

BOLERO 2

*Добавление эверолимуса к гормонотерапии экземестаном в рамках применения у пациенток с метастатическим HR+HER2- раком молочной железы (PMЖ), прогрессирующих при применении ингибиторов ароматазы (летрозол/анастрозол) приводит к значимому улучшению беспрогрессивной выживаемости, но не приводит к статистически значимому влиянию **на риск смерти** среди данной группы пациенток. [1-2]*

Основные моменты

- 724 пациентки с метастатическим раком HR+HER2- PMЖ, прогрессирующим на фоне гормонотерапии (ингибиторы ароматазы - анастрозол/летрозоло и/или тамоксифен), были рандомизированы (2 к 1) для лекарственного лечения по схеме:
 - эверолимус + экземестан ЛИБО
 - экземестан + плацебо [1-2]

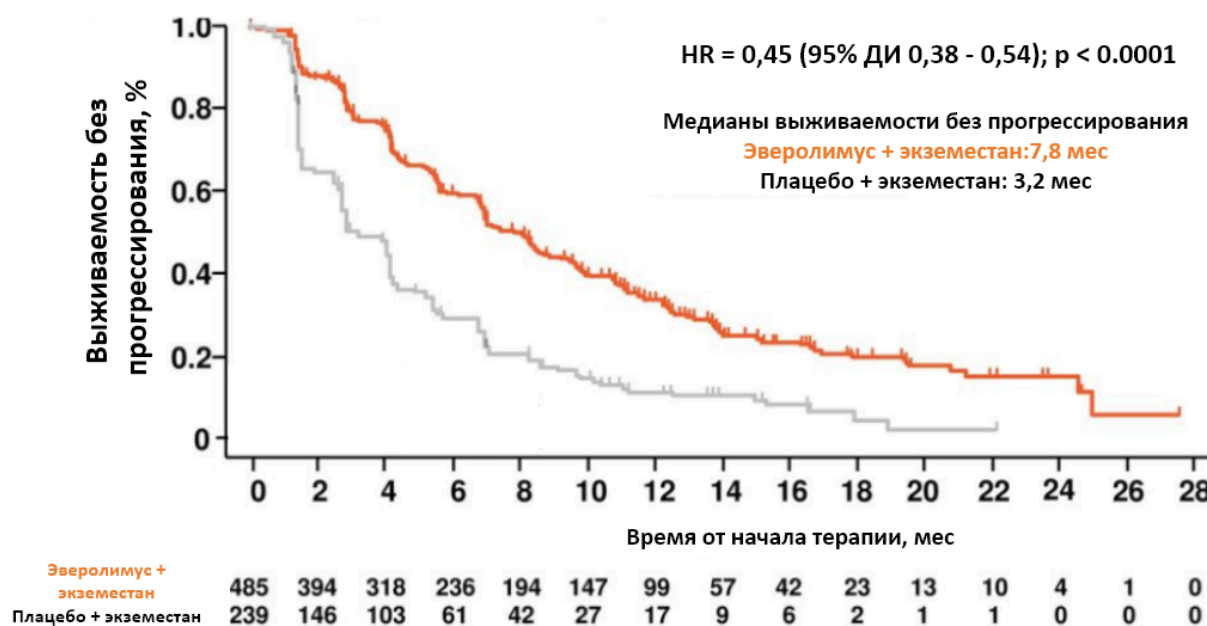
80% пациенток получали ранее лечение по поводу метастатического рака молочной железы; 26% пациенток получали ранее химиотерапию по поводу метастатического рака

53 - 54% пациенток получили три и более линии по поводу метастатического рака молочной железы перед включением в исследование, т.е. это были глубоко предлеченные пациентки, что могло обусловить низкую частоту ответа при проведении терапии эверолимусом (см. далее)

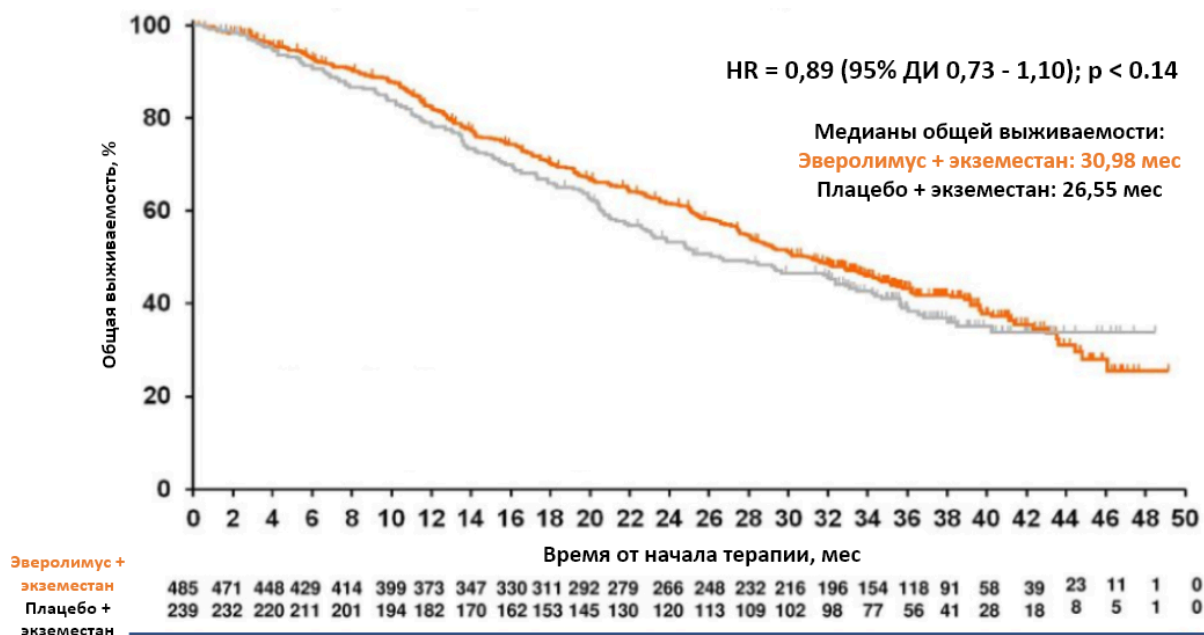
- Дизайн исследования: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое и плацебо - контролируемое исследование III фазы
- Режимы лечения:
 - эверолимус 10 мг/сут длительно с редукцией до 5 мг/сут либо 5 мг/через день при токсичности
 - экземестан 25 мг/сут длительно

При среднем сроке наблюдения около 39,3 месяцев, добавление эверолимуса к экземестану приводило:

- к улучшению выживаемости без прогрессирования: **7.8 месяцев против 3.2 месяцев** (HR 0.45; 95% ДИ 0.38 - 0.54; P<0.001) в общей популяции [1, 2]



- Преимущество в беспрогрессивной выживаемости в группе эверолимуса прослеживалось вне зависимости от характера и сроков предшествующей терапии, наличия или отсутствия висцеральных метастазов, возраста пациенток. [1-2]
- Однако, добавление эверолимуса к экземестану не помогло добиться статистически значимого улучшения общей выживаемости: **31.0** месяцев (95% CI против 26.6 месяцев (HR = 0.89; 95% CI 0.73–1.10; P = 0.1426). [2]



При медиане наблюдения 39 месяцев, свершилось 410 смертей - 267 (55%) в группе эверолимуса и 143 (60%) в группе плацебо

- Время от рандомизации до первого применения химиотерапии после прогрессирования заболевания составило **11,6 месяцев** (95% ДИ от 10,45 до 13,08) в группе эверолимуса по сравнению с **6,0 месяцев** (95% ДИ от 5.09 до 7.39) в группе плацебо [1]
- Частота объективного ответа составляла [1]:
 - 9,5 % в группе эверолимуса
 - 0,4 % в группе плацебо, что говорит о практически полном отсутствии эффективности экземестана в поздних линиях терапии
- Наиболее частые нежелательные явления при применении эверолимуса [1 - 2]:
 - стоматиты с частотой 56% (8 % 3 - 4 степени по СТСАЕ 3.0)
 - кожная сыпь с частотой 36% (1% - 3 степени по СТСАЕ 3.0)
 - слабость с частотой 33% (1% - 3 степени по СТСАЕ 3.0)
 - диарея с частотой 30% (2% - 3 степени по СТСАЕ 3.0)
 - тошнота с частотой 27% (менее 1% - 3 степени по СТСАЕ 3.0)
 - кашель и одышка с частотой 18 - 22% (1% - 3 степени по СТСАЕ 3.0)
 - дисгевзия с частотой 22% (1% - 3 степени по СТСАЕ 3.0)
 - снижение аппетита с частотой 29% (1% - 3 степени по СТСАЕ 3.0)
 - потеря веса с частотой 19% (1% - 3 степени по СТСАЕ 3.0)

Место в клинических рекомендациях и гайдлайнах

- BOLERO 2 стало основанием для вхождения эверолимуса в зарубежные гайдлайны ([NCCN](#), [ESMO](#), [ASCO](#)), а также в российские рекомендации ([AOP](#), [RUSSCO](#)) как варианта поздних линий лечения постменопаузальных пациенток с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы при **прогрессировании заболевания** на фоне лечения ингибиторами ароматазы [4-8] в комбинации с экземестаном. Особенно актуально применение эверолимуса при невозможности применения CDK4/6 - ингибиторов, например, если они были использованы ранее [4].

Портрет пациентки, которая получает пользу от добавления эверолимуса к гормонотерапии в поздней линии лечения, согласно BOLERO 2

Важно отметить, что BOLERO 2 проводилось задолго до внедрения современных опций лечения (CDK4/6 - ингибиторы, PI3K - ингибиторы) в стандарты лечения метастатического рака молочной железы. Об эффективности эверолимуса после

прогрессирования на указанных опциях терапии известно лишь из ретроспективных данных, согласно которым [3]:

– медиана беспрогрессивной выживаемости составляет 5.9 месяцев при применении эверолимуса с гормонотерапией. Пациентки без висцеральных метастазов демонстрируют чуть более высокую медиану беспрогрессивной выживаемости в 7,2 месяца. Аналогичные цифры наблюдались и среди пациенток, которым ранее не проводилась химиотерапия.

При проведенной ранее химиотерапии по поводу метастатического рака, медиана беспрогрессивной выживаемости составляла 4.6 месяцев

Это значит, что мы можем рассматривать опцию эверолимуса с экземестаном среди пациенток со следующими критериями:

- Подтвержденный гистологически и прогрессирующий метастатический гормоночувствительный HER2 - негативный рак молочной железы, по поводу которого проведена гормонотерапия тамоксифеном и ингибиторами ароматазы, вне зависимости от применения CDK4/6 - ингибиторов, химиотерапии ранее
- Удовлетворительная функция внутренних органов и костного мозга
- Отсутствие у пациентки неконтролируемой сопутствующей патологии
- Статус ECOG 0 -2 (*пациентки с ECOG 3 и выше не включались в исследование*)
- Отсутствие метастатического поражения ЦНС
- Отсутствие симптоматического поражения внутренних органов и висцерального криза - данных о возможности применения эверолимуса при висцеральном кризе отсутствуют, но частота ответа в BOLERO 2 намекают на крайне низкую эффективность и сомнительную целесообразность применения эверолимуса у этой группы пациенток

Библиографический список

1. [Baselga J et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012](#)
2. [Piccart M et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. Ann Oncol. 2014](#)
3. [Rodrigo Sánchez-Bayona et al. A real-world evidence study of everolimus plus endocrine therapy beyond CDK4/6 inhibitors for HR+/HER2- advanced breast cancer. Cancer Res 1 March 2023; 83 \(5 Supplement\): P3-01-04](#)
4. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines®\) Breast Cancer Version 4.2023 — March 23, 2023](#)
5. [2019 ASCO Annual Meeting Highlights for the Advanced Practitioner: Breast Cancer. J Adv Pract Oncol. 2019](#)

6. [Gennari A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021](#)
7. [Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации по лечению рака молочной железы, 2021.](#)
8. [Тюляндин С. А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г., Кислов Н.В., Королева И.А., Пароконная А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022](#)