



Прогресия на 1L

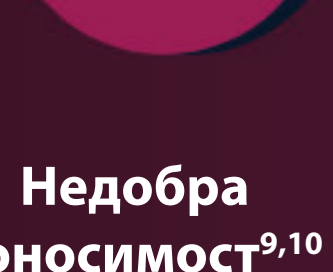
Възникването на резистентност към лечение и прогресия на заболяването след 1L CDK4/6i + ET са неизбежни¹⁻³

Въпреки че CDK4/6i + ET значително подобряват резултатите за пациентите на 1L HR+/HER2- aKG или мKG, остава непосредствена нужда на 2L.^{2,4}

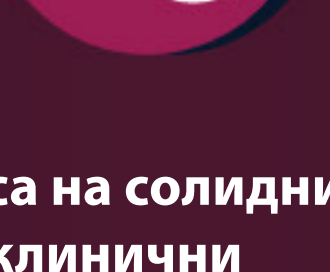
Туморите придобиват резистентност посредством взаимосвързани сигнални механизми, което прави избора на терапия от 2L предизвикателен.^{1-3,5}

В плацебо-контролирани изпитвания на лечение от 2L след CDK4/6i + ET, пациентите са имали субоптимални резултати и неблагоприятна поносимост, с PFS <6 месеца.^{6,8}

Ограничения за възможности на 2L след CDK4/6i + ET



Недобра поносимост^{9,10}



Липса на солидни клинични доказателства²



Биомаркерна специфичност^{9,11}

Комплексността на прогресията изисква иновативен подход за овладяване на терапевтичната резистентност^{1,2}

Проучванията показват, че AKT-пътят може да има по-голямо участие в резистентността към лечение, отколкото беше известно досега.^{1,5,12}

Време е да разследваме ролята на AKT-сигналния път

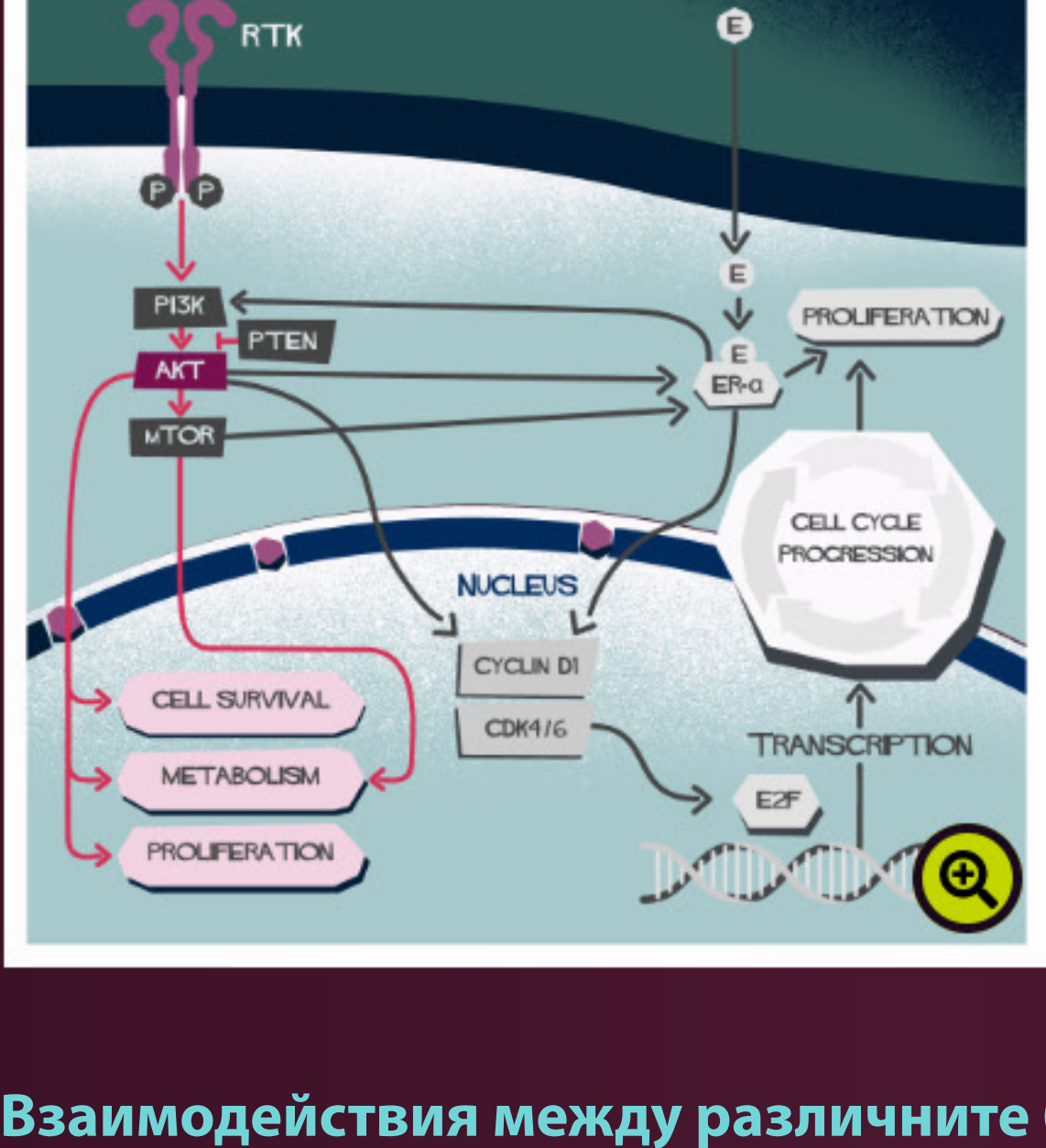
AKT-пътят

По-голямата част от пациентите с рак на гърдата имат дисрегулация в AKT-сигналния път¹²

При нормални условия, AKT-пътят спомага за регулирането на множество клетъчни процеси^{12,13}

AKT-пътят, познат още като PI3K/AKT/mTOR-биохимичен път, може да бъде активиран посредством рецепторни тирозинкинази. Последващите низходящи ефекти включват регулиране на клетъчните метаболизъм, пролиферация и оцеляване.^{12,13}

Серин/треонин киназата AKT е централен регулаторен протеин в сигналния път^{13,15}



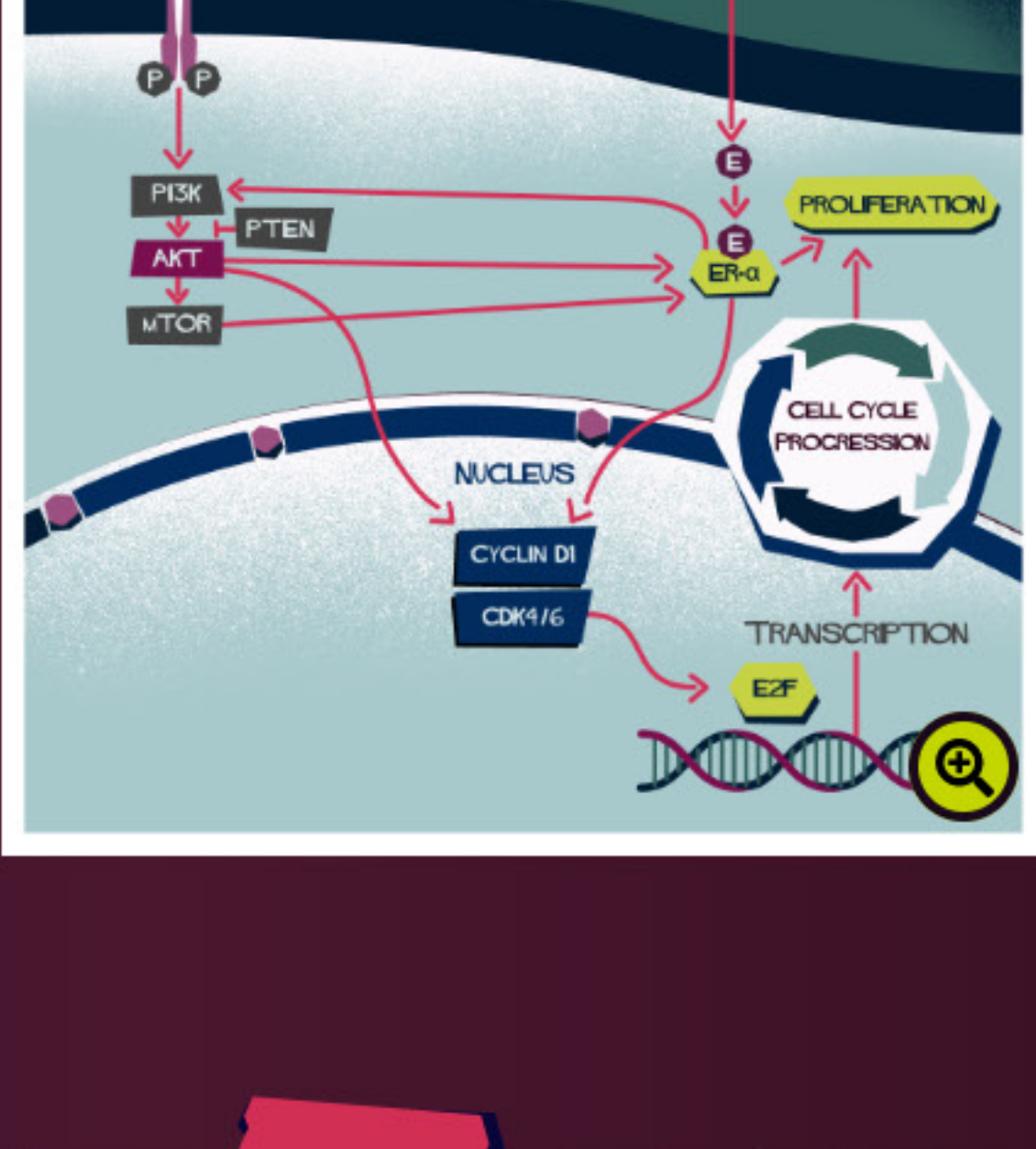
Знаехте ли, че...?

AKT-пътят е известен още като PI3K/AKT/mTOR-биохимичен път.^{1,13}

Взаимодействия между различните биохимични пътища водят до множество низходящи ефекти, породени от AKT-пътят^{1,15,16}

Посредством комплексно взаимодействие на клетъчни сигнали, AKT-пътят влияе на клетъчния цикъл и на ER-зависимите пътища^{1,5,15-17}

- Протеинкиназата AKT може директно да фосфорилира и да активира ER, водейки до завишена транскрипционна активност на ER, която резултира в повишена клетъчна пролиферация и други естроген-зависими ефекти.¹⁸
- Активирането на ER може да доведе до активация на AKT-пътят чрез сигнал от PI3K¹⁹



Дисрегулация в AKT-пътят може да повлияе резултатите за пациентите от последващи терапии^{1,5,18}

AKT + РЕЗИСТЕНТНОСТ КЪМ ЛЕЧЕНИЕ

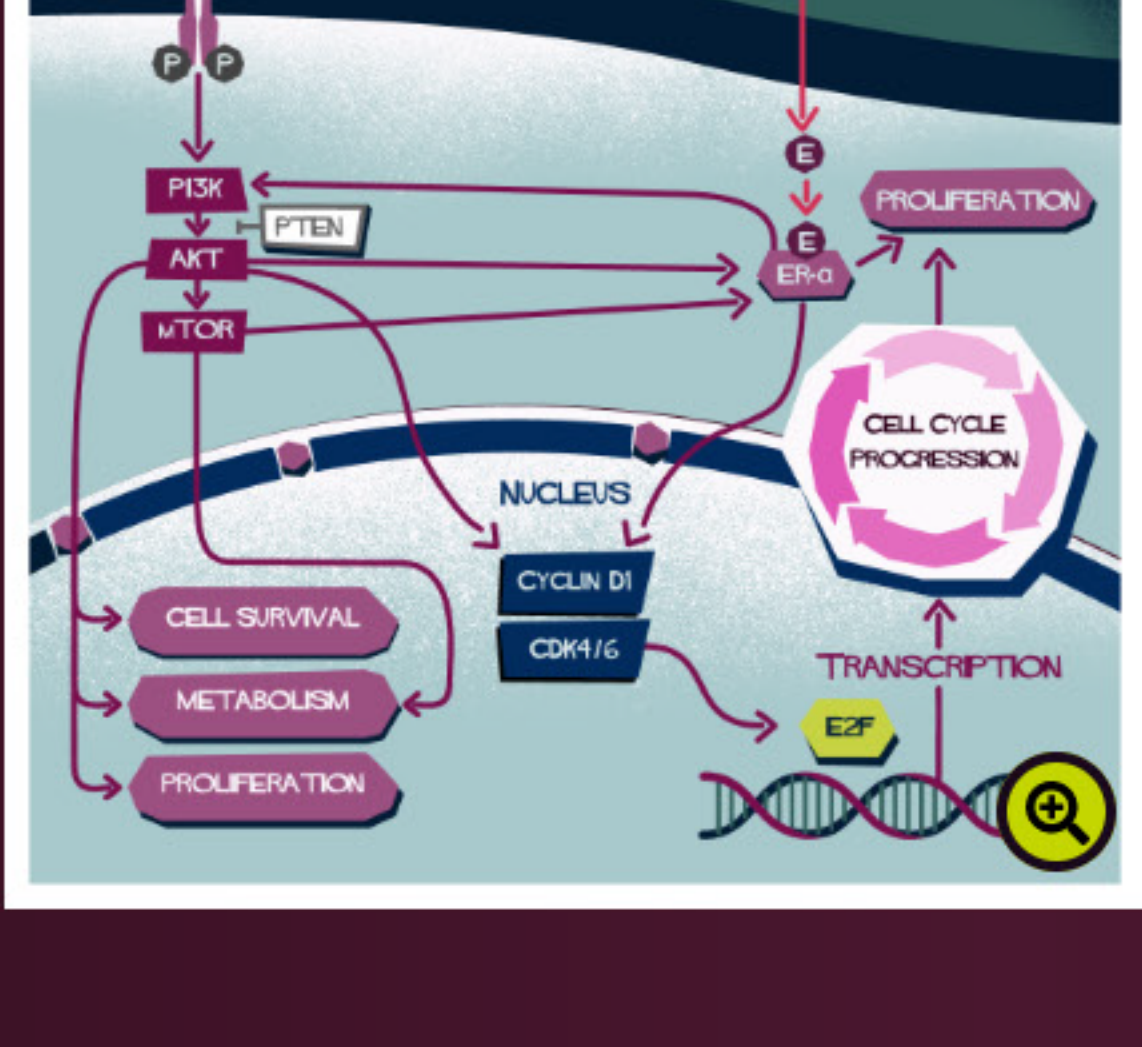
След CDK4/6i + ET, хиперактивация на AKT-пътят може да стимулира прогресия на заболяването^{1,5,16}

Хиперактивация чрез геномни промени и/или негеномни механизми е често срещана сред повечето пациенти след приложение на CDK4/6i + ET.^{1,5,16}

Поглед върху възможните аберации, които завишават активността на AKT-пътят

В рамките на AKT-пътят	Извън AKT-пътят
Загуба на функция на PTEN ¹⁶	Взаимодействие с други сигнални пътища
Хиперактивиращи мутации ^{1,16}	

Хиперактивацията на AKT-пътят усилва сигнализацията за много низходящи сигнални ефекти, свързани с резистентност към лечение и прогресия на заболяването



Върху какво влияе хиперактивацията на AKT-пътят?

- Независими от ER ефекти на хиперактивацията
 - Повишена клетъчна пролиферация¹²
 - Нарушена регулация на прогресията на клетъчния цикъл²¹
- Зависими от ER ефекти на хиперактивацията
 - Повишена експресия на ER⁵
 - Усилена низходяща сигнализация на ER²¹

Когато е хиперактивиран, AKT-пътят стимулира неконтролираните клетъчен растеж и клетъчно оцеляване. Това позволява на раковите клетки да избегнат нормалните клетъчни процеси, които биха довели до тяхната смърт, което води до прогресия на заболяването.^{2,16}

ОБОБЩЕНИЕ НА СЛУЧАЯ

Наличните доказателства предполагат, че AKT-сигналният път играе ключова роля в развитието на резистентност.^{1,5,12}



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Про-онкогенните ефекти на AKT-сигналния път в клетката варират широко и включват взаимодействие между клетъчния цикъл и ER-пътятата.^{1,5,16}



ХИПЕРАКТИВАЦИЯ НА AKT-ПЪТЯТ

Нови проучвания показват, че свръхактивирането на AKT-сигналния път може да лежи в основата на прогресия на заболяването, особено след терапия с CDK4/6i + ET.^{1,12}



ТАРГЕТИРАНЕ НА AKT-СИГНАЛНИЯ ПЪТ

Таргетирането на AKT-сигналния път може да представлява интерес за широк набор от пациенти с прогресия на лечение с CDK4/6i + ET.^{1,5,12}

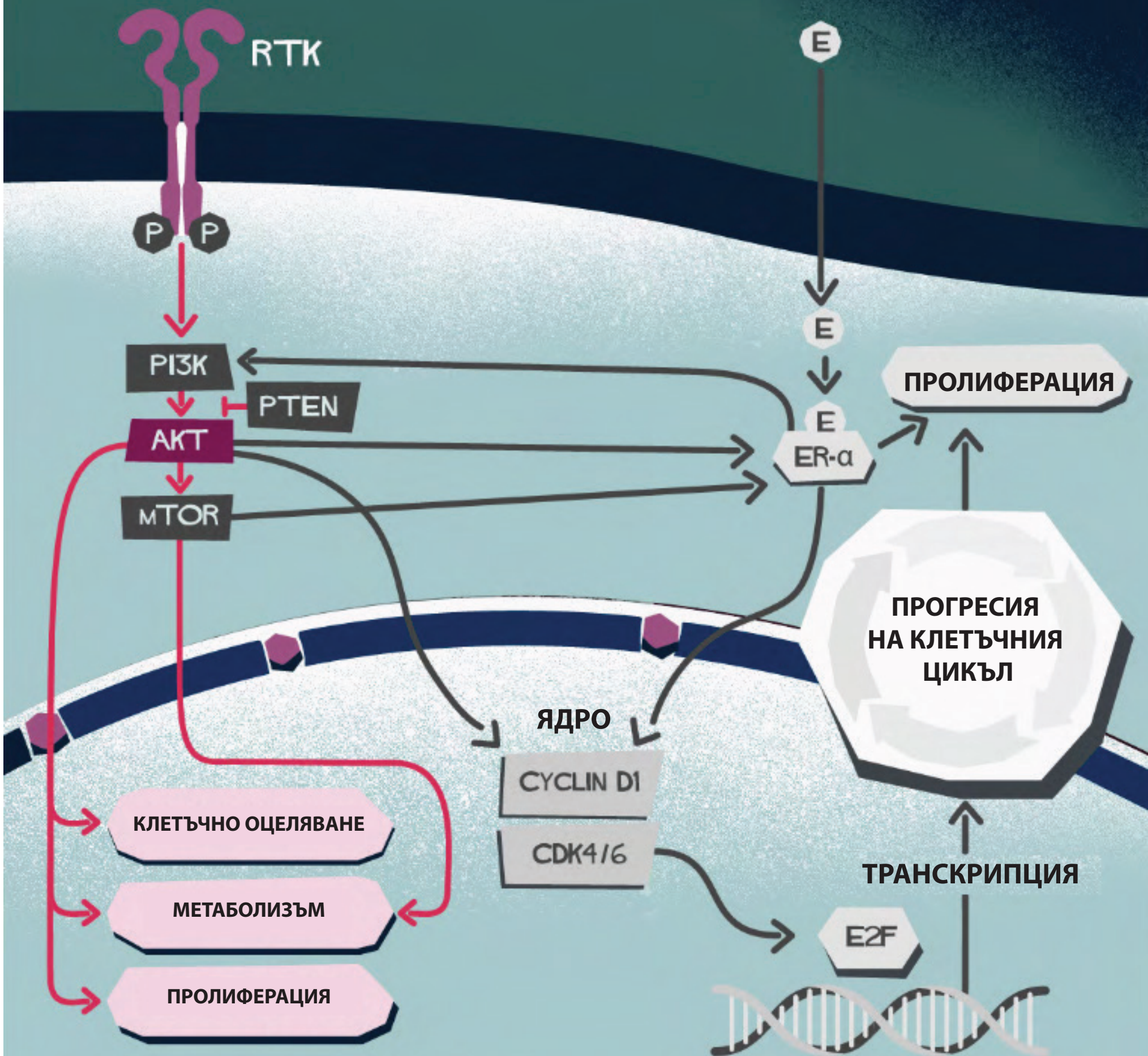
Когато Вашите пациенти показват признаци на прогресия на заболяването след лечение на CDK4/6i + ET, Приемете AKT - сигналния път за основен заподозрян.^{1,14}

*=авансирал карцином на гърдата, който не подлежи на дефинитивни резекция или радиационна терапия/на резекция или на радиационна терапия с намерение за излекуване;
1L=първа линия; 2L=втора линия; AKT=серин/треонин киназа; AKT сигнален път = PI3K/AKT/mTOR сигнален път; CDK4/6=циклин-зависима киназа 4/6; CDK4/6и=инхибитор на CDK4/6; естроген ER=естрогенен рецептор; ET=ендокринна терапия; HER2=рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор; HR+=хормон-рецептор-положителен; mKG=метастатичен карцином на гърда; mTOR=таргет на рапамицина при бозайници; P=фосфат; PFS=преживяемост, свободна от прогресия; PI3K=фосфатидилинозитол 3-киназа; PTEN=фосфатаза и тирозин хомолог; RTK=тирозин-киназен рецептор

Илюстрации: 1. Papadimitriou MC, Pazariti A, Illakopoulos K, Markouli M, Michalaki V, Papadimitriou CA. Resistance to CDK4/6 inhibitors: mechanisms and strategies to overcome a therapeutic problem in the treatment of hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2022;1869(12):19346. 2. Cogliatti V, Capici S, Pepe FF, et al. How to treat HR+/HER2- metastatic breast cancer patients after CDK4/6 inhibitors: an unfinished story. *Life (Basel)*. 2022;12(3):378. 3. Lee JS, Yost SE, Li SM, et al. Genomic markers of CDK 4/6 inhibitor resistance in hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3159. 4. Hui R, de Boer R, Lim E, Yeo B, Lynch J. CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: the new standard of care. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021;17(suppl 1):3-14. 5. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2015;233-247. 6. Kalinsky K, Accorciono MK, Chluzan C, et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(7)(suppl):18A004. 7. Bidaud F, Kaklamani VC, Neven P, 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 EMBERAL trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3246-3256. 8. 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 [published correction appears in *Adv Ther*. 2016;31(8):1009-1009]. *Adv Ther*. 2013;30(10):870-884. 9. George MA, Qureshi S, Omenne C, Toppmeyer DL, Ganesan S. Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Front Oncol*. 2022;11:693104. 10. Lynce F, Shajahan-Haq AN, Swain SM. CDK4/6 inhibitors in breast cancer therapy: current practice and future opportunities. *Pharmacol Ther*. 2018;191:65-73. 11. Chang DY, Ma WL, Luyts S. Role of alpelisib in the treatment of PIK3CA-mutated breast cancer: patient selection and clinical perspectives. *The Clin Risk Manag*. 2021;17:193-207. 12. Hinz N, Jücker M. Distinct functions of AKT isoforms in breast cancer: a comprehensive review. *Cell Commun Signal*. 2019;17(1):154. 13. Shariat M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(11):977-988. 14. Davies BR, Greenwood H, Dudley P, et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of Akt: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(4):873-887. 15. Martorana F, Motta G, Pavone G, et al. AKT inhibitors: new weapons in the fight against breast cancer? *Front Pharmacol*. 2021;12:662232. 16. Mills SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol 3-kinase pathway alterations across 19 784 diverse solid tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1565-1573. 17. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol Ther*. 2018;186:1-24. 18. Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, Constantinidou D, Ali S, Nakshatri H. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem*. 2001;276(13):9817-9824. 19. Alves CL, Ditzel HJ. Drugging the PI3K/AKT/mTOR pathway in ER+ breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4522. 20. Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*. 2017;169(3):381-405. 21. Hanks AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Cell*. 2020;37(4):496-513.

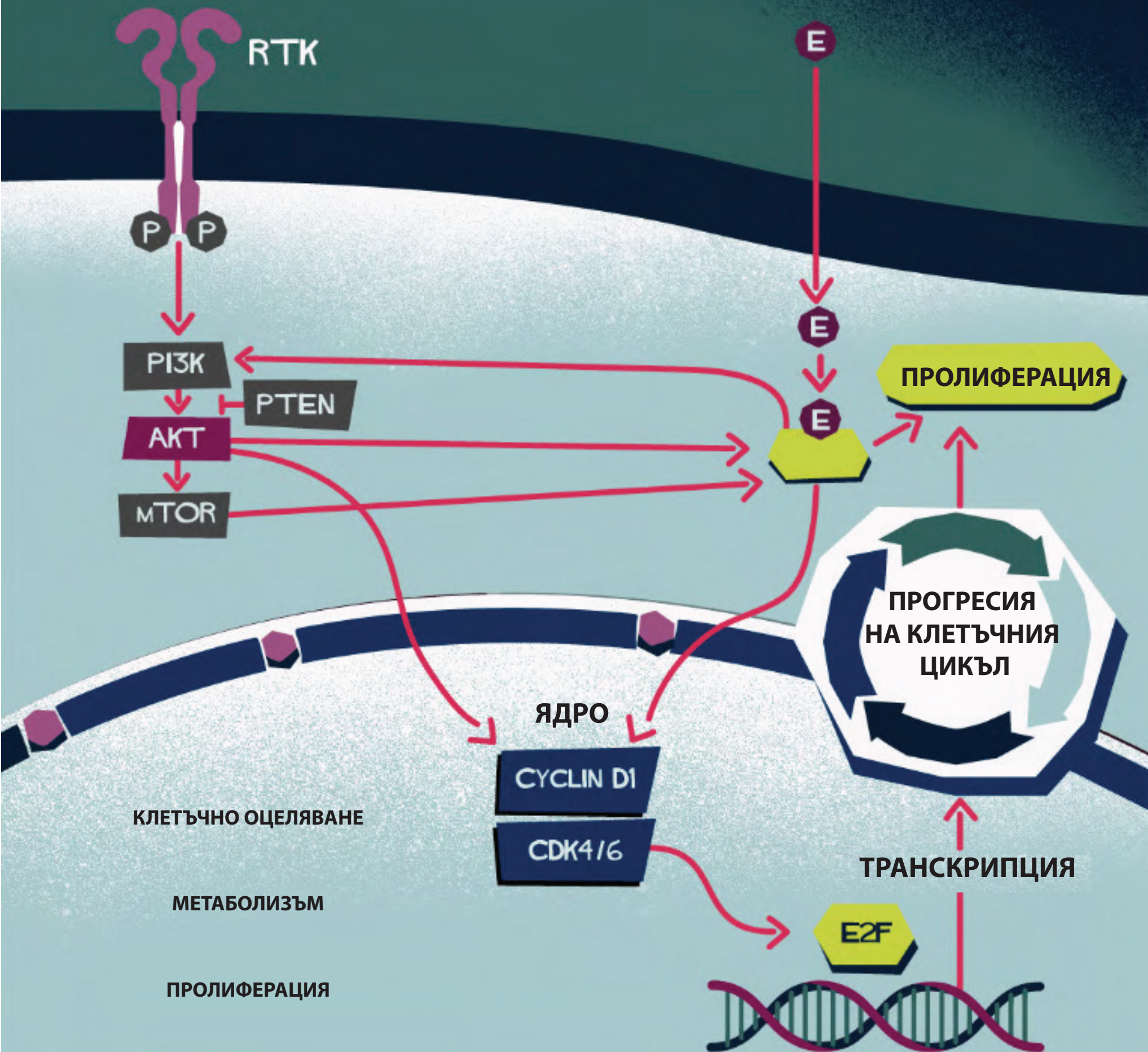
АКТ-ПЪТ

ER-ПЪТ



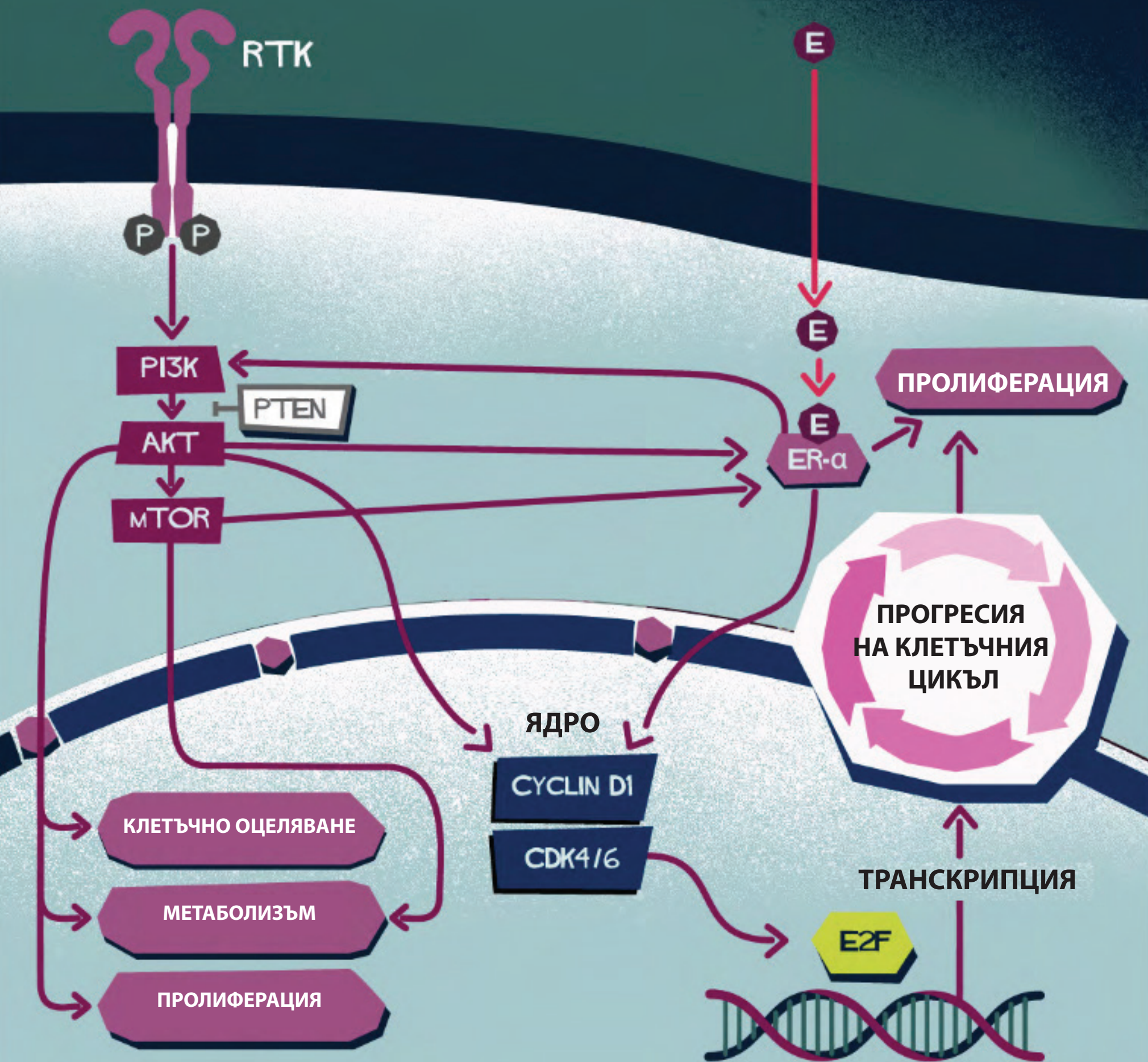
АКТ-ПЪТ

ER-ПЪТ



АКТ-ПЪТ

ER-ПЪТ



Това разследване е прекратено.

Съжаляваме! Страницата, която търсите не може да бъде открита.

Научете повече за АКТ-сигналния път.