген (ER) и прогестерон (PgR) и при липса на доказана резистентност и необходимост от бърз отговор ендокринната терапия (ET) трябва да бъде предпочитана терапевтична възможност.^{4,5} Изборът на най-подходящ подход при пациенти с метастазирана болест (химиотерапия или ET), както и видът на ET, се определя от редица клинични, биологични и свързани с пациента фактори, представени на Табл.1.

Разлика в експресията на ER, PgR, и HER-2 между първичен тумор и метастази често се докладва в литературата и се интерпретира като доказателство за промяна в биологията на КГ в хода на туморната прогресия.⁶ В проспективно проучване върху 121 пациентки се установява разлика в

експресията на биологични фактори между първичен тумор и метастази в 37.6%, като в 16% промяната е в ER, при 40% – в PgR и при 10% – в HER-2.⁷ Тази дисоциация се обяснява с ограничения в точност и възпроизводимост на методите за определяне на рецепторен статус и HER-2 (разлика във фиксация на проби, оцветявачи методи и т.н.), вътретуморна хетерогенност и експресия на различни молекуларни маркери от различни участъци на тумора, генетични промени и промени в туморната биология в хода на прогресия.⁸ Понастоящем се приема, че водещата роля на биологичните фактори за определяне на терапевтично поведение и вероятността за промяна на рецепторния статус и HER-2 в хода на прогресия налагат биопсия на метастатично огнище, особено в случаи на изолирани метастази.⁹

Първа линия ендокринна терапия при постменопаузални пациенти

Притежавайки предимство да осигурява добро качество на живот при съчетаване на ефективност и минимална токсичност, ET е един от най-важните компоненти в комплексното лечение на КГ. Естроген и ER са ключови регулатори на пролиферация, диференциация и апоптоза на епителните клетки на гърда. Стимули-

Таблица 1. Фактори за избор на ендокринна терапия при метастазирана болест.

Фактори, свързани с пациента	Клинични фактори	Биологични фактори
Възраст	Предходящо лечение и отговор	ER-статус
Коморбидност	Преживяемост без прогресия	PgR-статус
Пърформанс статус	Развитие на болестта	Експресия на HER-2
Менопаузален статус	Туморен растеж	Пролиферативен индекс
Социално-икономически фактори	Наличие или не на симптоми, налагащи бърз контрол	
Предпочитания на пациента		

рането на ER е един от основните фактори за растежа и развитието на КГ и понастоящем съществуват редица възможности за неговото блокиране.

Селективният естроген-рецепторен модулатор *tamoxifen* е компетитивен антагонист на естрогена за връзката му с ER, повлиявайки транскрипцията на естроген-зависимите гени. Освен антагонистичен ефект, *tamoxifen* притежава и естроген-агонистичен ефект, който предотвратява костната деминерализация, намалява нивото на липиди с ниска плътност (LDL) и стимулира пролиферацията на ендометриални клетки.¹⁰

При постменопаузални пациентки, естрогените се синтезират чрез ароматизация на андростендион до естрон и на тестостерона – до естрадиол. Конверсията на адренални андрогени в естрогени се медиира от ензима ароматаза, продукт на *CYP19*-гена и се осъществява в надбъбреци, подкожната мастна тъкан, мускули, черен дроб и гърда, което осигурява ниво на циркулиращи естрогени, независимо от загубата на овариална функция.

Ароматазните инхибитори редуцират плазменото естрогенно ниво чрез инхибиция или инактивация на ароматазата и за разлика от *tamoxifen* не притежават естроген-агонистичен ефект.¹¹ Наличните ароматазни инхибитори се класифицират като I, II и III генерация както в зависимост от специфичността и потентността, с която инхибират ензима ароматаза, така и в зависимост от хронологичния ред на тяхното разработване и въвеждане в клиничната практика. Допълнително ароматазните инхибитори се класифицират като тип 1 и 2 според вида на своята инхибиторна активност. Тип 1 инхибиторите, наречени *суцидни инхибитори*, са стероидни аналоги на андростендион и се свързват обратимо с ароматазата. Инактивацията персис-

тира и след преустановяване на лечение, докато периферните тъкани синтезират нов ензим. Нестероидните тип 2 инхибитори се свързват обратимо с ензима ароматаза, което води до компетитивна инхибиция. В практиката рутинно се използват представители на III генерация ароматазни инхибитори – *anastrozole*, *letrozole* и *exemestane*, които са с висока ефективност, селективност, ниска токсичност и редуцират серумното ниво на естрогена над 95%.¹²

Няколко фаза III клинични проучвания сравняват ефективността на трета генерация ароматазни инхибитори и *tamoxifen* при нелекувани постменопаузални пациентки с метастазиран КГ. TARGET е мултицентрично рандомизирано проучване, което е проведено в Европа и Северна Америка и сравнява *tamoxifen* с *anastrozole* като първа терапевтична линия. В провежданятия в Европа TARGET само около 50% от пациентките са рецептор-позитивни, а резултатите показват еднакъв отговор към лечението в двете групи – 33 % и липса на сигнификантна разлика във време до прогресия (8.3 срещу 8.2 месеца, $p = 0.941$).¹³ В проучването, провеждано в Северна Америка, около 90% от включените пациентки са рецептор-позитивни, а приложението на *anastrozole* води до достоверна разлика в степента на клинична полза (59.1 % срещу 45.6 %, $p = 0.0098$) и времето до прогресия (11.1 срещу 5.6 месеца, $p = 0.005$).¹⁴ В ретроспективен анализ на двете проучвания само при пациентки с позитивен рецепторен статус *anastrozole* показва по-висока ефективност по отношение на време до прогресия (10.7 срещу 6.4 месеца, $p = 0.22$), но не подобрява общата преживяемост. В този анализ и двета медикамента имат добър токсикологичен профил, но по-ниска честота на вагинално кървене (1% срещу 2.5 %) и тромбоемболизъм (5.3% срещу 9.0%) е регистриран при приложение на *anastrozole*.¹⁵

Един от най-широко дискутираните в научната литература неблагоприятни странични ефекти, свързани с употребата на *tamoxifen*, е рисъкът от развитие на ендометриален карцином. След първото съобщение на Killackey *et al.* през 1985 г. различни автори докладват за неколократно увеличаване заболеваемостта от ендометриален карцином в зависимост от кумулативната доза на приетия *tamoxifen*.¹⁶⁻¹⁸ Други автори доказват, че употребата на *tamoxifen* не повишава риска от развитие на ендометриален карцином.^{19, 20} Противоречиви са също клиникоморфологичните характеристики и прогнозата на карцином, развили се у пациентки, приемащи *tamoxifen*. В ретроспективно проучване на Magriples *et al.* тези карциноми са с по-висока степен на диференциация (G) в сравнение с карциномите на нелекувани с *tamoxifen* пациентки.²¹ Екипът на van Leeuwen установява, че малгнените лезии на ендометриума, развили се след употребата на *tamoxifen* за две и повече години, по-често са малгнени смесени Мюлерови тумори или саркоми в стадий III или IV, p53-позитивни и ER-негативни.²² Barakat *et al.*, обаче, не откриват неблагоприятни хистологични белези при *tamoxifen*-асоциираните ендометриални карциноми.²³ В ретроспективно проучване, осъществено в България, са анализирани кюретажни и материали от хистеректомия, изследвани по повод генитално кървене от пациентки с КГ, лекувани с обичайната доза от 20 mg *tamoxifen* дневно за различен период от време; установява се, че най-често хистологично се диагностицира ендометриален полип.^{24, 25} Откриват се 17 случая на ендометриален карцином – 14 ендометриоидни (G1-2, FIGO stage IA-IIA), един смесен адено карцином (ендометриоиден G2 и светлоклетъчен G3, FIGO stage IB) и два малгнени смесени Мюлерови тумори (карциносаркоми).²⁵ Имунопозитивност за

p53 се установява само в светлоклетъчната компонента на смесения адено карцином и в двете компоненти (карциномна и саркомна) на карциносаркомите.^{25, 26} Резултатите от това проучване подкрепят съществуващия днес консенсус, че през първите пет години от лечението с *tamoxifen* ползата от него за намаляване рецидивите и смъртността от КГ надхвърлят риска от развитие на ендометриален карцином, който може да се класифицира като тип I по Бохман – предимно ендометриоиден, с ниска степен на малгненост, в ранен клиничен стадий, респективно – с добра прогноза и лечим оперативно, ако бъде открит навреме.

Едно фаза III рандомизирано клинично проучване сравнява *letrozole* с *tamoxifen* като първа линия на лечение при 916 постменопаузални пациентки с авансирал КГ, с позитивна или неизвестна експресия на ER и PgR, при разрешено прекръстосване на рамена в случай на прогресия. *Letrozole* осигурява сигнификантно по-високи отговор към лечение (32% срещу 21%, $p < 0.001$), степен на клинична полза (50% срещу 38%, $p = 0.001$), време до прогресия (9.4 срещу 6.0 месеца, $p < 0.001$) и общая преживяемост за първа и втора година.²⁷

Аналогични са резултатите за приложение на нестериоидния ароматазен инхибитор *exemestane* като първа линия на лечение. Във фаза III клинично проучване 371 постменопаузални пациентки с метастазиран КГ и позитивен или неизвестен рецепторен статус са рандомизирани да получат *exemestane* или *tamoxifen*. След 29 месеца период на проследяване отговорът към лечение (43 срещу 31%, $p = 0.005$) и преживяемост без прогресия (9.9 срещу 5.8 месеца, $p = 0.121$) са достоверно по-високи при лечение с *exemestane*, но липсва разлика в общата преживяемост.²⁸

В мета-анализ на 9 рандомизирани клинични проучвания се докладва статис-

тически значимо удължаване на обща преживяемост в полза на III генерация ароматазни инхибитори, приложени като първа линия спрямо *tamoxifen* (11% RH, 95% CI 1-19%; $p = 0.03$).²⁹ Ароматазните инхибитори превъзхождат *tamoxifen* по отношение на редица показатели за ефективност, което ги утвърди като стандартна първа линия на лечение при рецептор-позитивни постменопаузални пациентки с метастазиран КГ. Към момента липсват доказателства за предимство на конкретен ароматазен инхибитор пред останалите.

Прогестините (*medroxyprogesterone acetate* и *megestrol acetate*) инхибират хипофизарната функция, снижавайки продукцията на лутеинизиращ хормон и естроген и са едни от първите хормонални препарати, използвани в лечението на КГ. В редица клинични проучвания прогестините показват ефективност, сравнима с тази на *tamoxifen*, по отношение на отговор към лечение и общая преживяемост, но имат по-неблагоприятен токсикологичен профил в стандартна дозировка, поради което сега се използват като по-късни терапевтични линии.³⁰

Естроген-рецепторният антагонист *fulvestrant* компетитивно инхибира свързването на естрадиол с ER със сигнификантно по-висок афинитет в сравнение с *tamoxifen*.³¹ *Fulvestrant*-естроген-рецепторният комплекс е нестабилен, което води до бързо разрушаване на ER-протеин и пълно блокиране на сигналяния път на рецептора.³² Ефективността на *fulvestrant* в доза 250 mg/месечно, приложен като първа линия на лечение при постменопаузални пациенти с метастазиран КГ, е сравнена с тази на *tamoxifen* във фаза III рандомизирано проучване. След 14.5-месечно проследяване липсва статистически значима разлика във време до прогресия между *fulvestrant* и *tamoxifen* (6.8 срещу 8.3 месеца, $p = 0.088$).

Степента на обективен отговор също е сравнима между двете терапевтични групи (31.6% срещу 33.9%).³³ След първоначално одобрение на ниската доза резултатите от редица клинични проучвания дават основание да се предположи, че по-висока доза *fulvestrant* би могла да доведе до по-висока противотуморна активност. Деградацията на ER е дозо-зависим процес, а по-висока степен на деградация предполага по-висока ефективност.³⁴ Във фаза II рандомизирано проучване (FIRST) *fulvestrant* (доза 500 mg в ден 0, 14 и 28, с последващи апликации веднъж месечно) е сравнен с *anastrozole* при 205 нелекувани пациентки с авансиран КГ и позитивен рецепторен статус. Средното време до прогресия е сигнификантно по-дълго при лекувани с *fulvestrant* (23.4 срещу 13.1 месеца; HR 0.66, 95% CI 0.47-0.92; $p = 0.01$), като две години без прогресия са 50% от пациентките в това рамо.³⁵ Резултатите от това проучване показват по-висока ефективност за *fulvestrant* спрямо *anastrozole* при нелекувани пациентки и поставят въпрос за оптимално използване на *fulvestrant* при авансиран рецептор-позитивен КГ.

Втора линия ендокринна терапия при постменопаузални пациенти

В резултат на усъвършенстване на лечението на КГ и утвърден стандарт в адювантна ендокринна терапия все повече жени получават ароматазни инхибитори и/или *tamoxifen* в адювантен аспект, което повлиява в значителна степен подхода при метастазирана болест. Ароматазни инхибитори III генерация първоначално са изследвани като втора линия на лечение в сравнение с *megestrol acetate*. Резултати от клинични проучвания показват, че ароматазните инхибитори превъзхождат *megestrol acetate* по отношение на време до прогресия и

обща преживяемост, което ги утвърди като стандартна втора линия след прогресия на фона на *tamoxifen*.^{36,37} В тези случаи *letrozole*, *anastrozole* и *exemestane* осигуряват еднакви време до прогресия и обща преживяемост при постменопаузални пациентки с авансирал КГ.^{38,39}

Липсата на кръстосана резистентност между нестероидни и стероидни ароматазни инхибитори се потвърждава в резултати от няколко клинични проучвания, които показват ефект от приложение на *exemestane* след предхождащо лечение с нестероидни ароматазни инхибитори.⁴⁰ Въпреки че отговорът към втора линия ароматазни инхибитори не е висок (0-26%), клинична полза се наблюдава при 20-62 % от пациентите, което е независимо от вида на терапевтична последователност (приложение на стероидни след нестероидни ароматазни инхибитори и обратно). По правило след прогресия на нестероидни ароматазни инхибитори се очаква ефект от приложение на стероидни ароматазни инхибитори и обратно.⁴¹ Две фаза III рандомизирани клинични проучвания сравняват ефективността на *fulvestrant* 250 mg месечно спрямо *anastrozole* при 851 постменопаузални пациентки, прогресирали на фона на предхождаща ендокринна терапия, предимно с *tamoxifen*. Степента на клинична полза и времето до прогресия са напълно сравними между двете рамена, кое то потвърждава не по-малка ефективност на *fulvestrant* в сравнение с *anastrozole*.^{42,43} Клинично проучване EFECT сравнява *fulvestrant* (доза 250 mg в ден 1 и 14, и веднъж месечно) с *exemestane* при 693 постменопаузални рецептор-позитивни пациентки, прогресирали на лечение с нестероидни ароматазни инхибитори. Липсва статистически значима разлика във време до прогресия (3.7 месеца) между двете терапевтични рамена.⁴⁴

В клинично проучване CONFIRM (Comparison of Faslodex in Recurrent or

Metastatic Breast Cancer) са сравнени два режима на приложение на *fulvestrant*: 250 mg месечно и 500 mg в ден 1, 14 и 28, с последваща месечна апликация на 500 mg при 736 постменопаузални пациентки, прогресирали на първа линия ендокринна терапия с антиестроген или ароматазни инхибитори. *Fulvestrant* 500 mg удължава статистически значимо преживяемостта без прогресия, редуцирайки риска от смърт с 20% (6.5 срещу 5.5 месеца, $p = 0.004$). Обективният отговор и степента на клинична полза са сравними между двете рамена.⁴⁵ Резултати от ретроспективен анализ показват, че след прогресия на фона на *fulvestrant*, ендокринната чувствителност към ароматазни инхибитори се запазва.⁴⁶

Очакваното време до прогресия след първа линия ендокринна терапия е около 10-11 месеца и около 3-6 месеца след втора линия. Оптималната терапевтична последователност след прогресия на фона на лечение с ароматазни инхибитори не е определена и възможните алтернативи включват приложение на *tamoxifen*, ароматазни инхибитори, *fulvestrant* и прогестини.⁹

Ендокринна терапия при пременопаузални пациенти

При пременопаузални пациентки с рецидивиран и метастазиран КГ, които са подходящи за ендокринна терапия, комбинацията на LHRH-агонист и антиестроген е предпочитан терапевтичен подход.⁵ Метаанализ на четири рандомизирани клинични проучвания показва, че след 6.8-годишно проследяване комбинираният режим осигурява статистически значимо удължаване на преживяемост без прогресия ($p = 0.0003$, HR = 0.70) и общая преживяемост ($p = 0.02$, HR = 0.78). Въпреки това, самостоятелното приложение на антиестроген остава валидна терапевтична алтернатива в зависимост

от предпочитанията на пациента и съпътстващата коморбидност.⁴⁷ Основната част от пременопаузалните пациентки са получавали *tamoxifen* в адювантен аспект, което поставя въпрос за вид на ендокринната терапия при наличие на доказана резистентност към *tamoxifen*. Основната продукция на естроген при тези пациентки се осъществява в яйчници, а поради механизма си на действие ароматазните инхибитори, приложени самостоятелно, не могат да осъществят адекватна естрогенна супресия и потенциално могат да стимулират яичниковата продукция чрез увеличаване на секрецията на гонадотропини.⁴⁸

Липсват достатъчно доказателства за използване на ароматазни инхибитори в комбинация с LHRH-агонист при пременопаузални пациентки. В няколко фаза II не-рандомизирани проучвания с малък брой пациенти комбинацията на *anastrozole* с LHRH-агонист като първа линия води до отговор към лечение в 35-55% и време до прогресия – 8.3-13 месеца.⁴⁹⁻⁵¹ Във фаза II проспективно проучване е сравнена ефективност на комбинация *letrozole* и *goserelin* при 35 пременопаузални пациентки срещу *letrozole*, приложен при 38 постменопаузални пациенти с метастазиран КГ като първа линия на лечение. Резултатите са сравними между двете групи по отношение на степен на клинична полза – 77% срещу 74% и време до прогресия – 9.5 срещу 8.9 месеца.⁵² Във фаза II проучване *anastrozole* в комбинация с LHRH-агонист е приложен като втора терапевтична линия при 37 пременопаузални пациентки, прогресирали на лечение с LHRH-агонист и *tamoxifen*. Общийят отговор към лечението е 18.9%, степента на клинична полза – 62.2%, а времето до прогресия – 7.2 месеца.⁵³

В едно обсервационно проучване *fulvestrant* в доза 250 mg и *goserelin* са прилагани при 26 пациентки с метастазиран КГ

като първа до четвърта линия на лечение. С *tamoxifen* са лекувани 81% от пациентките, 69% са получавали ароматазни инхибитори и *goserelin*, като по-голяма част (69%) са с висцерални метастази. При тази претретирана група се отчита степен на клинична полза – 58%, време до прогресия – 6 месеца и обща преживяемост – 32 месеца.⁵⁴

Въпреки липса на категорични доказателства от фаза III рандомизирани клинични проучвания, се приема, че поведението при пременопаузални пациентки с метастазиран КГ и резистентност към *tamoxifen* следва поведението при постменопаузални пациентки: ароматазни инхибитори и ER-антагонисти, задължително в комбинация с LHRH-агонист или прогестини.⁵

Ендокринна терапия при свръхекспресия на HER-2

Свръхекспресия на HER-2 се регистрира в около 15-25% от пациентите с КГ, а около 50% от тях са с позитивен рецепторен статус. В няколко клинични проучвания е доказана полза от комбинация на ароматазни инхибитори с таргетиращи HER-2-моноклонални антитела (*trastuzumab*) или тирозинкиназни инхибитори (*lapatinib*). Във фаза III рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване TAnDEM (Trastuzumab in Dual HER2 ER-positive Metastatic breast cancer) 208 постменопаузални пациентки с позитивен рецепторен статус и свръхекспресия на HER-2 са рандомизирани да получат *anastrozole*, самостоятелно или в комбинация с *trastuzumab*, до прогресия на болестта. Комбинацията на *anastrozole* с *trastuzumab* е със сигнификантно по-висока ефективност по отношение на отговор към лечение (20% срещу 7%, $p = 0.018$) и преживяемост без прогресия (4.8 срещу 2.4 месеца; $p = 0.0016$). Липсва достоверна разлика в общата преживяемост (28.5 сре-

щу 23.9 месеца, $p = 0.325$), но трябва да се има предвид разрешеното прекръстосване на рамена и фактът, че 70% от пациентите, получавали само *anastrozole*, след прогресия са лекувани с комбиниран режим.⁵⁵ Рандомизираното проучване eLEcTRA (Study of the Efficacy and Safety of Letrozole Combined With Trastuzumab in Patients With Metastatic Breast Cancer) сравнява ефективността на *letrozole* спрямо комбинация с *trastuzumab* при 57 пациентки. Времето до прогресия е 3.3 месеца при *letrozole* спрямо 14.1 месеца при комбиниран режим ($HR = 0.67$; $p = 0.23$).⁵⁶ Подобни резултати са получени за комбинация на *lapatinib* с *letrozole* в сравнение с *letrozole* като първа линия на лечение при 1286 рецептор-позитивни пациентки с метастазиран КГ. При 219 свръхекспресиращи HER-2 пациентки добавяне на *lapatinib* към *letrozole* съгнификантно удължава преживяемост без прогресия (8.2 срещу 3.0 месеца; $p = 0.019$), но не повлиява общата преживяемост (33.3 срещу 32.3 месеца; $p = 0.113$).⁵⁷

Комбинацията на ароматазни инхибитори и таргетна терапия е утвърден подход при хормон-рецептор- и HER-2-позитивни болни с метастазиран КГ и дава възможност за отлагане на химиотерапия при пациенти, които са подходящи за това. Към момента липсват рандомизирани проучвания, които да сравняват комбиниран режим със самостоятелно приложение на таргетна терапия, както и проучвания, които сравняват ефективност на таргетна терапия, комбинирана с ЕТ, спрямо комбинация с химиотерапия.

Ендокринна резистентност

Въпреки доказана ефективност на ЕТ, около 30% от пациентките с метастазирана болест са с първична резистентност, т.е. развиват рецидив през първите две години от адювантното си лечение или прогресия до шест месеца от началото на ЕТ за метастазирана болест. Освен това, част от па-

cientите, инициално чувствителни към ЕТ, придобиват резистентност, която се дефинира с прогресия след повече от 6 месеца от започването на лечение.⁵⁸

Хормоналната резистентност е мултифакторен процес с редица потенциални механизми като:

- (i) неефективна инхибиция на ароматазата;
- (ii) алтернативни източници на естрогени;
- (iii) промяна в експресия или функция на ER;
- (iv) лиганд-независима активация на ER-сигнален път;
- (v) повишена клетъчна преживяемост и пролиферация на хормонално-нечувствителни клетъчни линии.⁵⁹

Един от доказаните участници в механизмите на резистентност към ЕТ е свръхактивация на клетъчния сигнален път PI3K/AKT и неговата връзка с ER: mTORC1, наречен киназа S6, активираща домейн 1 на ER, който е отговорен за лиганд-независимата рецепторна активация. Пероралният тирозин-киназен инхибитор *everolimus* инхибира mTOR чрез алостерично свързване именно с mTORC1 субстрата. Съществуват достатъчно предклинични и клинични доказателства, че инхибиране на PI3K/AKT/mTOR на фона на естрогенна супресия може да възстанови хормоналната чувствителност.⁶⁰ Във фаза II клинично проучване TAMRAD (Tamoxifen Plus Everolimus) добавяне на *everolimus* към *tamoxifen* при пациентки, прогресирали след приложение на нестериоидни ароматазни инхибитори, съгнификантно удължава времето до прогресия (4.5 срещу 8.6 месеца; $HR 0.54$; 95% CI 0.36-0.81) и общата преживяемост ($HR = 0.45$; 95% CI 0.24-0.81, $p = 0.007$), редуцирайки риска от смърт с 55%. По-значима полза от комбинация на *tamoxifen* с *everolimus*

имат пациенти с вторична хормонална резистентност, при които рисъкът от прогресия се редуцира с 54% (HR = 0.46; 95% CI 0.26-0.83).⁶¹

Резултати от фаза III клинично проучване BOLERO-2 (Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2) осигуриха място на комбинацията *exemestane* и *everolimus* в ендокринната последователност. В проучването са включени 724 рецептор-позитивни, HER-2-негативни жени с метастазиран КГ, прогресирали на лечение с нестероидни ароматазни инхибитори, рандомизирани 2:1 да получат *exemestane* и *everolimus* или само *exemestane*. Комбинираният режим удължава сигнификантно преживяемостта без прогресия – 10.6 срещу 4.1 месеца (HR 0.36; 95% CI 0.27-0.47; $p < 0.001$), редуцирайки риска от прогресия с 57%. Ползата от добавянето на *everolimus* е независима от вида на дисеминация. Токсикологичният профил на комбинацията е представен предимно от профила на токсичност на *everolimus*: стоматит, астения, диария, кашлица и хипергликемия.⁶² Резултатите от проучването доведоха до одобрението на комбинацията *exemestane* и *everolimus* за лечение на постменопаузални пациентки с метастазиран КГ, позитивен рецепторен статус и негативна HER-2-експресия, прогресирали на терапия с нестероидни ароматазни инхибитори.

Допълнителен генетичен анализ показва, че пациенти с повече от две алтерации на PIK3CA-, PTEN-, CCND1- и FGFR1-гени имат по-ниска полза от инхибиране на mTOR.⁶³ През тази година бяха докладвани предварителни резултати от фаза III рандомизирано, плацебо контролирано проучване HORIZON за приложението на *letrozole* и *temsirolimus* спрямо *letrozole* и плацебо, като първа линия на лечение при постменопаузални пациенти с метастазиран и локалноавансирал КГ. Като цяло, резултатите са негативни: добавяне на *temsirolimus* към

letrozole не повлиява преживяемостта без прогресия при нелекувани с ароматазни инхибитори пациенти (средно 9 месеца; HR 0.90; 95% CI 0.76-1.07; $p = 0.25$). Експлораторен субгрупов анализ показва значителна полза за преживяемост без прогресия при пациенти ≤ 65 години (9.0 срещу 5.6 месеца; HR = 0.75, 95% CI 0.60-0.93; $p = 0.009$).⁶⁴

Резултатите от тези клинични проучвания показват, че инхибиране на mTOR може да преодолее вторичната ендокринна резистентност, но все още не е ясна ролята и мястото на тази стратегия при пациенти с първична ендокринна резистентност.

Заключение

Лечението при рецептор-позитивен авансирал и метастазиран КГ е палиативно и водеща цел в този аспект е контрол над болестта при поддържане на добро качество на живот. За постигането на тази цел са необходими допълнителни клинични проучвания със следните цели: (i) да определят най-ефективна последователност на наличните хормонални препарати и възможности за техни комбинации, (ii) да разкрият механизмите на ендокринна резистентност и да идентифицират начини за нейното преодоляване, (iii) да определят предиктивни биомаркери за отговор към лечение и да позволят избор на най-подходящ индивидуален подход към всеки пациент.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lu J, et al. Breast cancer metastasis: challenges and opportunities. *Cancer Res* 2009; 69: 4951-4953
2. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-107
3. Jensen E, Jacobson H. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog Horm Res* 1962; 18: 387-414
4. Rugo HS, et al. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive BC in

- postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2008; 19: 16-27
5. Cardoso F, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC1). *Breast* 2012; 21: 242-252
 6. Pusztai L, et al. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncol* 2010; 15: 1164-1168
 7. Amir E, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 20: 587-592
 8. Macfarlane R, et al. Molecular alteration between the primary breast cancer the subsequent locoregional/metastatic tumor. *Oncol* 2012; 17: 172-178
 9. Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v15-19
 10. Riggs BL and LC Hartmann. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348 (7): 618-629
 11. Santen RJ, et al. Use of aromatase inhibitors in breast carcinoma. *Endocrine-Relatrd Cancer* 1999; 6: 75-92
 12. Goss PE, et al. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 881-89
 13. Bonneterre J, et al. Anastrozole versus Tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748-3757
 14. Nabholz JM, et al. Anastrozole is superior to Tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicentre randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-3767
 15. Nabholz JM, et al. Anastrozole versus Tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1684-168
 16. Killackey MA, et al. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 237-238
 17. van Leeuwen FE, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 448-452
 18. Fisher B, et al. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-537
 19. Cuenca RE, et al. Endometrial carcinoma associated with breast carcinoma. Low incidence with tamoxifen use. *Cancer* 1996; 77: 2058-2063
 20. Katase K, et al. The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1698-1703
 21. Magriples U, et al. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 485-490
 22. Bergman L, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet* 2000; 356: 881-887
 23. Barakat RR, et al. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histological features. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 164-168
 24. Иванова В, и съавт. Патология на ендометриума при лечение с Tamoxifen (Nolvadex[®]) по повод карцином на млечната жлеза. *Акушерство и гинекология* 2003; 42 (5): 3-8
 25. Иванова В, и съавт. Ендометриален карцином при пациентки с карцином на гърдата, лекувани с Tamoxifen. *Списание на Българското онкологично дружество* 2012; 3: 60-64
 26. Ivanova V, et al. Endometrial carcinoma in Tamoxifen – treated breast cancer patients: histological and immunohistochemical investigation. *Clin Aplic Immunol* 2002; 1: 42-46
 27. Mauridsen H, et al. Phase III study of Letrozole versus tamoxifen as first line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101-2109
 28. Paridaens RJ, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first –line therapy of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4883-4890
 29. Mauri D, et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (18): 1285-1291
 30. Espie M, et al. Megestrol acetate in advanced breast carcinoma. *Oncol* 1995; 51: 8-12
 31. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *J Endocrinol* 1987; 112: R7-R12

ЕНДОКРИННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ

32. Wardley AM. Fulvestrant: a review of its development, pre-clinical and clinical data. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 305-309
33. Howell A, et al. Comparison of Fulvestrant versus Tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: A multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9): 1605-1613
34. Robertson J. Fulvestrant (Faslodex) – How to make a good drug better. *The Oncologist* 2007; 12: 774-784
35. Robertson JFR, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 503-511
36. Buzdar AU, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998; 83: 1142-1152
37. Kaufmann M, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomised trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1399-1411
38. Rose C, 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
39. Campos SM, et al. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer* 2009; 9: 39-44
40. Lonning PE. Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation? *Eur J Cancer* 2009; 45: 527-535
41. Bertelli G, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncol* 2005; 69: 471-477
42. Howell A, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3396-3403
43. Osborne CK, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3386-3395
44. Chia S, et al. 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
45. Di Leo A, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4594-4600
46. Vergote I, et al. Postmenopausal women who progress on fulvestrant ('Faslodex') remain sensitive to further endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79: 207-211
47. Klijn JM, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHTH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomised trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-353
48. Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 255-263
49. Cheung KL, et al. Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in premenopausal women. *Eur J Cancer* 2010; 46 (16): 2936-2942
50. Carlson RW, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2010; 28 (25): 3917-3921
51. Roche H, et al. Anastrozole and goserelin combination as first treatment for premenopausal receptor positive advanced or metastatic breast cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl. 15): Abstr 1079
52. Park IH, et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28 (16): 2705-2711
53. Nishimura R, et al. A multicenter phase II trial of the LH-RH analogue and an aromatase inhibitor combination in premenopausal patients with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue with tamoxifen: JMTG BC08-01. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.): Abstr 588

54. Bartsch R, et al. Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48 (13): 1932-1938
55. 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
56. Huober J, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012; 21: 27-33
57. 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
58. Bedard PL, et al. Overcoming endocrine resistance in breast cancer: are signal transduction inhibitors the answer? *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 307-317
59. Miller W, et al. Understanding the mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Breast Cancer Res* 2012; 14(1): 201
60. Baselga J, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520-529
61. 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. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2718-2724
62. Beaver JA, et al. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Future Oncol* 2012; 8 (6): 651-657
63. Hortobagyi GN, et al. Correlation of molecular alterations with efficacy of everolimus in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from BOLERO-2. 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA509. Presented June 3, 2013
64. Wolff AC, et al. Randomized 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 (2): 195-202