

Léčba ribociklibem v 1. linii *de novo* metastatického HR+/HER2– karcinomu prsu

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc. | Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Úvod

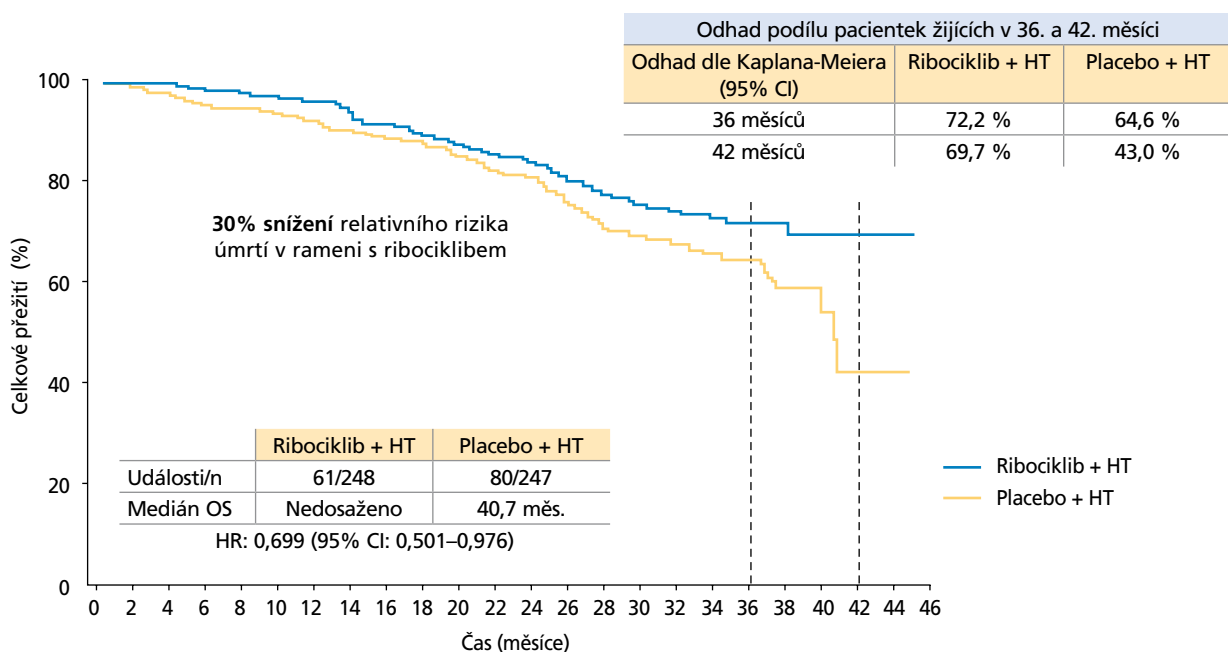
Vzhledem k novým možnostem cílené léčby, které dnes máme k dispozici, již neplatí, že je chemoterapie vždy optimální volbou u pacientek s HR-positivním HER2-negativním (HR+/HER2–) pokročilým karcinomem prsu (a to ani u velmi mladých pacientek). Klinické studie ukázaly, že u pacientek s karcinomem prsu vede léčba inhibitory CDK4/6 nejenom k významnému prodloužení přežití bez progresu (PFS), ale i k prodloužení celkového přežití (OS).^{1–7} Inhibitory CDK4/6 navíc pacientky velmi dobře snášejí. Proto léky jako palbociklib, ribociklib a abemaciklib významným způsobem rozšířily možnosti terapie pokročilého a metastatického HR+/HER2– karcinomu prsu. Pro léčbu ribociklibem jsme se rozhodli na základě klinické studie MONALEESA-7 i v případě dále diskutovaného případu z praxe.

Popis případu

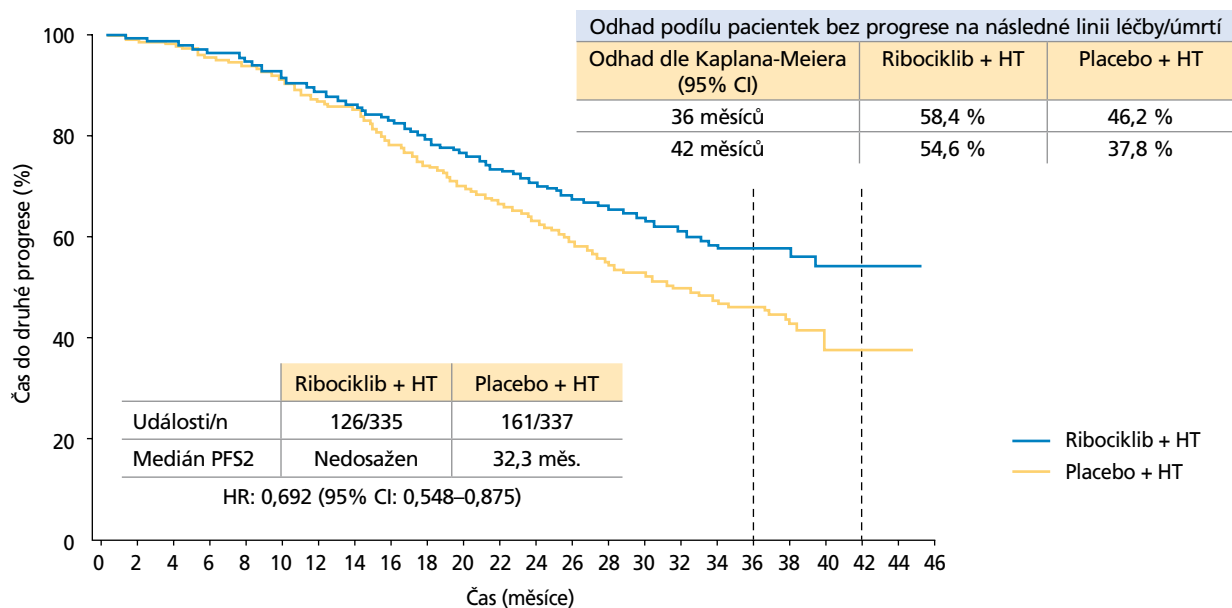
Naší pacientkou je žena, narozená v roce 1980, matka dvou synů ve věku 3 a 7 let, pracující jako úřednice. V anamnéze měla ulcerózní kolitidu, pro kterou byla od roku 1986 úspěšně léčena (mesalazin a sulfasalazin), a dobře kontrolovanou hypothyreózu (léčba od roku 1993, levothyroxin 100 mg).

U ženy se v listopadu 2019 po víkendovém výletě na kole objevila zničující bolest v levé bederní krajině. Na pohotovosti bylo vysloveno podezření na ledvinovou koliku, na sonografii však byl obraz ledvin bez měštnání. CT vyšetření odhalilo osteolytické metastázy v pánvi a páteři a PET/CT ze dne 9. 12. 2019 popsalo mnohočetné osteolytické postižení skeletu a nález multicentrického suspektního nádorového ložiska v levém prsu a v levé axile. Pacientka ab-

obrázek 1 MONALEESA-7: Celkové přežití (OS) v podskupině užívající ribociklib + NSAI (Podle 9) (předem plánovaná analýza)



obrázek 2 MONALEESA-7: Čas do druhé progresse (PFS2) (Podle 9)



PFS2 – čas od randomizace do progresse na následné linii léčby nebo úmrť

solvovala mamografií a magnetickou rezonancí prsu a zároveň biopsií. Nálezem byl vysoce hormonálně pozitivní karcinom prsu se střední růstovou aktivitou. Imunohistochemické vyšetření (19. 12. 2019) prokázalo pozitivitu estrogenových receptorů (ER+) u 100 % nádorových buněk a pozitivitu progesteronových receptorů (PR+) u 85 % buněk. Výsledky vyšetření prognostického markeru Ki-67 byly nerovnoměrné (v hot spots) 22 %. Prokázána byla slabší pozitivita HER2 (2+), přičemž vyšetření FISH mělo negativní výsledek. E-kadherin byl silně membránově pozitivní. Nález byl v té době uzavřen jako invazivní karcinom NST levého prsu, fokálně s lymfangioinvasí.

Výsledky zobrazovacích metod byly doplněny o odběry krve, které ukázaly zvýšené nádorové markery (CA 15-3: 107,6) a mírnou elevaci jaterních testů (AST: 0,97; LD: 4,6), což však nebránilo v zahájení terapie (31. 12. 2019). Zvolena byla kombinovaná léčba obsahující goserelin (3,6 mg po 28 dnech), letrozol (2,5 mg denně) a kyselinu zoledronovou (4 mg 1x za 3 měsíce). Zároveň byla podána žádost o inhibitor CDK4/6, v tomto případě konkrétně ribociklib.

Při rozhodování o optimální léčbě pro tuto konkrétní pacientku byly zohledněny výsledky studie MONALEESA-7, které se účastnily mladé premenopauzální i perimenopauzální ženy s HR+/HER2– pokročilým karcinomem prsu.⁴ Pacientky zařazené do studie musely být bez předchozí hormonální léčby pro pokročilé onemocnění a za sebou mohly mít maximálně jednu linii chemoterapie. Pacientky byly ve studii randomizovány do dvou ramen: do ramene s ribociklibem a hormonální léčbou (tamoxifen či nesteroidní inhibitor aromatázy + goserelin), nebo do ramene s placebem a hormonální léčbou. Mezi stratifikační faktory patřily přítomnost jaterních metastáz, předlččenost chemoterapií

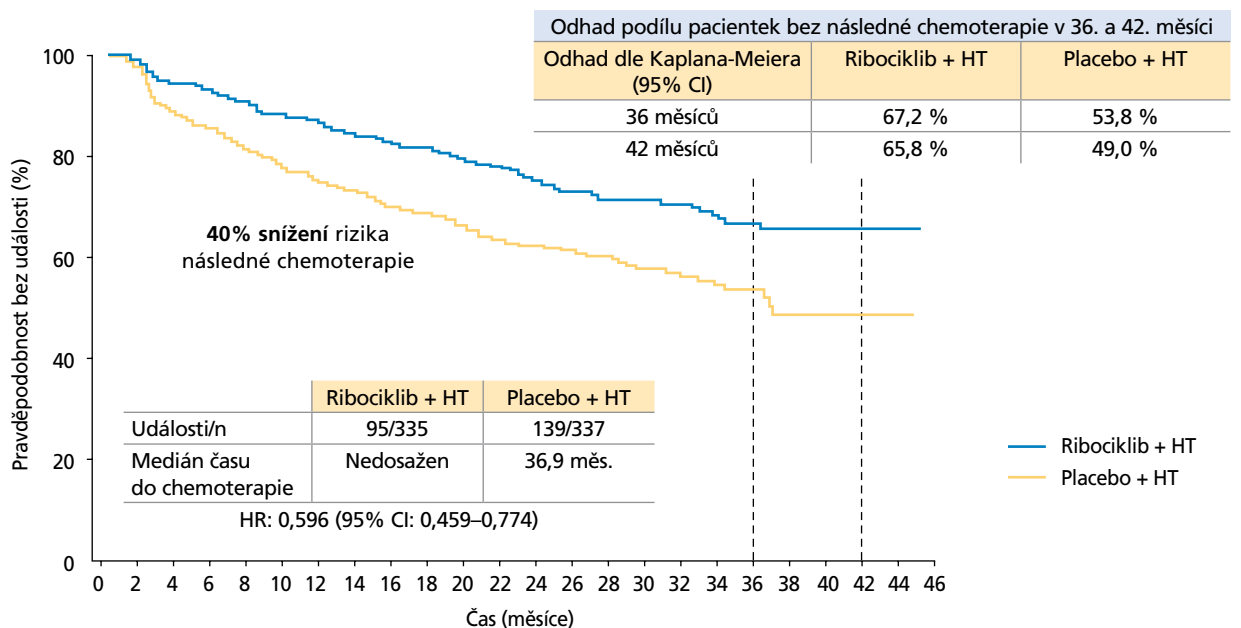
a typ hormonální léčby. Primárním sledovaným parametrem studie bylo PFS, hodnoceny byly ale také OS, celková četnost léčebných odpovědí (ORR), celkový přínos v léčbě a výskyt nežádoucích účinků.

Pacientka z popisované kazuistiky velmi dobře zapadala do charakteristik studijní populace léčené ribociklibem – byla mladá, kavkazské rasy, ve výkonnostním stavu 0 podle ECOG, měla pouze kostní metastázy, *de novo* metastatické onemocnění a dosud neabsolvovala žádnou předchozí chemoterapii. Ve studii bylo v rameni s ribociklibem dokumentováno téměř dvojnásobné prodloužení PFS, 30% snížení relativního rizika úmrť, prodloužení PFS2 (tj. času od randomizace do progresse na následné linii léčby nebo úmrť) a 40% snížení rizika následné chemoterapie (obrázky 1–3).^{8,9} To vše byly významné důvody, proč byl pro léčbu pacientky zvolen právě ribociklib.

Léčba ribociklibem byla u pacientky zahájena 14. 1. 2020 (3 tablety o síle 200 mg denně, 21 dní a týden pauza). Léčba byla obecně dobře snášena, pacientka měla pouze vodnatý průjem, který však spíše souvisel s její ulcerózní kolitidou a který po symptomatické léčbě zcela ustoupil. Pečlivě byly monitorovány hodnoty EKG – hodnoty intervalu QTc byly po celou dobu léčby v rozmezí normálních hodnot (427–440 ms).

Po 3. i 4. cyklu léčby se u pacientky objevila neutropenie stupně 3, proto byla dávka ribociklibu snížena o jednu úroveň na 400 mg denně. Hematologická snášenlivost je nyní dobrá. Pacientka byla již premorbidně mírně anemická a asymptomatická anemie stupně 1 přetrvává (Hb: 108–119 g/l). Snášenlivost léčby ribociklibem odpovídala také zkušenostem ze studie MONALEESA-7, ve které se při hodnocení bezpečnosti nejčastěji objevovala hematologická toxicita.

obrázek 3 MONALEESA-7: Čas do první následné chemoterapie (Podle 9)



Výsledky léčby byly u pacientky kontrolovány pomocí PET/CT. Závěrem vyšetření z dubna 2020 byla kompletní metabolická regrese jak ve skeletu, tak i v prsu. Trvání kompletní metabolické regrese původního postižení potvrdila i kontrola na PET/CT v září 2020.

Závěr

Popisovaný případ pacientky s *de novo* diagnostikovaným hormonálně dependentním karcinomem prsu ukázal,

že přes špatnou prognózu nemocné, danou mnohočetnou generalizací ve skeletu a mladým věkem, může kombinovaná terapie inhibitoru CDK4/6 a hormonální léčby pacientce významně prodloužit život ve velmi dobré kvalitě. Léčba inhibitory CDK4/6 takové prodloužení přežití umožňuje, a to při zachování dobré kvality života.

Literatura

1 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 oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25–35.

2 Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30:1842.

3 Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638–46.

4 Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:904–15.

5 Turner NC, Ro J, André F, et al.; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209–19.

6 Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2–advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:2875–84.

7 Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465–72.

8 Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307–16.

9 Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:514–24.