

# PREMAGOVANJE HORMONSKE REZISTENCE PRI NAPREDOVALEM LUMINALNEM RAKU DOJK: SERD, KAPIVASERTIB

Doc. dr. Domen Ribnikar, dr. med<sup>1</sup>, Nataša Snoj Šarvari, dr. med.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

Rak dojk je heterogena bolezen, vendar pa je kar 80 % tumorjem skupno to, da izražajo estrogenske receptorje (ER). Velika večina ER-pozitivnih tumorjev je vsaj v začetku odvisna od aktivacije ER z estrogenom. Aktiviran ER sproži proliferacijo in preživetje tako zdravega tkiva dojke kot tudi tumorskih celic, zaradi transkripcije genov, odgovornih za preživetje celice (genomska regulacija), kot tudi aktivacije celičnih signalnih poti (ne-genomska regulacija). Zaradi pomembnosti ER in njegove osi pri karcinogenezi ostajajo zaviranje estrogena in antiestrogeni osnova zdravljenja ER-pozitivnega raka dojk že več desetletij. Žal se pojavlja hormonska rezistenca, to je odpornost na zaviranje estrogena in ER. Vzroka za hormonsko rezistenco sta: izguba ER ali aktivacija ER, ki je neodvisna od liganda. Hormonska rezistenca je pogostejša pri invazivnem lobularnem karcinomu v primerjavi z invazivnim duktalnim karcinomom. Med zdravila za premagovanje hormonske rezistence sodijo: zaviralci od ciklina odvisne kinaze 4 in 6 (CDK4/6), selektivni zaviralci ER (SERD), med katerimi so novejšje oralne oblike (elacestrant), alpelizib, everolimus in kapivasertib.

## **Uvod**

Rak dojk je heterogena bolezen, vendar pa je kar 80 % tumorjem skupno to, da izražajo estrogenske receptorje (ER).

## **Kancerogeneza je odvisna od ER**

Velika večina ER-pozitivnih tumorjev je vsaj v začetku odvisna od aktivacije ER z estrogenom. Aktiviran ER sproži proliferacijo in preživetje tako zdravega tkiva dojke kot tudi tumorskih celic, zaradi transkripcije genov, odgovornih za preživetje celice (genomska regulacija), kot tudi aktivacije celičnih signalnih poti (ne-genomska regulacija).

## Genomska regulacija

Ko se estrogen veže na ER, se ER dimerizira in vstopa v jedro. Tam veže koaktivator (CoA), tako nastali kompleks aktivira transkripcijo genov, odgovornih za preživetje celice.

Aktivacija celičnih signalnih poti

Estrogen, vezan na ER, stimulira celični cikel, saj sproži izražanje MYC in ciklina D1, poveča transkripcijo rastnih faktorjev, ki so pomembni za razvoj žleznega tkiva, vključno s TGF $\alpha$ , IGF-1, amfiregulinom in EGF. Zaradi pomembnosti ER in njegove osi pri kancerogenezi ostajajo zaviranje estrogena in antiestrogeni osnova zdravljenja ER-pozitivnega raka dojk že več desetletij.

## Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje zgodnjega ER-pozitivnega raka dojk

Selektivni modulatorji ER (SERM)

SERM (na primer tamoksifen) tekmujejo z estrogenom za vezavo na ER. Delujejo mešano; tako agonistično kot tudi antagonistično.

Selektivni zaviralci ER (SERD)

SERD (na primer fulvestrant) sprožijo razgradnjo ER in blokirajo transkripcijsko aktivnost ER ter pomembno zavirajo gibljivost ER znotraj jedra.

Zaviralci aromataze (AI)

AI blokirajo pretvorbo androgenov v estrogene in s tem zmanjšajo sistemsko raven estrogena pri pomenopavznih bolnicah.

## Hormonska rezistenca

V ožjem pomenu je hormonska rezistenca odpornost proti zaviranju estrogena, širše pa tudi odpornost proti zaviranju ER. Vzrok za hormonsko rezistenco je lahko: izguba ER (le v 10 % primerov pridobljene rezistence) ali aktivacija ER, ki je neodvisna od liganda. Od liganda neodvisna aktivacija ER lahko nastopi zaradi: mutacij ER s pridobitvijo funkcije, spremenjenih interakcij ER s koaktivatorji ali korepresorji ali prek vključevanja kompenzacijskega preklopa med ER in receptorji za rastne faktorje ter onkogenimi signalnimi potmi.

Hormonska rezistenca pri lobularnem raku v primerjavi z duktalnim rakom

Za invazivni lobularni rak dojk (ILC) je značilna izguba E-kadherina, kar vodi v disociativno rast ILC. Retrospektivne raziskave so pokazale, da je pri ILC tamoksifen manj učinkovit kot AI. Tamoksifen naj bi deloval kot agonist ER v celicah ILC. Prav tako naj bi se z ER reguliran transkriptom razlikoval med ILC in invazivnim duktalnim rakom dojk (IDC). Zato se

lahko mehanizmi hormonske rezistence razlikujejo pri ILC v primerjavi z IDC. Pri ILC so tako še posebej pomembni mehanizmi hormonske rezistence, povezani s FGFR1, WNT4 in presnovo lipidov. Pogostnost pojava mutacij v genih *PIK3CA*, *PTEN*, *AKT1*, *ERBB2*, *ARID1A* in *FOXA1*, ki so prav tako povezane s hormonsko rezistenco, je večja pri ILC kot pri IDC. Mutacije v genih *ERBB2* in *AKT1* so bile povezane z večjim tveganjem za zgodnje oddaljene ponovitve. Spremembe v NF1, ki povzročajo izgubo funkcije, so pogostejše pri razsejanih ILC, ki so odporni proti hormonskemu zdravljenju.

### **Premagovanje hormonske rezistence**

CDK4/6-ciklin D1-odvisna inaktivacija Rb in zaviralci CDK4/6  
Aktivacija ER poteka tudi preko CDK4/6-ciklin D1-odvisne inaktivacije Rb in sprostitve faktorjev transkripcije E2F. Zato je občutljiva na zaviranje CDK4/6. Dodajanje zaviralcev CDK4/6 (palbociklib, ribociklib, abemaciclib) antiestrogenom bistveno podaljša čas do napredovanja bolezni (PFS) in celotno preživetje (OS) v primerjavi z antiestrogeni samimi pri bolnikih z ER-pozitivnim HER2-negativnim rakom dojk.

### **Mutacija ESR1 in novejša zdravila iz skupine SERD**

Eden izmed najpomembnejših molekularnih mehanizmov hormonske rezistence je mutacija v domeni za vezavo liganda (LBD) na genu, ki kodira ER, imenovanem *ESR1*. Povzroči stalno aktivacijo ER, za katero ni potreben estrogen. Posledica je rezistenca teh tumorjev na AI in tamoksifen.

Rezistenco, povzročeno z mutacijo LBD na genu *ESR1*, lahko premaga fulvestrant, prvo zdravilo iz skupine SERD, ki je bilo registrirano za zdravljenje raka dojk. Njegova glavna slabost je slaba biorazpoložljivost po oralnem vnosu, zaradi česar je potrebna intramuskularna aplikacija velike količine zdravila, če želimo doseči odmerke, ki bodo učinkoviti tudi pri mutaciji *ESR1*.

### **Elacestrant**

Novejša zdravila iz skupine SERD so učinkovitejša in imajo predvidljivo farmakokinetiko tudi po oralnem vnosu.

V randomizirani raziskavi faze 3 EMERALD je svojo učinkovitost in varnost pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim ER-pozitivnim, HER2-negativnim rakom dojk dokazal prvi izmed oralnih SERD elacestrant. Bolniki so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno linijo hormonskega zdravljenja, vključno z zaviralci CDK4/6. Čas do napredovanja bolezni (PFS) je bil značilno daljši pri bolnikih, zdravljenih

z elacestrantom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s standardnim hormonskim zdravljenjem (HR = 0,70; 95 % CI, 0,55 do 0,88; p=0,002). Ta razlika je bila še bolj očitna pri bolnikih, katerih tumorji so imeli mutacijo ESR1, takih je bilo 47,8 % (HR = 0,55; 95 % CI 0,39 do 0,77; p=0,0005). V podanalizi se je elacestrant izkazal kot učinkovitejši od fulvestranta. Najpogostejši neželeni učinki so bili slabost, bruhanje in zmanjšanje apetita, ki pa so bili znatno pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z elacestrantom, v primerjavi s standardnim hormonskim zdravljenjem. Elacestrant je tako indiciran za zdravljenje lokalno napredovalega in metastatskega raka dojk pri pomenopavznih bolnicah in moških, ki imajo ER-pozitiven HER2-negativen tumor z dokazano aktivacijsko mutacijo ESR1 in so predhodno prejeli vsaj eno linijo hormonskega zdravljenja, vključno z zaviralci CDK4/6.

### **Kamizestrant**

V raziskavi faze 2 SERENA-2, ki je primerjala kamizestrant in fulvestrant pri postmenopavznih ženskah z napredovalim rakom dojk in vsaj eno predhodno linijo hormonskega zdravljenja, je kamizestrant izboljšal PFS. Izboljšanje je bilo neodvisno od predhodnega zdravljenja z zaviralci CDK4/6, mutacije ESR1 in prisotnosti visceralnih zasevkov.

#### *Amcenestrant in giredestrant*

Zaenkrat v kliničnih raziskavah še nista dokazala večje učinkovitosti od standardnega hormonskega zdravljenja.

### **Prekomerna aktivacija PI3K poti**

Prekomerna aktivacija te poti se pojavi pri približno polovici ER-pozitivnih, HER2-negativnih rakih dojk zaradi aktivirajočih mutacij v genih *PIK3CA* in *AKT1* ter inaktivirajočih sprememb v genu *PTEN*. Aberantna aktivacija poti PIK3, ki nastane zaradi mutacij, je vzrok za pridobljeno rezistenco na pomanjkanje estrogena.

### **Alpelizib**

Alpelizib je zaviralec produkta PIK3CA in se v kombinaciji s fulvestrantom uporablja za zdravljenje bolnikov z napredovalim ER-pozitivnim rakom dojk, ki imajo mutacijo gena *PIK3CA*. V raziskavi SOLAR-1 je bil čas do napredovanja bolezni (PFS) pri bolnikih, zdravljenih z alpelizibom in fulvestrantom, 11,0 mesecev, pri bolnikih, zdravljenih s placebom in fulvestrantom, pa 5,7 mesecev. Pri približno tretjini bolnikov, zdravljenih z alpelizibom, se pojavi hiperglikemija gradusa 3 in 4. Pogosta neželena učinka zdravljenja sta še izpuščaj in driska.

## Everolimus

Everolimus je zaviralec mTORC1, ki je del signalne poti PI3K. V kombinaciji z eksemestanom se uporablja za zdravljenje metastatskega ER-pozitivnega raka dojk, ne glede na mutacijo gena *PIK3CA*. V raziskavi BOLERO-2 je bil čas do napredovanja bolezni (PFS) pri bolnikih, zdravljenih z everolimusom in eksamestanom, 6,9 mesecev, pri bolnikih, zdravljenih s placebom in eksamestanom, pa 2,8 mesecev. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z everolimusom so stomatitis, anemija, dispneja, hiperglikemija, utrudljivost in pnevmonitis.

## Kapivasertib

AKT je prav tako pomembna tarča signalne poti PI3K-AKT-PTEN. Kapivasertib je mala molekula, ki zavira vse tri oblike AKT. Je oralno zdravilo, ki je v raziskavi faze 3 CAPItello v kombinaciji s fulvestrantom pri bolnikih z metastatskim ER-pozitivnim HER2-negativnim rakom dojk izboljšalo čas do napredovanja bolezni (PFS) v primerjavi s fulvestrantom samim. Srednji čas do napredovanja bolezni je bil 7,2 mesecev v skupini bolnikov, ki so prejeli kapivasertib v kombinaciji s fulvestrantom, in 3,2 meseca v skupini, ki je prejela placebo v kombinaciji s fulvestrantom. (HR = 0,60; 95 % CI 0,51 do 0,71;  $p < 0,001$ ). Pri 40,8 % bolnikov, ki so imeli mutacije v poti AKT, pa je bila ta razlika 7,2 meseca proti 3,1 mesecu v prid kamizestranta (HR = 0,50; 95 % CI, 0,38 do 0,65;  $p < 0,001$ ). Bolniki so bili predhodno zdravljeni z aromataznim zaviralcem z ali brez CDK4/6 zaviralca. Najpogostejša hujša neželena učinka sta bila izpuščaj in driska.

Indikacijo kamizestranta za zdravljenje ER-pozitivnega HER2-negativnega, napredovalega raka dojk pri bolnikih z dokazano mutacijo v poti AKT je že potrdila ameriška FDA (Food and Drug Administration).

## Zaključek

Značilnosti raka dojk za občutljivost in rezistenco na hormonsko zdravljenje delijo tudi drugi hormonsko odvisni raki, kot sta rak prostate in endometrija. Kljub številnim znanim mehanizmom rezistence še vedno pri več kot polovici hormonsko rezistentnih metastatskih rakih dojk mehanizem rezistence ni znan. Do sedaj so bile raziskave, ki so primerjale biopsije pred zdravljenjem in po njem, redke. Brez dvoma so zaviralci CDK4/6 spremenili zdravljenje ER-pozitivnega raka dojk. Zato je sedaj ključno vprašanje, kako premagati rezistenco na zaviralce CDK4/6, ki jo med drugim pospešujejo amplifikacija FGFR1, spremembe v genu *PTEN* in mutacije ERBB2.

Prav tako predstavlja velik izziv pri zdravljenju hormonsko rezistentnega raka dojke heterogenost mutacij, ki povzročajo rezistenco, znotraj tumorja. Potencialno uspešni mehanizmi premagovanja rezistence so tako lahko: a) prvo zdravljenje z najučinkovitejšimi zdravili, saj s tem dosežemo največje zmanjšanje tumorskega bremena, b) ugotavljanje pridobljene rezistence v ctDNA (cirkulirajoči DNA) preden se ta pokaže klinično in zdravljenje, usmerjeno proti zaznamim genomskim spremembam, c) zdravljenje, usmerjeno proti spečim ER-pozitivnim celicam raka dojke, da preprečimo oddaljen razsoj bolezni.

## Literatura

1. Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Cell*. 2020;37(4):496-513.
2. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023;388:2058-70.
3. Barot SV, Ali A. Oral Selective Estrogen Receptor Degraders for Breast Cancer: Two Decades in the Making. Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2023 [cited 2024 Feb 5]. Available from: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/oral-selective-estrogen-receptor-degraders-breast-cancer-two-decades-making>.
4. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *JCO* 2022;40(28):3246-56.