

Postavení palbociklibu v terapii metastatického karcinomu prsu

MUDr. Markéta Palácová | Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Palácová M. Postavení palbociklibu v terapii metastatického karcinomu prsu. *Farmakoterapie* 2017;13(5):740–743.

Pokročilý karcinom prsu zůstává i nadále nevléčitelným onemocněním. U nádoru fenotypu SR+/HER2– se využívá v úvodu především hormonální terapie s ohledem na její účinnost při nízké toxicitě. Přítomnost hormonální rezistence účinnost hormonoterapie snižuje. Proto je výzkum posledních desetiletí zaměřen kromě jiného právě na překonání hormonorezistence. V klinické praxi lze toto očekávat od léčebných kombinací – kombinace dvou hormonálních léků nebo kombinace hormonálního léku s cílenou terapií. Nejefektivnější se jeví kombinace anastrozolu s fulvestrantem a kombinace letrozolu nebo fulvestrantu s palbociklibem. Doposud není známá optimální sekvence jednotlivých léčebných kombinací. Data z klinických studií podporují v 1. linii pro pokročilý karcinom prsu podání kombinace anastrozol a fulvestrant nebo kombinace letrozol a palbociklib, ve 2. linii kombinaci fulvestrant s palbociklibem nebo exemestan s everolimem.

Klíčová slova

pokročilý karcinom prsu, ER/PR receptor, hormonální rezistence.

Summary

Palácová M. Palbociclib in the treatment of metastatic breast cancer. *Farmakoterapie* 2017;13(5):740–743.

Advanced breast cancer (ABC) still remains an incurable disease. Introductory therapy of phenotype SR+/HER2– tumours relies mainly on hormonal therapy, respecting its efficacy as related to low toxicity. Hormonal resistance results in reduced efficacy of hormone therapy. Among others, research over the last decades has thus focused just on overcoming hormonorezistence. In clinical practice, this effect may be expected from therapeutic combinations – of two hormonal drugs or from the combination of a hormonal drug with targeted therapy. Most effective of these

appears to be the combination of anastrozole and fulvestrant, and the combination of letrozole or fulvestrant with palbociclib. So far the optimum sequence of individual therapeutic combinations remains unknown. Data from clinical studies in ABC support the administration of first-line combination anastrozole and fulvestrant or the combination letrozole and palbociclib, while the combination of fulvestrant with palbociclib or the combination of exemestane and everolimus are recommended in second-line therapy.

Key words

advanced breast cancer, ER/PR receptor, hormonal resistance.

Karcinom prsu je nejčastější malignitou, ročně je diagnostikováno 1,3 milionu nově vzniklých nádorů prsu na celém světě, což je asi 23 % všech malignit. Hormonálně pozitivní karcinom prsu představuje většinu těchto nádorů. Přibližně 60–75 % žen s karcinomem prsu má nádor prsu exprimující estrogenový receptor (ER) a 65–70 % nádorů exprimuje také progesteronový receptor (PR).¹ V průběhu let se s přibývajícími novými léky zlepšuje kvalita života pacientek a prodlužuje délka jejich života, nicméně i nadále je metastatický karcinom prsu inkurabilní nemocnění. V posledních letech máme kromě chemoterapie a hormonální léčby k dispozici tzv. cílenou (biologickou) terapii. Hormonální léčba je nejstarší cílenou onkologickou terapií. Adjuvantní hormonální léčba je vysoce efektivní pro většinu žen s nádorem s pozitivitou ER/PR, nicméně u 25–30 % pacientek dojde k recidivě onemocnění, které zůstává i nadále inkurabilním.² U dalších 15–20 % žen je karcinom prsu diagnostikován již v pokročilé fázi onemocnění.¹ Nejnižší výskyt relapsu onemocnění je popisován u nádorů skupiny luminal A (vysoká pozitivita ER/PR, nízká hodnota proliferačního markeru Ki-67, negativita HER2).³

Léčebné strategie, jejichž cílem je modulace estrogenu, se během posledních několika dekád vyvíjejí. Prediktivní biologické markery jako ER a HER2 se využívají k individualizaci léčebných rozhodnutí a optimalizaci klinického pro-

spěchu definovaných jednotlivých podskupin nádorů prsu. Cílem hormonální terapie je snížení hladiny estrogenů nebo inhibice stimulace jejich aktivity. V současné době je preferovanou terapií u pacientek se SR+/HER2– pokročilým karcinomem prsu (ABC) hormonální terapie (HT), jak je opakovaně deklarováno na konferenci pro pokročilý karcinom prsu, probíhající každé dva roky. Výjimkou je pouze situace nazývaná „viscerální krize“, definovaná jako závažná orgánová dysfunkce, která se projevuje klinickými symptomy, laboratorními změnami a rychlou progresí onemocnění.⁴ V terapii ABC jsou k dispozici tamoxifen, inhibitory aromatáz anastrozol, letrozol a exemestan; dalším z léků je selektivní downregulátor ER fulvestrant. Navzdory pokrokům v terapii karcinomu prsu se u většiny pacientek rozvine rezistence vůči terapii jak cílené, tak necílené, což vede k fatálnímu důsledku.

Primární hormonální rezistence je definovaná jako relaps onemocnění v prvních dvou letech podávání adjuvantní HT, popř. jako progresse onemocnění při hormonální terapii v 1. linii pro ABC. Sekundární hormonorezistence je definovaná relapsem onemocnění při adjuvantní HT delší než dva roky, dále návratem choroby do 12 měsíců od ukončení adjuvantní HT nebo progresí onemocnění za ≥ 6 měsíců od zahájení HT v 1. linii pro ABC.⁴ Mechanismů vzniku hormonální rezistence je několik. Zahrnují upregulaci signálů pomocí alternativních signálních drah – EGFR/HER2, fosfoinositid 3-kinázy (PI3K), proteinkinázy B, mammalian target of rapamycin (mTOR) a dráhy cyklin-dependenční kinázy 4/6. Všechny tyto změny vedou ke zvýšení proliferace nádorových buněk, progresi v buněčném cyklu a přežití. Další příčinou vzniku hormonální rezistence jsou změny přímo v oblasti estrogenového receptoru – jeho posttranslační modifikace, mutace (gen ESR1), epigenetická deregulace ER. U nádorových buněk s prokázanou hormonální rezistencí byla nalezena vysoká exprese genů společných pro buněčný cyklus – RB1, cyklin-D1, cyklin-E1 a c-myc.⁵ Předpokladem zlepšení léčebných výsledků je překonání hormonální rezistence. Léčebné strategie spočívají v kombinaci jednotlivých hormonálních léků nebo v kombinaci hormonální terapie s cílenou „biologickou“ léčbou.

Standardní léčebnou strategií, používanou v klinické praxi již několik let, je switch jednotlivých hormonálních léků. Mnoho klinických studií prokazuje účinnost sekvenční hormonální terapie. Ve studii TARGET byl zkoumán vliv pořadí jednotlivých léků. Byl prokázán přínos léčby tamoxifenem podávaným po progresi na anastrozolu ve srovnání s opačným pořadím obou léků (28,2 měsíce vs. 19,5 měsíce v parametru doby do druhé progresse nemoci).⁶ Další z klinických studií prokázala přínos sekvenční terapie exemestane a nesteroidními inhibitory aromatáz.⁷

Další z léčebných možností, jak překonat hormonorezistenci, je kombinace hormonálních léků. V 1. linii léčby pro ABC byly publikovány výsledky dvou klinických studií kombinujících anastrozol a fulvestrant. Ve studii FACT bylo léčeno 514 pacientek, z nich většina (67,7 %) absolvovala předchozí adjuvantní HT. V parametru doby do progresse

onemocnění (PFS) nebyl nalezen signifikantně lepší výsledek v ramenu kombinované léčby (medián TTP: 10,8 měsíce vs. 10,2 měsíce; HR: 0,99; 95% CI: 0,81–1,20; $p = 0,91$). Stejně tak nebyl nalezen signifikantní rozdíl ani v parametru celkového přežití (OS) (medián OS: 37,8 měsíce vs. 38,2 měsíce; HR: 1,0; 95% CI: 0,76–1,32; $p = 1,0$).⁸ Ve studii SWOG S00226 bylo zařazeno 694 pacientek, z nich asi 64 % nebylo předtím léčeno. Při léčbě kombinací anastrozolu a fulvestrantu byl prokázán signifikantně delší medián PFS (15 měsíců vs. 13,5 měsíce; HR: 0,80; 95% CI: 0,68–0,94; $p = 0,007$) i OS (47,7 měsíce vs. 41,3 měsíce; HR: 0,81; 95% CI: 0,65–1,0; $p = 0,049$).⁹ Ve 2. linii byla účinnost kombinace dvou hormonálních léků zkoumána v klinické studii SoFEA. Jednalo se o multicentrickou randomizovanou klinickou studii, v níž bylo zařazeno 723 pacientek. Přidání anastrozolu k fulvestrantu nevedlo k lepšímu výsledku v parametru PFS (4,4 vs. 4,8 měsíce; HR: 1,0; 95% CI: 0,83–1,21; $p = 0,98$) ani v parametru OS (medián 20,2 měsíce vs. 19,4 měsíce; HR: 0,95; 95% CI: 0,76–1,17; $p = 0,61$).¹⁰

V posledních letech jsou zkoumány kombinace hormonálního léku s cílenou „biologickou“ terapií. V 1. linii léčby pro ABC proběhly klinické studie s anti-HER2 látkou lapatinibem (EGF30008), s inhibitory mTOR-PI3K temsirolimem (studie HORIZON), s antiangiogenními látkami – bevacizumabem (studie LEA a CALGB 40503). Ve 2. linii byly publikovány výsledky klinických studií kombinujících hormonální lék s inhibitory mTOR everolimem (BOLERO-2), s inhibitory PI3K buparlisibem (BELLE-2), s anti-HER2 lékem lapatinibem (studie CALGB 40302). Některé z nich prokázaly přínos v parametru doby do progresse onemocnění, žádná z nich však neprokázala přínos v celkovém přežití.⁵

V současné době se jako nejúčinnější kombinace hormonální terapie a cílené léčby jeví kombinace HT s inhibitory CDK 4/6 palbociklibem. V 1. linii léčby pro pokročilý/metastatický karcinom prsu byla zkoumána léčebná kombinace letrozol a palbociklib v klinické studii PALOMA-1. V této studii byly pacientky se SR+/HER2– ABC randomizovány do dvou ramen – letrozol + placebo versus letrozol v kombinaci s palbociklibem. V ramenu kombinované léčby s palbociklibem bylo prokázáno téměř dvojnásobné PFS ve srovnání s letrozolem – 20,2 měsíce vs. 10,2 měsíce (HR: 0,488; 95% CI: 0,319–0,748; $p = 0,0004$).¹¹

Klinická studie PALOMA-2 byla uspořádána k potvrzení výsledků z klinické studie PALOMA-1 a ke získání dalších podrobnějších informací o bezpečnosti a účinnosti kombinace letrozol a palbociklib v 1. linii léčby postmenopauzálních pacientek se SR-positivním, HER2-negativním karcinomem prsu. Jednalo se již o dvojité zaslepenou studii III. fáze, v níž byly pacientky randomizovány v poměru 2 : 1 do ramena letrozol a palbociklib nebo do ramena letrozol a placebo. Letrozol byl podáván v dávce 2,5 mg denně kontinuálně a palbociklib v dávce 125 mg denně 3 týdny ve čtyřtýdenním léčebném cyklu. Medián PFS byl 24,8 měsíce u pacientek léčených kombinací palbociklib + letrozol a 14,5 měsíce při léčbě kombinací placebo + letrozol (HR: 0,58; 95% CI: 0,46–0,72; $p < 0,001$) při mediánu

sledování 23 měsíců. Analýza PFS u podskupin dle stratifikovaných faktorů a jiných základních charakteristik prokázala konzistentně lepší výsledek při léčbě kombinací palbociklib + letrozol u všech těchto podskupin. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly neutropenie, leukopenie, únava, nevolnost, artralgie a alopecie. Nejčastějším projevem hematologické toxicity stupně 3 a 4 byla neutropenie (66,4 % vs. 1,4 %). V podstatně menší míře se vyskytovaly leukopenie (24,8 % vs. 0 %), anemie (5,4 % vs. 1,8 %) a trombocytopenie (1,6 % vs. 0 %). Febrilní neutropenie se objevila pouze u 8 pacientek (1,8 %) ve skupině palbociklib + letrozol, ve skupině s placebem zaznamenána nebyla. Nejčastěji se vyskytující nehematologickou toxicitou byla únava (37,4 % vs. 27,5 %), dále nevolnost (35,1 % vs. 26,1 %) a artralgie (33,3 % vs. 33,8 %).¹²

Vzhledem k průkazu souvislosti deregulace CDK 4/6 a hormonální rezistence byla účinnost palbociklibu zkoumána i u nádorů hormonorezistentních v další studii s názvem PALOMA-3. V této studii byl srovnáván účinek fulvestrantu s kombinací fulvestrant + palbociklib. Většina pacientek byla postmenopauzálních (79 %), předlčených (86 % bylo léčeno inhibitory aromatáz) a měla extenzivní onemocnění (u 60 % byly přítomny viscerální metastázy). Nedávno publikovaná data potvrdila signifikantní přínos kombinace fulvestrant plus palbociklib oproti terapii fulvestrantem samotným u pre-, peri- a postmenopauzálních pacientek s hormonálně rezistentním karcinomem prsu (medián PFS 9,5 měsíce vs. 4,6 měsíce; HR: 0,46; 95% CI: 0,36–0,59; p = 0,0001). Nejčastější toxicitou grade 3 a 4 byla toxicita hematologická – především neutropenie (64,6 % vs. 0,6 %) a leukopenie (27,5 % vs. 1,2 %). Výskyt febrilní neutropenie byl nízký a v obou ramenech srovnatelný (0,9 % vs. 0,6 %). Z nehematologické toxicity jakéhokoliv stupně se nejčastěji vyskytly infekce (41,7 % vs. 30,2 %) a únava (39,1 % vs. 28,5 %).¹³ Klinický výzkum probíhá i s dalšími dvěma inhibitory CDK 4/6 – ribociklibem a abemaciklibem.

Hormonoterapie jedním hormonálním lékem má výborný profil z hlediska rizika a prospěchu. Kombinace dvou hormonálních léků dosahuje lepších léčebných výsledků, ale již za cenu mírně vyšší toxicity. Kombinace hormonální

léčby s cílenou „biologickou“ léčbou vede stejně jako předchozí kombinace ke zvýšení účinnosti také za cenu vyšší toxicity. Snahou je identifikovat biomarkery, které by umožnily více individualizovat léčebnou strategii. V současné době se zkoumají především mutace genu ESR1,^{14,15} genetické alterace PIK3CA, CCND1, zvýšená exprese Rb1 a amplifikace cyklinu D1.¹⁶ Dosud však nebyl nalezen biomarker, který by bylo možno využít v běžné klinické praxi k predikci odpovědi na konkrétní terapii, popř. léčebnou kombinaci.

Doposud chybí data, která by optimalizovala sekvenci jednotlivých léčebných možností u lokálně pokročilého nebo metastatického SR-pozitivního/HER2-negativního karcinomu prsu. Snahou je „ušít pacientkám léčbu na míru“. V rámci zařazení dat z klinických studií do běžné klinické praxe nelze opomíjet ani další faktory, jakými jsou věk, léčebná anamnéza, preference pacientky, stav onkologického onemocnění, bezpečnost a dostupnost. Data publikovaná v současné době podporují využití kombinace fulvestrant + anastrozol stejně jako kombinace palbociklib + letrozol v 1. linii léčby pro pokročilý karcinom prsu. V další linii lze pacientkám nabídnout kombinaci fulvestrant + palbociklib nebo kombinaci everolimus + exemestan, který je ale hůře snášen. Bezpečnostní profil jednotlivých léčebných kombinací je predikovatelný. Toxicita je vyšší u kombinace s cílenou terapií, je ale velmi dobře ovlivnitelná. Bohužel nadále neznáme odpověď na důležitou otázku: Potřebuje každá pacientka léčebnou kombinaci? Které z našich pacientek (a víme z klinické praxe, že takové jsou) budou mít výjimečnou odpověď pouze na hormonální lék v monoterapii? Doposud je známo až z průběhu vývoje onemocnění, ale nemáme žádný prediktor, jak je rozpoznat již před zvolením úvodní léčebné strategie. V současné době zatím neznáme optimální sekvenci jednotlivých léčebných kombinací u pacientek s pokročilým SR+/HER2– karcinomem prsu. Snahou je individualizovat terapii na základě imunofenotypu nádoru, analýzy jednotlivých podskupin v rámci klinických studií a na základě klinických parametrů. Výsledky klinických studií ale podporují využití léčebných kombinací v 1. a další linii pro pokročilý karcinom prsu.

Literatura

- Pritchard KI, Gelmon KA, Rayson D, et al. Endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2 2 negative advanced breast cancer after progression or recurrence on non-steroidal aromatase inhibitor therapy: A Canadian consensus statement. *Curr Oncol* 2013;20:48–61.
- Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28:3271–7.
- Voduc KD, Cheang MC, Tjeldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:1684–91.
- Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2017;28:16–33.
- Liu CY, Wu CY, Petrossian K, et al. Treatment of the endocrine resistant breast cancer: current options and future perspectives. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;172:166–75.
- Thurlimann B, Hess D, Koberle D, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the double-blind cross-over SAKK trial – a sub-study of the TARGET trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85:247–54.
- Bertelli G, Garrone O, Meralo M, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology* 2005; 69:471–7.
- Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: An open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1919–25.
- Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435–44.
- Johnson SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): A composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:989–98.
- Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25–35.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1925–36.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425–39.
- Schiavon G, Hrebien S, Garcia-Murillas I, et al. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci Trans Med* 2015;7:313ra182.
- Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2961–68.
- Dickson MA. Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20:3379–83.