

# BOLERO – újabb jelentős lépés az emlődaganatok kezelésében

Rubovszky Gábor, Láng István

Országos Onkológiai Intézet, „B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

A molekuláris genetikai ismeretek bővülésével a daganatok célzott kezelése a mindennapi gyógyító tevékenység részévé vált. Az emlődaganatok kezelésében is rendelkezünk célzottan ható molekulákkal, de új hatékony szerekre mégis égető szükség van, mert egyrészt vannak olyan betegcsoportok, akiknél nem rendelkezünk igazoltan hatékony célzott kezeléssel, másrészt a már meglévő célzott kezelések eredményeit is javíthatja, ha több támadásponton, több jelátviteli úton avatkozunk be a daganat működésébe. Az everolimus egy olyan célzottan ható molekula, mely több vizsgálatban is hatékonynak és előnyösnek mutatkozott, és hormonreceptor-pozitív emlődaganatok kezelésére törzkönyvezésre is került. A jelen közlemény az emlőtumorokkal kapcsolatban publikált everolimusvizsgálatok adatait foglalja össze. Jelenleg két fázis 3 vizsgálat eredményei állnak rendelkezésre. A BOLERO-2 vizsgálatban önmagában adott exemestant hasonlították össze az everolimusszal kombinált kezeléssel, míg a BOLERO-3 vizsgálatban a trastuzumab és vinorelbin mellett alkalmazott everolimus hatását elemezték. Mindkét vizsgálatban a progressziómentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a kombinációs karokon. A BOLERO-2 vizsgálatban már teljes túlélési eredményekkel is rendelkezünk, amely másodlagos végpont volt. A vizsgálati karon elért 4,4 hónapos előny klinikailag releváns, de a statisztikai szignifikanciaszintet nem érte el. Egyelőre nem rendelkezünk olyan biomarkerrel, amely segítségével az everolimusra érzékeny daganatok csoportja meghatározható lenne, az ezt célzó transzlációs vizsgálatok folyamatban vannak. Magyar Onkológia 58:128–132, 2014

**Kulcsszavak:** emlődaganat, célzott kezelés, everolimus

*The expansion of molecular genetic knowledge leads to targeted therapy which is a common part of cancer treatment. Targeted agents also exist in breast cancer treatment. However, new efficient molecules are pressingly needed. On one hand there are cancer subgroups where we do not have efficient targeted drugs, on the other hand the results of established cancer therapies can be improved by interfering with another signal transduction pathway. Everolimus is a targeted agent which was effective in several clinical trials and became registered for treatment of hormone receptor positive breast cancer. This article summarizes the results of published breast cancer everolimus trials. The results of two phase 3 trials are available. In the BOLERO-2 trial exemestane was compared with the combination of exemestane and everolimus, while in BOLERO-3 trial trastuzumab and vinorelbine were investigated with or without everolimus. In both trials the progression-free survival was significantly longer in the experimental arm. The overall survival data of BOLERO-2 trial, a secondary end point, are also available. The 4.4 month benefit in the experimental arm is clinically important but it has not reached the level of statistical significance. We have not had biomarkers so far that could help us to identify a subgroup of cancers sensitive to everolimus. Translational researches are ongoing.*

Rubovszky G, Láng I. BOLERO – another remarkable step in treatment of breast cancer. Hungarian Oncology 58:128–132, 2014

**Keywords:** breast cancer, targeted therapy, everolimus

Levelezési cím: Rubovszky Gábor, Országos Onkológiai Intézet, „B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9., e-mail: garub@oncol.hu, tel.: 224-8600/3442

Közlésre érkezett: 2014. január 20. • Elfogadva: 2014. február 20.

Az emlődaganat kezelésében az elmúlt években több fordulat is bekövetkezett. Mind a gyógyító, mind a palliatív célú kezelések esetében jelentős előrelépések történtek, melyek szemléletváltáshoz vezettek. A fejlődés egyik katalizátora a molekuláris genetikai ismeretek expanszív bővülése volt, amely lehetővé tette, hogy az egyes betegségekről az eddigieknél sokkal többet tudjunk meg. Reálisan elérhető céllá vált az ún. célzott (targeted) kezelés, sőt az egyénre szabott kezelés is. A klinikai kutatások eredményei alapján elmondható, hogy ma már szinte minden betegségtípusban rendelkezünk a gyógyulást vagy az életkilátásokat javító, célzottan ható készítményekkel.

Az emlődaganatok esetében hosszú időn át a HER2-ellenes terápia volt az egyetlen sikertörténet, míg a rossz prognózisú tripla-negatív (ösztrogénreceptor, progesteronreceptor és HER2 is negatív), illetve az emlődaganatok mintegy 70%-át kitevő hormonreceptor- (ösztrogénreceptor) pozitív tumorok esetében nagy szükség van célzott hatású molekulák bevezetésére. Az everolimus (Afinitor®) per os készítmény a BOLERO-2 vizsgálat (The Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2) eredményei alapján mind Európában, mind Amerikában törzskönyvezésre került. Az Afinitor a hormonreceptor-pozitív, HER2/neu-negatív, előrehaladott emlőrák kezelésére javallt, exemestannal kombinációban, olyan, posztmenopauzában lévő nőknél, akiknek egy nem szteroid aromatázinhibitorral (AI) történt kezelés utáni recidívát vagy progressziót követően nincs tünetekkel járó viszcerális betegsége (1).

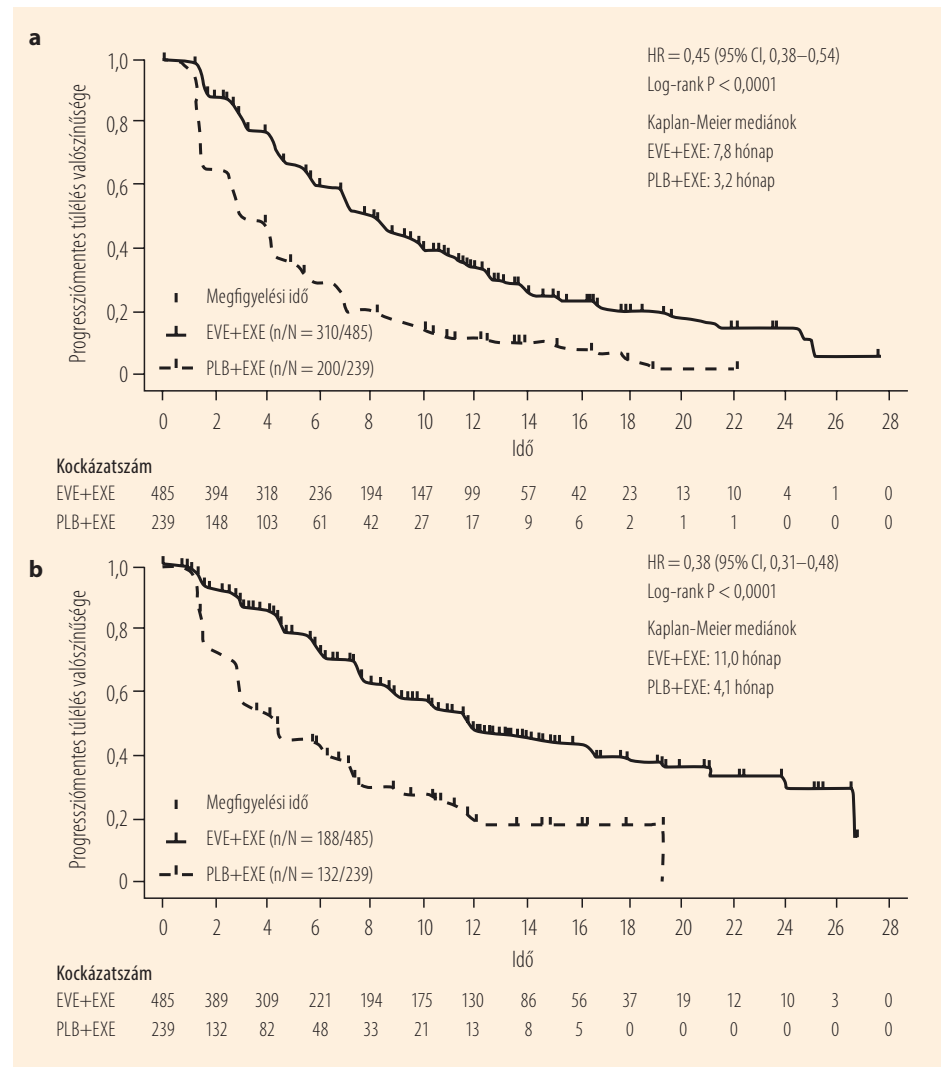
Az everolimus (Afinitor®) egy szerin-treoninkináz, az mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitora. Az emlőtumorok fejlődésében, anyagcseréjében központi szerepet játszik ez az enzim, mely a PIK3/AKT/mTOR jelátviteli út egyik kulcsszereplője. A HER2-ellenes és ösztrogénreceptor- (ER) ellenes

kezelésekkel szemben kialakuló rezisztencia egyik lehetséges magyarázata is ennek a jelátviteli útnak a fokozott aktiválódása, melyet az egyes jelátviteli utak közötti kapcsolattal (cross-talk) magyaráznak (2).

Baselga és munkatársai közölték az első everolimusszal végzett, randomizált fázis II-es vizsgálat eredményét, amelyben a neoadjuváns kezelésként 4 hónapon át alkalmazott everolimus plusz letrozol javította a terápiára adott válasz arányát szemben a letrozol plusz placebo terápiával a 270 posztmenopauzális nő páciensnél (3).

A klinikai válaszadás mind fizikális vizsgálattal, mind ultrahanggal szignifikánsan gyakoribb volt a kombinációs

**1. ábra.** Everolimusszal és exemestannal, valamint csak exemestannal kezelt páciensek progressziómentes túlélési (Kaplan–Meier) görbéi a kutató értékelése (a), illetve központi értékelés (b) alapján. CI: konfidenciaintervallum, HR: kockázatarány/hazard ratio, EVE everolimus, EXE: exemestan, PLB: placebo (Yardley et al, 2013 ábrája alapján adaptálva, 7)



karon. Neoadjuváns endokrin kezelés esetében ritka a patológiai komplett remisszió (4), ebben a vizsgálatban is csupán 3 esetben észlelték (2 esetben a kombinációs karon). Biomarkerek tekintetében azt találták, hogy a progesteronreceptor (PR) és a ciklin D1 expressziója mindkét karon hasonló mértékben csökkent, a pS6 fehérje (egy foszforilált riboszomális protein) és a Ki67 lényegesen nagyobb mértékben csökkent a vizsgálati karon. A klinikai paraméterek alapján a kombinációs kezelést hatékonyabbnak vélemeztek a vizsgálok.

A TAMRAD (Tamoxifen plus Everolimus) (5) vizsgálat tervezésénél abból a feltételezésből indultak ki, hogy

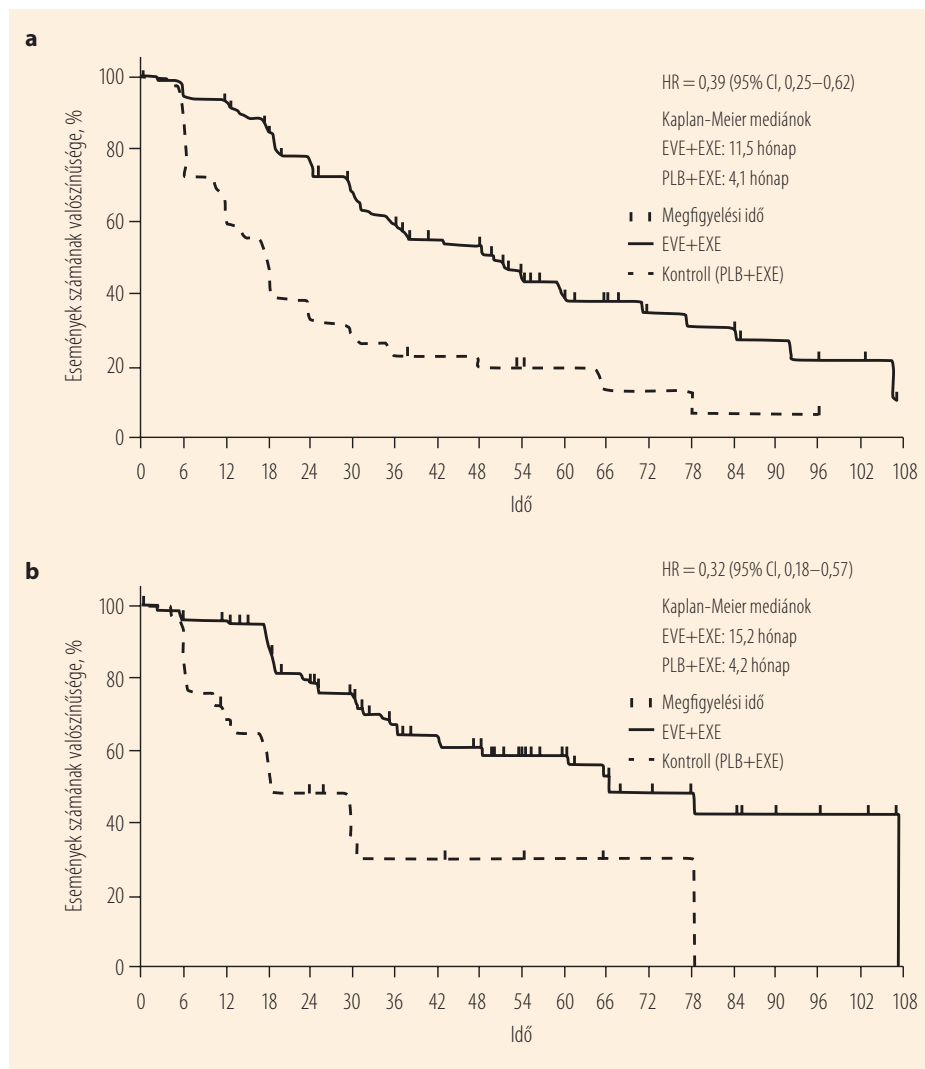
az mTOR-gátló kezelés endokrin terápiával kombinálva hatékony lehet az endokrin terápia iránti érzékenység visszaállításában. A vizsgálatba endokrin terápiára rezisztens betegek kerültek bevonásra. Azt is feltételezték, hogy AI-val (aromatázinhibitorral) már kezelt betegek beválasztásával a vizsgálati populációban magas lesz a PI3K/AKT/mTOR jelátviteli út által vezérelt tumorok aránya, amelyek érzékenyebbek lehetnek az mTOR-gátlással szemben. A TAMRAD-vizsgálatban AI-rezisztens, metasztatikus emlőrákban szenvedő, posztmenopauzában lévő nők esetén az everolimus plusz tamoxifen kombináció alkalmazása mellett javult a klinikai haszon aránya (clinical benefit rate,

CBR: 42% helyett 61%), a progresszióig eltelt idő (TTP: 4,5 hónap helyett 8,6 hónap) és a teljes túlélés (HR: 0,45) is, összehasonlítva az önmagában alkalmazott tamoxifenkezeléssel.

Baselga és munkacsoportja publikálta a BOLERO-2 fázis 3 vizsgálatot, amibe olyan posztmenopauzáls, előrehaladott emlőtumoros nőket vontak be, akiknél a daganat nem szteroid AI (aromatázinhibitor) mellett (vagy adjuváns kezelés után 12 hónapon belül) progrediált. A 724 páciens 2:1 arányban került a vizsgálati (everolimus+exemestan) vagy a kontroll (placebo+exemestan) karra. A két kar kiegyensúlyozott volt a különböző vizsgált jellemzőket illetően (életkor, rassz, betegségmentes periódus, megelőző kemo- és hormonterápia, endokrinérzékenység, metasztázisok elhelyezkedése és száma, erőnlét) (6). A medián 18 hónapos utánkövetéskor megállapított medián progressziómentes túlélés (PFS) mind a vizsgálok (7,8 hó vs. 3,2 hó), mind a központi értékelés szerint is (11 hó vs. 4,1 hó) előnyösebb volt a vizsgálati karon ( $p < 0,0001$ ) (7) (1. ábra).

A tumorválasadás szempontjából is kedvezőbb lett a vizsgálati karon elért eredmény (response rate/RR: 12,6% vs. 1,7%, stable disease/SD: 71,3% vs. 59%, progressive disease/PD:

**2. ábra.** Azoknak a pácienseknek a progressziómentes túlélési (Kaplan–Meier) görbéje, akiknek a betegsége adjuváns kezelés alatt vagy után újult ki (neoadjuváns kezelést is beleértve), helyi (a) és központi (b) értékelés alapján. CI: konfidenciaintervallum, EVE: everolimus, EXE: exemestan, HR: kockázatarány/hazard ratio, PLB: placebo, (Beck et al, 2014 ábrája adaptálva, 9)



10,1% vs. 32,6%). A klinikai előny aránya (CBR=RR+SD  $\geq$ 24 hét) a vizsgálati karon 51,3%, a kontrollkaron 26,4% volt. Fontos megfigyelés, hogy a vizsgálati készítmény függetlenül a vizsgált alcsoportoktól előnyös volt (ld. vizsgált jellemzőket feljebb). Külön közleményben ismertették azon páciensek eredményét, akiknek a vizsgálatba való belépés-kor vizszerális metasztázisa volt (8). A PFS-előny itt is szignifikánsan jobb volt a vizsgálati karon, ráadásul ez az előny a rosszabb általános állapotú betegeknek is megmaradt. Jó általános állapot esetén (ECOG: 0) a medián PFS 6,8 hó és 2,8 hó volt, míg a 148 rosszabb általános állapotú betegnél az everolimus több mint megháromszorozta a PFS-t (6,8 hó vs. 1,9 hó). A statisztikai elemzés során minden különbség szignifikáns volt. A mellékhatások nem mutattak összefüggést a zsigeri áttét meglétével.

A vizsgálatba bevont betegek 19%-a (összesen 137 beteg) utolsó szisztémás kezelésként (neo)adjuváns terápiában részesült. Azon előrehaladott emlőrákban szenvedő betegek, akiknél a betegség a (neo)adjuváns kezelés alatt vagy azt követően 12 hónapon belül újult ki, első vonalbeli kezelésként everolimus+exemestan (100 beteg) vagy kontrollkezelésben részesültek (37 beteg). A medián progressziómentes túlélés (PFS) majdnem megháromszorozódott a kombinációs vizsgálati karon a helyi vizsgálok értékelése alapján (11,5 vs. 4,1 hónap; HR: 0,39, 95% CI: 0,25–0,62), míg a független központi értékelésben ez a különbség még jelentősebbnek adódott (15,2 vs. 4,2 hónap; HR: 0,32, 95% CI: 0,18–0,57) (2. ábra) (9).

Mostanra nyilvánossá váltak a teljes túlélést értékelő adatok. A vizsgálati karon észlelt 31 hónapos túlélés meghaladta a kontrollkar 26,6 hónapos értékét, de ez nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (HR: 0,89,  $p=0,14$ ). A másodlagos végpontnak megadott teljes túlélés alakulását befolyásolhatta, hogy a kontrollkar betegek progresszió esetén, tehát a vizsgálatot követően gyakrabban részesültek daganatellenes kezelésben (84% vs. 90%), és főleg többször kaptak kemoterápiát (53% vs. 63%). A szerzők megjegyzik, hogy folyamatban vannak transzlációs vizsgálatok az everolimuskezelés célzottabb alkalmazása érdekében (14).

A mellékhatások az elemzésekben hasonlóak voltak. A leggyakoribb 3-4-es fokozatú mellékhatások a stomatitis (8% vs. <1%), fáradtság (4% vs. 1%), nehézlégzés (5% vs. <1%), pneumonitis (3% vs. 0%), anémia (7% vs. <1%), emelkedett vércukor- (5% vs. <1%) és GGT-szint (7% vs. 7%) voltak (7). A gyakoribb mellékhatások miatt releváns jelentőségű az életminőség elemzése. A BOLERO-2 vizsgálatban két kérdőív (EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23) globális egészségi állapotra, emlőtünetekre és kart érintő tünetekre vonatkozó eredményeit értékelték longitudinálisan (10). A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség, amiből azt a következtetést vonták le, hogy a vizsgálati kar klinikai

előnye kiegyenlíti a mellékhatások gyakoribb előfordulását. A vizsgálok arra is felhívják a figyelmet, hogy a mellékhatások korai felfedezése és kezelése fontos szempont, és hozzájárul az everolimus jótékony hatásának maximalizálásához.

A 2013-as ASCO-konferencián váltak ismertté egy másik fázis 3 vizsgálat, a BOLERO-3 eredményei. Trastuzumab mellett progrediáló, előrehaladott, HER2-pozitív emlőtumoros betegek trastuzumabot és vinorelbint kaptak everolimusszal vagy placebóval. A vizsgálatba 569 pácienszt vontak be. A medián PFS hosszabb volt az everolimusszal kombinált karon (7 hó vs. 5,78 hó, HR: 0,78,  $p=0,0067$ ), mely ebben a vizsgálatban sem függött a legtöbb vizsgált paramétertől: életkor, megelőző lapatinib, megelőző trastuzumab indikációja vagy hossza, általános erőnlét, zsigeri áttét. Csak a hormonreceptor-státusz esetében figyelték meg azt, hogy a terápiás előny főleg a hormonreceptor-negatív páciensek körében mutatkozott. A válaszadás (41% vs. 37,2%,  $p=0,21$ ) és a betegség stabilizációja (48,2% vs. 41,4%) előnyösebb volt a vizsgálati karon, de statisztikailag nem szignifikáns mértékben (11). A teljes túlélési adatokra még várni kell, viszont egy biomarker-elemzés alapján a PTEN-mutáció és a magas pS6-szint előrejelezheti az everolimus hatékonyságát, ellentétben a PI3K gén mutációjával (12).

A BOLERO-1 vizsgálatban első vonalú paclitaxel és trastuzumab mellé adott everolimus szerepét vizsgálják szintén előrehaladott, HER2-pozitív emlődaganatban. E fázis 3 vizsgálat eredményei még nem elérhetőek.

A fenti vizsgálatok azt mutatják, hogy az everolimus tumorelles aktivitással bír trastuzumabbal kombinációban a HER2-pozitív, illetve exemestannal kombinációban a hormonreceptor-pozitív, nem szteroid AI-kezelés mellett vagy azt követően progrediált előrehaladott emlőrákban szenvedő betegeknek. A folyamatban lévő vizsgálatok célja továbbá annak kimutatása is, hogy az everolimus a daganatos betegség kezelésének korábbi szakaszában alkalmazva (adjuváns, neoadjuváns, első vonalban a metasztatikus emlőrák kezelésében) nagyobb lehet a terápiás előny a páciens számára (13). A hagyományos célzott kezelésekkkel (anti-ER, anti-HER2) szemben kialakult rezisztenciáért részben felelőssé tehető alternatív PI3K/AKT/mTOR jelút gátlásával a rezisztencia megszüntetésére van esély, és így az eredeti célzott kezelés tovább adható.

## IRODALOM

1. Afinitor alkalmazási előírás
2. Dowlati A, Khuri FR. Targeting the PI3K-AKT-mTOR pathway: Success stories, resistance mechanisms, biomarkers, and toxicities. 2013 ASCO Educational Book, Tumor Biology
3. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus

letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 27:2630–2637, 2009

4. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 110:244–254, 2007
5. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, 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: a GINECO study. *J Clin Oncol* 30:2718–2724, 2012
6. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366:520–529, 2012
7. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 30:870–884, 2013
8. Campone M, Bachelot T, Gnant M, et al. Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study. *Eur J Cancer* 49:2621–2632, 2013

9. Beck JT, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR(+), HER2 (-) advanced breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer Res Treat* 143:459–467, 2014

10. Campone M, Beck JT, Gnant M, et al. Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy. *Curr Med Res Opin* 29:1463–1473, 2013
11. O'Regan R, Ozguroglu M, Andre F, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and vinorelbine in trastuzumab-resistant, advanced breast cancer (BOLERO-3). *J Clin Oncol* 31(Suppl): abstr 505, 2013
12. Jerusalem G, Andre F, Chen D. Evaluation of everolimus (EVE) in HER2+ advanced breast cancer (BC) with activated PI3K/mTOR pathway: Exploratory biomarker observations from the BOLERO -3 trial. *European Cancer Congress*, abstr LBA16, 2013
13. Sendur MA, Zengin N, Aksoy S, et al. Everolimus: a new hope for patients with breast cancer. *Curr Med Res Opin* 30:75–87, 2014
14. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. *Eur J Cancer* 50(Suppl 3): S1, 2014