

# Možnosti překonání endokrinní rezistence u pokročilého karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory a s HER2 negativitou

Jitka Abrahámová

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Hormonální léčba je základní léčebnou modalitou u pokročilého karcinomu prsu s pozitivitou hormonálních receptorů (HR) a HER2 negativitou. Její použití je jednoznačně nadřazeno chemoterapii. Je známo, že dříve nebo později dojde k rezistenci na hormonální léčbu. První lék, který prolomil a oddálil hormonální rezistenci byl everolimus (Afinitor®) – inhibitor mTOR, použitý v 2. linii léčby v kombinaci s exemestanem. Další léčiva, která jiným mechanismem dosahují podobného cíle jsou inhibitory cyklin-dependentní kinázy 4/6 (CDK 4/6) – palbociclib, ribociclib a abemaciclib, které jsou v kombinaci s nesteroidními inhibitory aromatázy (zejména s letrozolem) velmi účinné v 1. linii. Tato léčiva v kombinaci s fulvestrantem prokázala (zatím známe výsledky pro palbociclib a nově též pro abemaciclib) vysokou účinnost ve 2. léčebné linii. V současnosti probíhá řada dalších studií směřujících k oddálení hormonální rezistence. Některé z režimů prezentovaných v této práci se zřejmě stanou v blízké budoucnosti standardem hormonální léčby u pokročilého, HR pozitivního a HER2 negativního karcinomu prsu.

**Klíčová slova:** pokročilý karcinom prsu, hormonální rezistence, hormonální receptor (HR), HER2 negativita, inhibitor mTOR, inhibitory CDK 4/6, inhibitory aromatázy.

## Strategies for managing endocrine resistance in advanced hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer

Hormone therapy is a fundamental therapeutic modality in advanced hormone receptor-positive (HR) and HER2-negative breast cancer. Its use is clearly superior to chemotherapy. It is known that, sooner or later, resistance to hormone therapy will occur. Everolimus (Afinitor®) – an mTOR inhibitor used in the second line of treatment in combination with exemestane – was the first drug to have broken and delayed hormone resistance. Other drugs to have reached a similar goal by a different mechanism include palbociclib, ribociclib, and abemaciclib – cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (CDK 4/6) that are very effective in the first line in combination with non-steroidal aromatase inhibitors (particularly with letrozole). The same agents in combination with fulvestrant have shown (so far, the results for palbociclib and, more recently, for abemaciclib have become available) high efficacy in the second treatment line. Currently, a number of studies are under way aimed at delaying hormone resistance. Some of the regimens presented in this paper will likely become in the near future the standard of hormone therapy for advanced HR-positive and HER2-negative breast cancer.

**Key words:** advanced breast cancer, hormone resistance, hormone receptor (HR), HER2 negativity, mTOR inhibitor, CDK 4/6 inhibitors, aromatase inhibitors.

## Úvod

Karcinom prsu je heterogenní onemocnění. Asi 80% pacientek s tímto onemocněním je vhodných k hormonální léčbě, neboť jejich nádor exprimuje

hormonální receptory (HR), a to buď receptor estrogenní (ER) a/nebo receptor progesteronový (PgR).

U těchto nemocných je hormonální léčba hlavní léčebnou modalitou a to jak u nepokro-

čilé choroby, kde redukuje v adjuvanci procento relapsů, tak u choroby pokročilé.

U pokročilého karcinomu prsu (advanced breast cancer, ABC) s HR pozitivitou a HER2 ne-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., jitka.abrahamova@ftn.cz

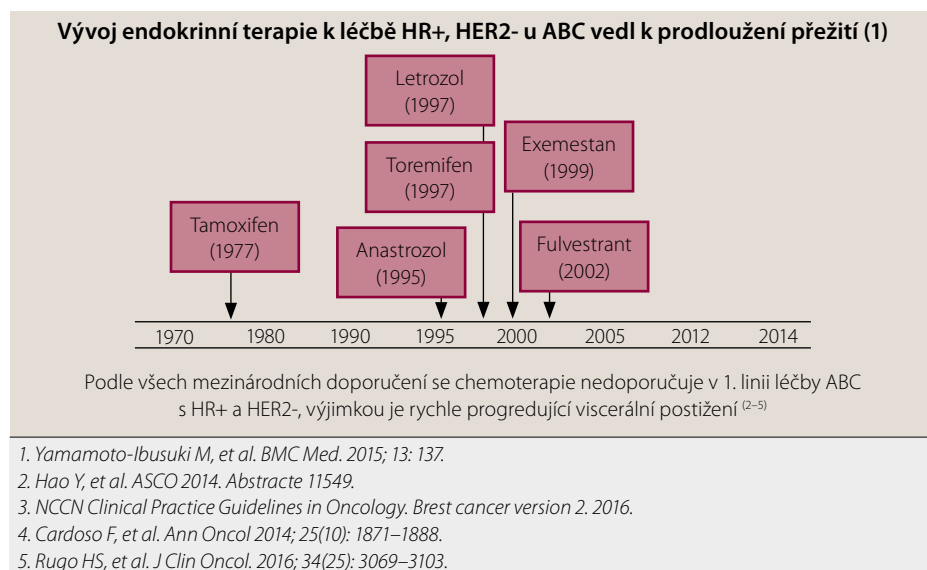
Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(4): 167–174

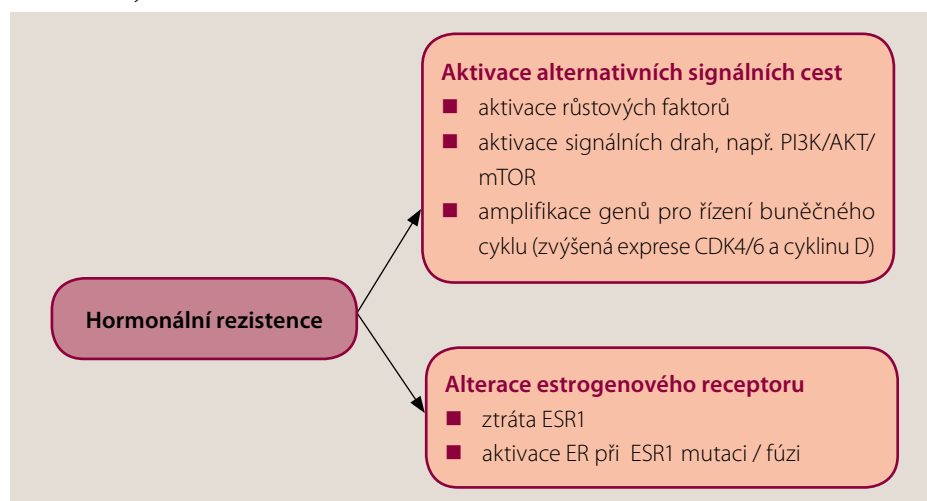
Článek přijat redakcí: 13. 6. 2017

Článek přijat k publikaci: 28. 7. 2017

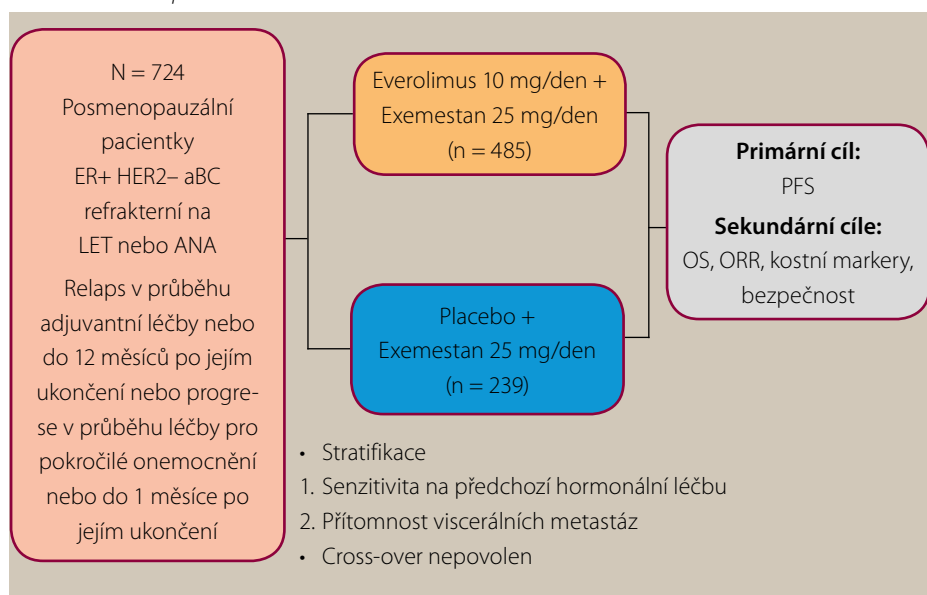
**Obr. 1.** Historie vzniku klasické endokrinní léčby



**Obr. 2.** Příčiny hormonální rezistence



**Obr. 3.** Možnosti překonání hormonální rezistence – studie BOLERO-2



PMW – postmenopauzální ženy; ER+ – receptor estrogenový pozitivní; HER2 – human epidermal growth factor receptor 2- negative; ABC – pokročilý karcinom prsu; LET – letrozol; ANA – anastrozol; PFS – přežití bez progresu onemocnění; OS – celkové přežití; ORR – objektivní míra odpovědi; PK – farmakokinetika  
1. Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012; 366(6): 520–529.

gativitou, je podle všech mezinárodních doporučení (1, 2) preferována v první linii hormonální léčba. Tato se doporučuje jako iniciální i v případě viscerálních metastáz.

Chemoterapie by měla být rezervována pouze pro rychle progredující onemocnění, při hrozící viscerální krizi, při prokázané hormonální rezistenci, nebo tehdy, kdy je nutná rychlá léčebná odpověď. Z hormonálních léčiv je k dispozici tamoxifen, inhibitory aromatázy (IA) a fulvestrant (obrázek 1). Na základě řady historických studií, komparujících IA proti tamoxifenu, se má za prokázané, že účinnost IA je ve srovnání s tamoxifinem vyšší. Nesteroidní inhibitory aromatázy (NSAI), anastrozol i letrozol, prokázaly vyšší procento léčebných odpovědí a delší dobu do progresu choroby.

U letrozolu je prokázáno i prodloužení doby celkového přežití. Exemestan, steroidní inhibitor aromatázy (SAI), je rovněž velmi účinný a v sekvenci řadě použití hormonů zaujímal místo po NSAI. Fulvestrant byl používán u nemocných v další linii po selhání IA. Endokrinní terapie se stala standardem pro iniciální léčbu ABC s HR+ a HER2-, nicméně optimální režim není dosud jasně definován. Doporučují se (NCCN) tři linie hormonální léčby před indikovanou chemoterapií.

Jisté však je, že dříve nebo později dojde k hormonální rezistenci. Až u 40% pacientek s HR+ nedojde k odpovědi na endokrinní léčbu (primární či *de novo* rezistence). U ostatních pacientek, u kterých dojde k odpovědi na HT se časem rozvine rezistence.

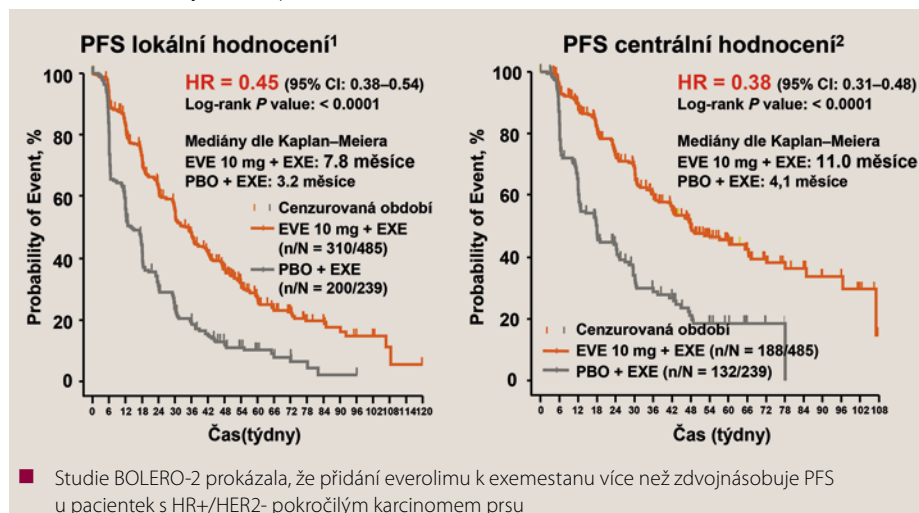
Správný výběr léčebného režimu závisí na předchozí HT a její efektivitě.

O jasnou „čistou“ 1. léčebnou linii u ABC s HR+ a HER2- jde tehdy, když k relapsu dojde v době delší než 1 rok od předchozí hormonální adjuvance. U nemocných s kratší dobou mezi ukončenou adjuvancí a relapsem jde o pravděpodobnou primární rezistenci na HT.

Za příčiny hormonální rezistence (3) se považují aktivace alternativních signálních cest a alterace estrogenového receptoru (obrázek 2). Po rozpoznání těchto příčin se obrátila pozornost k látkám cíleným na zásah do těchto mechanismů s cílem prohloubit účinek hormonální léčby a oddálit rezistenci na HT.

## Postavení fulvestrantu v monoterapii

Kromě IA (NSAI – anastrozol, letrozol) a SAI (exemestan) byla věnována pozornost fulves-

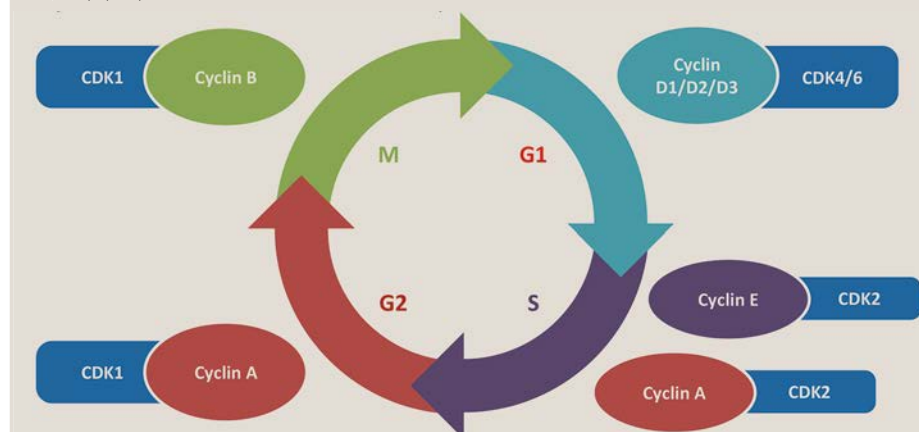
**Obr. 4.** Více než dvojnásobná prodloužení PFS

1. Piccart M, et al. ASCO 2012; Abstract 559.

2. Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012; 366(6): 520–529.

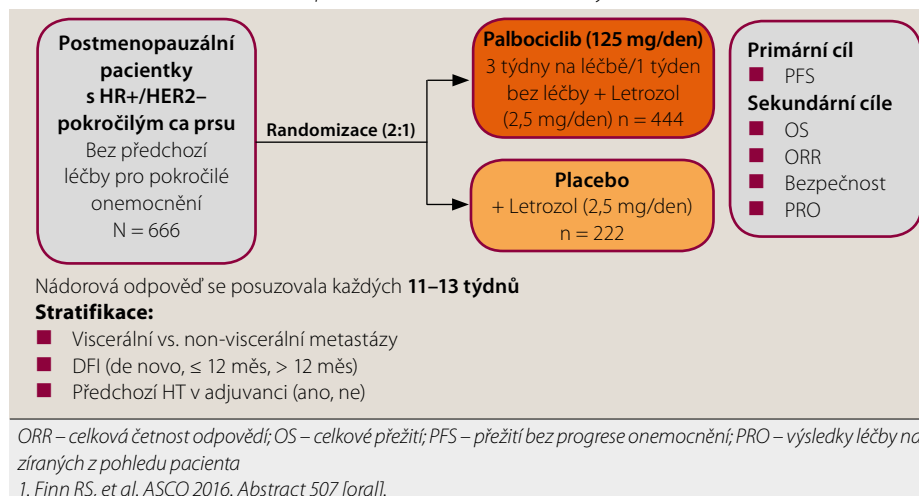
**Obr. 5.** Buněčný cyklus

■ cyklin dependentní kinázy jsou klíčovými regulátory v po sobě jdoucích fázích buněčného cyklu, v G1, S, G2, a M fázi



1. Dickson MA, Schwartz GK. Curr Oncol 2009; 16: 36–43.

2. Shapiro GI. J Clin Oncol 2006; 24: 1770–1783.

**Obr. 6.** PALOMA-2: studie fáze III – palbociclib + letrozol v 1. linii léčby HR+/HER2- mBC

trantu, který se váže na estrogenový receptor, aniž by měl agonistickou aktivitu jako tamoxifen. Prostřednictvím snížení aktivity tohoto receptoru může dojít k oddálení vzniku rezistence. Jeho

použití se spatřovalo v zařazení v druhé léčebné řadě po selhání 1A. Vzhledem k jeho účinnosti byla zkoumána jeho potence v 1. linii hormonální léčby prostřednictvím studie FALCON (4),

randomizované, dvojité zaslepené placebem kontrolované dvojramenné studie III. fáze.

Do studie vstoupilo 462 postmenopauzálních pacientek s ABC s HR+, které byly endokrinně naivní. V jednom rameni nemocné dostávaly fulvestrant s placebem a v druhém rameni anastrozol s placebem. Medián přežití bez progresu (PFS – progress free survival) byl 16,6 měsíců na straně fulvestrantu oproti 13,8 měsícům v rameni s anastrozolem ( $p = 0,0486$ ). Při stratifikaci nemocných podle přítomnosti viscerálních metastáz byl fulvestrant signifikantně účinnější než anastrozol při nepřítomnosti viscerálních metastáz (PFS 22,3 měsíce versus 13,8 měsíců). V případě, kdy byly přítomny viscerální metastázy, nebylo mezi rameny rozdílu. Fulvestrant, jakkoliv účinný a hojně používaný lék, žádný obrat do hormonální rezistence nepřinesl.

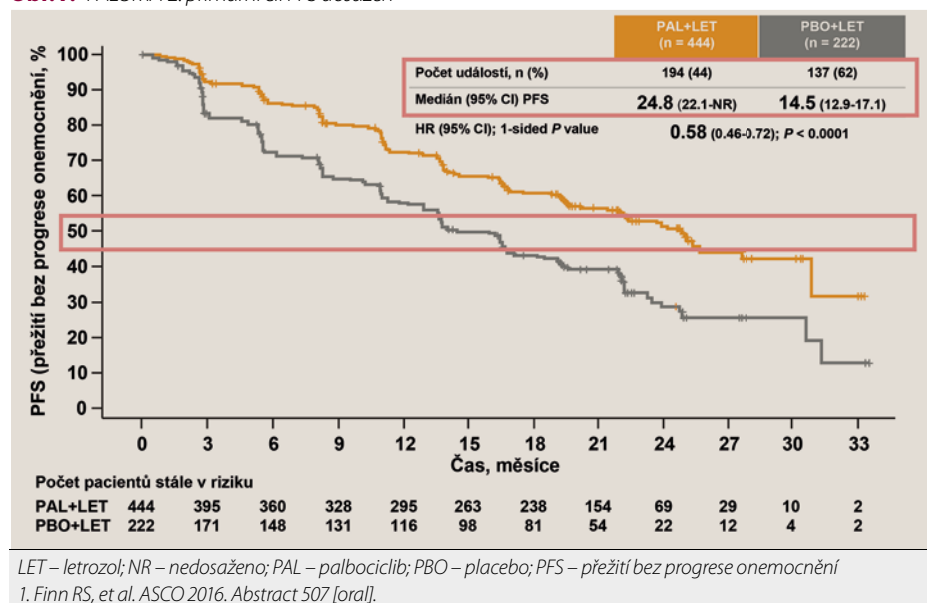
## Inhibice mTOR

Bylo doloženo, že rezistence na hormonální léčbu u karcinomu prsu s původně pozitivními HR je spojena s nadměrnou aktivací mTOR signální dráhy. Při estrogenové deprivaci navozené dlouhodobou hormonální terapií dochází ke „cross-talk“ mezi estrogenovým receptorem a dráhou P13K – AKT – mTOR. Dochází k fosforylaci aktivační domény estrogenového receptoru. Konečným výsledkem je zvýšená proliferace a přežívání nádorových buněk i při trvající hormonální blokádě. Aplikovaný **everolimus** inhibuje dráhu mTOR, zabraňuje růstu nádoru v prostředí chudém na estrogen a oddaluje tak vznik rezistence na hormonální léčbu (5).

Účinnost everolimu byla původně hodnocena ve studii TAMRAD, což byla otevřená randomizovaná studie II. fáze (5). 111 pacientek bylo randomizováno do 2 ramen. V jednom rameni nemocné dostávaly everolimus (10 mg denně) spolu s tamoxifenem (20 mg denně) a v druhém rameni pacientky užívaly tamoxifen samotný (20 mg denně). Zařazeny byly nemocné postmenopauzální s pokročilým HR+/HER2- karcinomem prsu s relapsem po předchozí léčbě inhibitorem aromatázy.

U nemocných s kombinovanou léčbou byl signifikantně vyšší ( $p = 0,045$ ) klinický benefit (61 %) oproti léčbě samotným tamoxifenem (42 %). Zjistilo se i významné prodloužení mediánu doby do progresu ( $p = 0,002$ ) u kombinované léčby (8,6 měsíce) oproti monoterapii (4,5

**Obr. 7.** PALOMA-2: primární cíl PFS dosažen



měsíce). Došlo i k významné redukci rizika úmrtí ve skupině s everolimem (o 55 %).

Efekt byl výraznější u skupiny se sekundární hormonální rezistencí než u skupiny s rezistencí primární.

Nemocné s primární (*de novo*) rezistencí neodpovídají na léčbu hormonálními přípravky od samého počátku.

Další významnou studií, která se stala studií registrační je BOLERO-2 (Breast cancer trials of Oral Everolimus). Je to randomizovaná, dvojité zaslepená placebem kontrolovaná dvojramenná multicentrická studie III. fáze, která si kladla za cíl zjištění účinnosti a bezpečnosti everolimu v kombinaci s exemestanem (6) oproti exemestanu samotnému. Zařazovány byly postmenopauzální nemocné s pokročilým nebo metastatickým HR+/

HER2 – karcinomem prsu refrakterním na předchozí léčbu NSAI (obrázky 3, 4).

Do studie vstoupily nemocné, u kterých došlo k relapsu nebo progresi onemocnění na předchozí léčbě NSAI. Všechny tedy byly předlčeny NSAI (letrozolem nebo anastrozolem). Některé nemocné byly též předlčeny tamoxifenem (47 %), fulvestrantem (17 %), chemoterapií (26 %). Prokázalo se, že v rameni s kombinovanou léčbou došlo více než k dvojnásobnému, statisticky významnému prodloužení PFS (7,4 vs. 3,2 měsíce,  $p < 0,0001$ ) při lokálním hodnocení (55% snížení rizika) a ještě výraznějšímu zlepšení při centrálním hodnocení (11 vs. 4,1 měsíce,  $p < 0,0001$ , 62% snížení rizika). Procento objektivní odpovědi bylo statisticky významně vyšší při kombinované léčbě (12,6 % vs. 1,7 %,  $p < 0,0001$ )

stejně tak jako míra klinického benefitu (51,3 % vs. 26,4 %,  $p < 0,0001$ ).

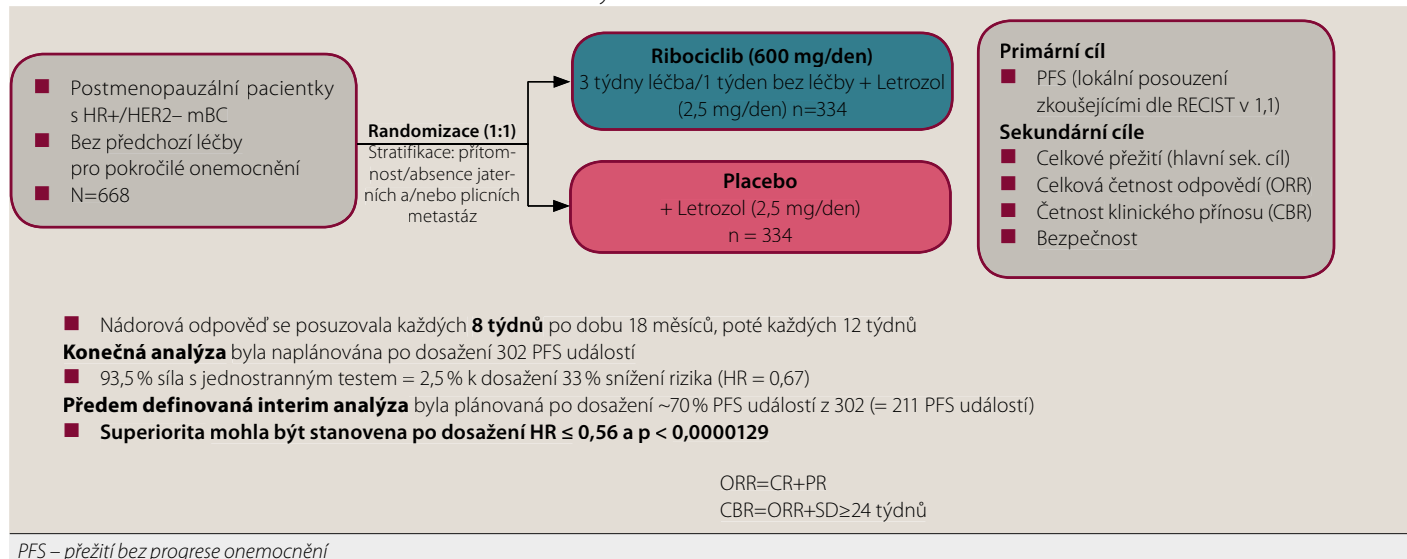
Účinnost everolimu v kombinaci s exemestanem se prokázala u všech podskupin pacientek a to bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost viscerálních metastáz a bez ohledu na senzitivitu na předchozí hormonální léčbu (7). Velmi úspěšná byla léčba i u kostních metastáz. Explorativní analýza ze studie BOLERO-2 potvrdila osteoprotektivní efekt everolimu (8).

Sekundárním sledovaným cílem bylo též hodnocení kvality života. Pro tento účel byl použit standardizovaný dotazník EORTC QLQ-C30. Doba do definitivního zhoršení kvality života byla u pacientek léčených everolimem spolu s exemestanem delší ve srovnání se skupinou léčenou exemestanem samotným (8,3 vs. 5,8 měsíce,  $p = 0,0084$ ).

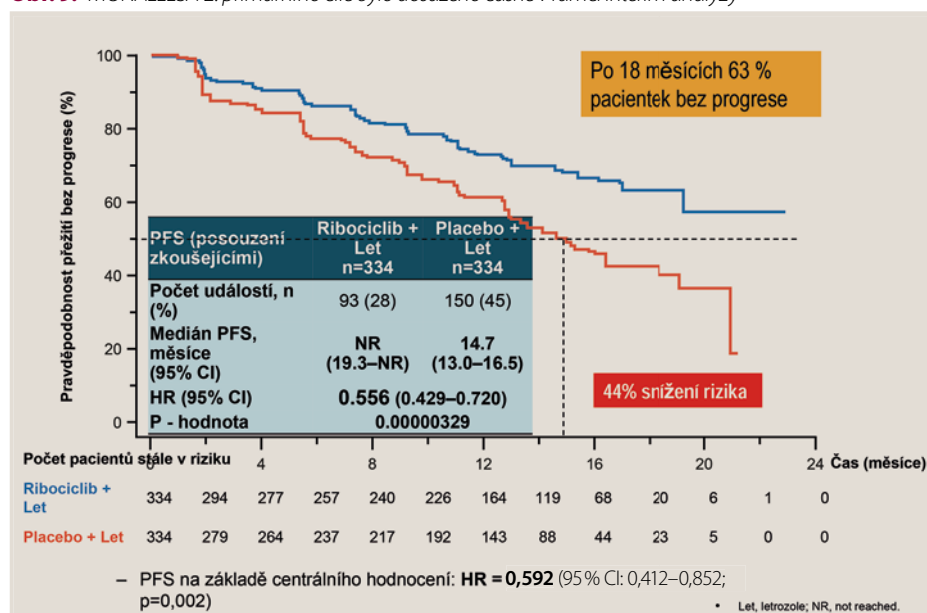
Nejčastějšími nežádoucími účinky zjištěnými u pacientek v kombinovaném rameni byly stomatitida, vyrážka, únava, průjem, nauzea a nechutenství, snížení tělesné hmotnosti, kašel, pneumonitida. Dva nejčastější účinky, které vedly k přerušení léčby byly pneumonitida (5,6 %) a stomatitida (2,7 %). Ani přes častější výskyt vedlejších účinků v rameni s everolimem nedošlo v této skupině ke zhoršení kvality života. Vysvětlení tkví v časnější a rychlejší progresi choroby pacientek léčených samotným exemestanem.

Velmi významné výsledky vykázala podskupina pacientek, které jako poslední léčebný prostředek před vstupem do studie BOLERO-2 užívaly v neoadjuvanci nebo v adjuvanci NSAI a to buď letrozol či anastrozol. Šlo o nemocné, které byly HR+, HER2– s pokročilým karcinomem prsu, které progredovaly na léčbě NSAI

**Obr. 8.** MONALEESA-2: studie fáze III – ribociclib + letrozol v 1. linii léčby HR+/HER2- mBC





**Obr. 9.** MONALEESA-2: primárního cíle bylo dosaženo časně v rámci interim analýzy**Tab. 1.** MONALEESA-2, PALOMA-2; souhrn základních vstupních charakteristik

	MONALEESA-2 <sup>1</sup> N = 334	PALOMA-2 <sup>2</sup> N = 444
Věk medián, roky	62	62
ECOG Status, n (%)		
0	205 (61,4)	257 (58)
1	129 (38,6)	178 (40)
2	—	9 (2)
Rasa, n (%)		
Běloši	269 (80,5)	344 (77)
Asiati	28 (8,4)	65 (15)
Černoši	10 (3,0)	8 (2)
De novo metastatické onem., n (%)	114 (34,1)	148 (37)
Viscerální metastázy, n (%)	197 (59,0)	217 (48)
Pouze kostní metastázy, n (%)	69 (20,7)	103 (23)
Předchozí (neo)adjuvantní HT, n (%)	175 (52,4)	249 (56)
Předchozí (neo)adjuvantní CHT, n (%)	146 (43,7)	213 (48)

1. Hortobagyi G, et al. *N Engl J Med.* 2016; 375(18): 1738–1748; 2. Finn RS, et al. *N Engl J Med* 2016; 375(20): 1925–1935.

**Tab. 2.** Nežádoucí účinky CDK4/6 inhibitorů (class-efekt)

- Nejčastější jsou hematologické a gastrointestinální nežádoucí účinky
- Neutropenie je nejčastějším hematologickým n.ú. (febrilní neutropenie je však velmi vzácná)

	Palbociclib + Letrozol (PALOMA-2) N = 444		Ribociclib + Letrozol (MONALEESA-2) N = 334	
AEs, %	Všechny stupně	G 3 / 4	Všechny stupně	G 3 / 4
Neutropenie	80	66	74,3	59,3
Anémie	24	5	18,6	1,2
Trombocytopenie	16	1	NA	NA
Leukopenie	39	25	32,9	21,0
Průjem	26	1	35,0	1,2
Nauzea	35	< 1	51,5	2,4
Zvracení	16	< 1	29,3	3,6

v adjuvanci či neoadjuvanci nebo došlo k rekurenci po adjuvantní (neoadjuvantní) léčbě anastrozolem či letrozolem. Nemocné tedy užívaly NSAÍ jako poslední léčbu před nasazením léčby výzkumné. Ve studii BOLERO-2 bylo takových pacientek 137 (z celkového počtu 724). Léčbě exemestanem s everolimem se podrobilo 100

nemocných (ze 485) a léčbě exemestanem samotným 37 pacientek (z 239) a to v 1. linii pro pokročilé onemocnění. Data účinnosti byla konzistentní s daty získanými z celé populace vstupující do studie. Medián PFS byl téměř třikrát vyšší v rameni kombinované léčby oproti monoterapii exemestanem a to jak podle lokálního hodno-

cení (11,5 vs. 4,1 měsíce), tak podle hodnocení centrálního (15,2 vs. 4,2 měsíce) (obrázky 3, 4).

Doba do zhoršení kvality života u nemocných léčených v první linii byla numericky delší u kombinace everolimus s exemestanem oproti samotnému exemestanu (11,1 vs. 7,2 měsíce).

Výsledky studie BOLERO-2 byly potvrzeny neintervenční observační německou studií BRAWO, která zařazovala nemocné v běžném klinickém provozu. Sami máme na Onkologické klinice Thomayerovy nemocnice s kombinací everolimus + exemestan bohaté pozitivní zkušenosti. První nasazená nemocná (počátek léčby v r. 2012) je dosud na uvedené léčbě při dobré kvalitě ve významné parciální remisi.

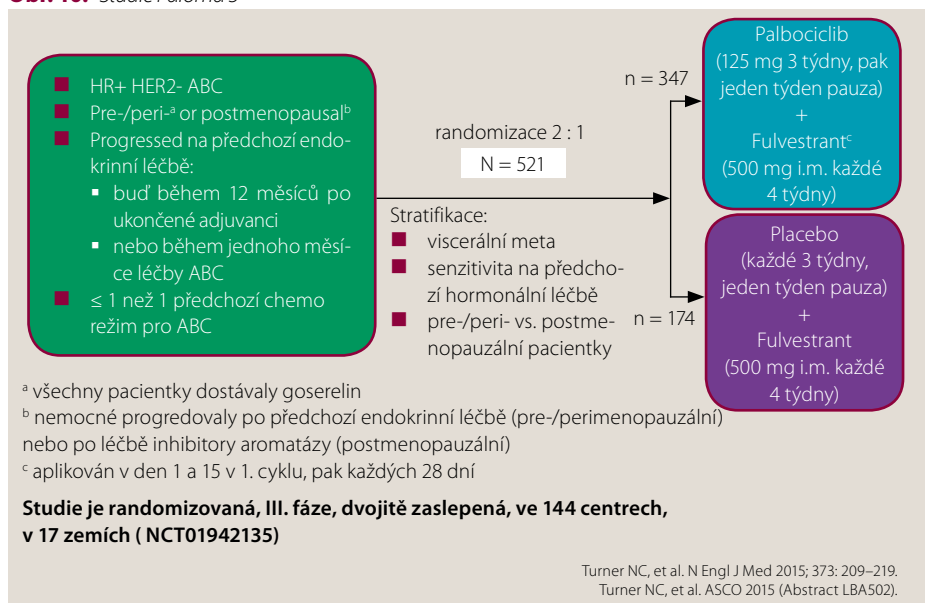
Zajímavá data týkající se everolimu byla prezentována též na letošním ASCO kongresu. V jednoramenné studii BOLERO-4, které se účastnilo 202 pacientek s pokročilým HR+/HER2- karcinomem prsu, byla prokázána též velmi dobrá účinnost kombinace everolimu s letrozolem v 1. linii léčby, kdy medián PFS dosáhl 21,7 měsíců, následná léčba kombinací everolimus s exemestanem pak přinesla již omezený benefit (PFS 3,7 měsíce) (16).

## Inhibitory CDK 4/6

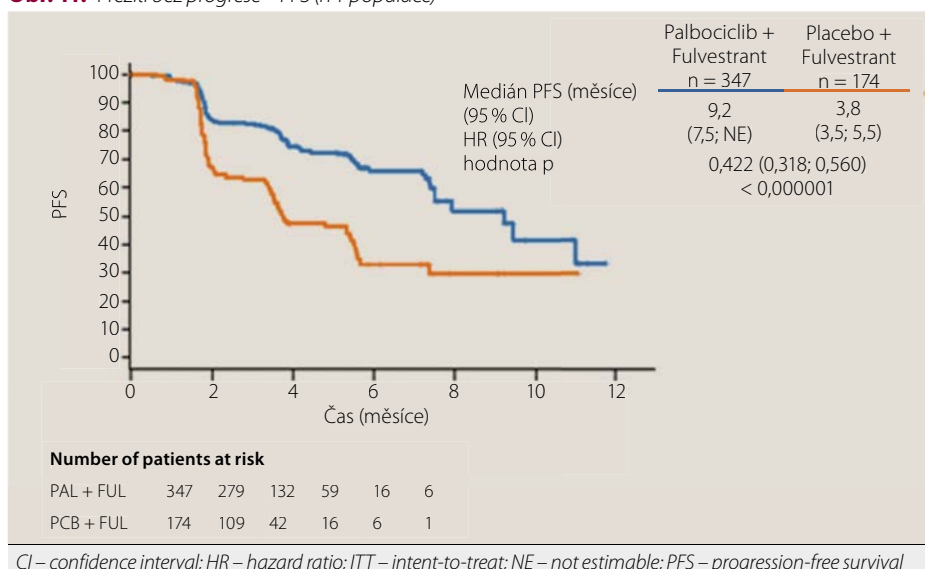
Cyklin dependentní kinázy 4 a 6 (CDK 4/6) hrají nepochybně u karcinomu prsu významnou roli (9). Mechanismus účinku je složitý a vede nakonec k zástavě mitózy v G1 fázi (obr. 5):

- vazbou tumor-supresorového proteinu Rb na transkripční faktor E2F dochází k inaktivaci E2F, který reguluje geny nezbytné pro pokračování buněčného cyklu – přechod z G1 fáze do S fáze – přes tzv. restriční bod
- fosforylace Rb pomocí CDK4/6 vede k odpojení E2F z vazby na Rb, aktivovaný E2F umožňuje transkripci genů pro pokračování buněčného cyklu
- v nádorových buňkách karcinomu prsu bývá zvýšená exprese a aktivita CDK4/6 a bývá přítomna řada mutací genů vedoucích ke zvýšení produkce cyklinu D, CDK4/6 a snížení exprese CDK4/6 inhibitoru p16
- **inhibitory CDK4/6 (ribociclib, palbociclib) inhibicí CDK4/6 zabraňují vzniku komplexu cyklin D-CDK4/6, tím je zabráněno fosforylaci Rb a aktivaci E2F, a tedy pokračování buněčného cyklu a proliferaci nádorových buněk (9)**

Obr. 10. Studie Paloma 3



Obr. 11. Přežití bez progresse – PFS (ITT populace)



Tab. 3. CDK4/6 inhibitory – registrace/dostupnost

PALBOCICLIB	RIBOCICLIB
Registrace: ANO FDA – ano EMA – Ano 11/2016 Schválená indikace: Přípravek IBRANCE je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu HR+/HER2-: ■ v kombinaci s inhibitory aromatázy ■ v kombinaci s fulvestrantem u žen, které předtím užívaly hormonální léčbu U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou Dostupnost v ČR: Podána žádost o úhradu	Registrace: FDA – schváleno 3/2017 EMA – podáno 9/2016 Předpokládané schválení: 8–9/2017 (indikace dle Monaleesa-2 0 tedy 1. linie v kombinaci s letrozolem)  Dostupnost v ČR: Studie fáze IIIb – 13 center, 90 pac. plánovalo (nábor 4/2017–4/2018)

## Abemaciclib

Studie MONARCH-1 (10) testovala perorální selektivní inhibitor CDK 4/6 **abemaciclib** v monoterapii u těžce předlčených pacientek (n = 125) s ABC s HR+ a HER2- s progresí onemocnění při hormonální léčbě nebo po ní a po

dvou nebo více liniích chemoterapie, v nichž alespoň v jedné byl obsažen taxan. Nemocné měly měřitelnou lézi, dobrý výkonnostní stav (PS 0–1) a neměly metastázy v CNS. Užívaly abemaciclib perorálně 2x denně v dávce 200 mg. Medián PFS činil 6 měsíců a medián cel-

kového přežití (overall survival – OS) byl 17,7 měsíců, celková četnost odpovědí byla 20 %. Nežádoucí účinky byly nejčastěji průjem, únava, nauzea, nechutenství, zvracení, laboratorní pokles krevních elementů. Poměrně vysoká účinnost a zvladatelnost vedlejších účinků vedla k dalším studiím s dalšími inhibitory CDK 4/6 a dále vedla k uspořádání studie MONARCH 3, která zkoumá v 1. linii účinnost abemaciclibu v kombinaci s NSAI oproti NSAI samotnému. Výsledky studie jsou netrpělivě očekávány (11). Abemaciclib má oproti dalším inhibitorům CDK 4/6 poněkud odlišný bezpečnostní profil. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem, únava, nauzea, nechutenství, zvracení, bolesti břicha a hlavy. Pokles krevních elementů byl méně častý.

## Studie s dalšími inhibitory CDK 4/6 v první linii léčby ABC s HR+ a HER2

### Použití palbociclibu v první linii

V klinickém programu PALOMA byl testován léčivý přípravek **palbociclib**.

Randomizovaná a otevřená studie 2. fáze PALOMA-1 (12) srovnávala palbociclib v kombinaci s nesteroidním inhibitorem aromatázy letrozolem oproti letrozolu s placebem, a to v 1. linii léčby postmenopauzálních žen (n = 165). Primární cíl (PFS), kterého bylo záhy dosaženo, vykázal vynikající výsledek a sice 20,2 měsíce pro kombinovanou léčbu oproti 10,2 měsícům pro letrozol samostatný (HR = 0,488; p = 0,0004). Procento objektivních odpovědí bylo 43 % v rameni s palbociclibem oproti 33 % v rameni se samostatným letrozolem. Celkové klinické odpovědi byly 81 % versus 58 % ve prospěch palbociclibu. Uvedené vynikající výsledky vedly v únoru 2015 ke schválení palbociclibu v kombinaci s letrozolem americkým FDA ve zrychleném řízení k léčbě postmenopauzálních žen s ABC. Nově jsou již k dispozici výsledky celkového přežití – medián celkového přežití pro kombinovanou léčbu byl 37,5 měsíce oproti 34,5 měsícům pro samotný letrozol (HR = 0,897; p = 0,28).

Výsledky studie PALOMA-1 vedly k další dvojité zaslepené, randomizované, dvojramenné studii III. fáze PALOMA-2 (obrázky 6, 7), do které vstoupilo 666 žen s HR+/HER2- pokročilým karcinomem prsu (13). Uspořádání studie s léčbou v 1. linii bylo analogické jako u studie předchozí.

Nemocné byly stratifikované podle časového odstupu od adjuvance do recidivy ( $\leq 12$  měsíců,  $> 12$  měsíců, *de novo* metastazování), podle lokalizace choroby (viscerální, neviscerální, bone only) a podle předchozí (neo)adjuvantní léčby (ano, ne).

Palbociclib byl podáván perorálně 125 mg denně po 3 týdny s týdenní pauzou v 28denním léčebném cyklu až do progresu či neúnosné toxicity, a to v kombinaci s letrozolem (25 mg nepřetržitě) v jednom rameni, ve druhém pak letrozol s placebem. Medián PFS byl 24,8 měsíců versus 14,6 měsíce ve prospěch palbociclibu (HR 0,58;  $p < 0,000001$ ). Nezávislé hodnocení vykazalo výsledky ještě lepší a to 30,5 měsíce versus 19,3 ve prospěch kombinace. Objektivní odpovědi dosáhlo 42 % patientek v rameni s palbociclibem oproti 35 % v rameni s letrozolem samotným, celková klinická odpověď byla 85 % versus 70 % ve prospěch palbociclibu. Výsledky byly konzistentní napříč všemi stratifikovanými skupinami (obr. 6, 7).

Nejčastějšími vedlejšími účinky byly v rameni s kombinací neutropenie 3. stupně (56,1 %), únavy (37,4 %), nauzea (35,1 %) a artralgie (33,3 %). Nebyla pozorována žádná febrilní neutropenie. Neutropenie vyvolaná palbociclibem je způsobená reverzibilní zástavou buněčného cyklu. Je to rozdíl oproti neutropenii vyvolané chemoterapií, kde dochází k nevratné destrukci buněk. Je nutné kontrolovat krevní obraz před každým léčebným cyklem a vždy po 2 týdnech léčby v prvních dvou cyklech, dále pak po měsíci.

Výsledky studie PALOMA-2 prokázaly vysokou účinnost prvního inhibitoru CDK 4/6 palbociclibu v kombinaci s NSA letrozolem v první linii léčby ABC s HR+/HER2- u postmenopauzálních žen i po selhání hormonální léčby. Přípravek významně prodlužuje PFS, je dobře tolerován a během léčby udržuje dobrou kvalitu života. Hlavní nežádoucí efekt – asymptomatická neutropenie – je dobře zvládnutelná úpravou dávek.

## Použití ribociclibu v první linii

V klinickém programu MONALEESA byl testován další inhibitor CDK 4/6 **ribociclib**.

Studie MONALEESA-2 (14) byla randomizovaná dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie III. fáze, která probíhala ve 29 zemích (obrázky 8, 9). Patientky byly randomizovány do dvou ramen, a to buď na perorální léčbu ribociclibem (600 mg denně po

dobu 3 týdnů s týdenní přestávkou ve 28denním léčebném cyklu) v kombinaci s letrozolem (2,5 mg denně nepřetržitě) a nebo do skupiny s placebem a letrozolem. Nemocné byly stratifikované do skupin podle přítomnosti jaterních nebo plicních metastáz. Léčba se podávala do progresu choroby nebo neúnosné toxicity či úmrtí či do vzniku jakýchkoliv jiných důvodů (např. odmítnutí pacientem). Do studie vstoupilo 668 postmenopauzálních žen s HR+/HER2- ABC, které nepodstoupily žádnou předchozí systémovou léčbu pokročilého onemocnění. PFS bylo významně delší ve skupině s ribociclibem a bylo pozorována napříč všemi předem definovanými podskupinami. Statisticky významného prodloužení PFS onemocnění bylo dosaženo již v rámci předem plánované interim analýzy. Po 18 měsících nebylo v rameni s kombinovanou léčbou dosaženo mediánu PFS, medián PFS v rameni se samotným letrozolem byl 14,7 měsíce (HR = 0,556;  $p = 0,00000329$ ). Četnost přežití bez progresu dosahovala 63 % v rameni s ribociclibem oproti 42,2 % v rameni s letrozolem samotným. Na letošním kongresu ASCO byly prezentovány výsledky konečné analýzy PFS. Při délce sledování 26 měsíců byl dosažen medián PFS pro ribociclib s letrozolem v délce 25,3 měsíce oproti mediánu PFS pro samotný letrozol 16 měsíců (HR = 0,568;  $p < 0,0001$ ).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily neutropenie a leukopenie v rameni s ribociclibem (59,3 % a 21 %). Ribociclib jasně prokázal svou účinnost u uvedené skupiny nemocných.

Studie PALOMA-2 a MONALEESA-2 mají velmi podobný design, podobné vstupní charakteristiky (tabulka 1) a podobné nežádoucí účinky (tabulka 2).

U obou studií stojí za povšimnutí, že i nemocné s viscerálními metastázami měly prospěch z léčby. Hormonální léčba u patientek s ABC bývá většinou zvažována jen u nemocných s vysokou pozitivitou ER (alespoň 50 %). Podle doporučení ASCO pro léčbu ABC ER pozitivního karcinomu prsu ze září 2016 by neměla být výše hodnoty positivity ER rozhodující pro podání endokrinní léčby, tato by měla být podána vždy.

## Inhibitory CDK 4/6 v další linii

Vzhledem k vynikajícím výsledkům studie PALOMA-2 byl **palbociclib** zkoušen dále prostřednictvím studie PALOMA-3 (obrázky 10, 11), což byla randomizovaná dvojitě zaslepená, pla-

cebem kontrolovaná, multicentrická, dvojramenná studie III. fáze (15). Do studie vstoupilo 521 žen pre- i postmenopauzálních, u nichž došlo k progresu po předchozí endokrinní léčbě. Ve výzkumném rameni ženy dostávaly perorálně palbociclib (125 mg denně po 3 týdny s jednotýdenní pauzou) a fulvestrant (500 mg i.m. každé 4 týdny). V kontrolním rameni se podával fulvestrant a placebo. Patientky pre- a perimenopauzální musely současně dostávat goserelin. Randomizace byla 2 : 1 a léčba se podávala do progresu či neúnosné toxicity. Nemocné byly stratifikovány do podskupin podle menopauzálního stavu, přítomnosti viscerálních metastáz a senzitivity na předchozí hormonální léčbu. V rameni kombinovaném (palbociclib + fulvestrant) došlo k více než dvojnásobnému prodloužení mediánu PFS oproti rameni kontrolnímu a to 9,5 měsíce versus 4,6 měsíců ve prospěch palbociclibu ( $p < 0,00001$ ). Výsledek byl konzistentní napříč všemi podskupinami. Důležité je, že při subanalýze podskupin měly patientky léčené goserelinem (tj. všechny pre- a perimenopauzální) stejný prospěch z léčby jako nemocné postmenopauzální. Objektivní odpověď byla zaznamenána u 19 % žen v rameni s kombinací a v 9 % v rameni s fulvestrantem samotným. Celková klinická odpověď byla 67 % versus 40 % ve prospěch palbociclibu.

U nemocných, které užívaly palbociclib s fulvestrantem oproti nemocným, které užívaly fulvestrant s placebem, se prokázalo, že celková incidence závažných vedlejších účinků byla podobná (9,6 % vs. 14 %), incidence febrilní neutropenie byla shodná (1 % vs. 1 %). Většina vedlejších účinků byla 1. a 2. stupně, nevyskytla se žádná smrt způsobená toxicitou.

Vzhledem k tomu, že palbociclib v kombinaci s fulvestrantem signifikantně zlepšuje PFS u žen s ABC (HR+/HER2-), jejichž choroba progredovala po předchozí endokrinní léčbě a uvedená kombinace je dobře tolerována, stává se tak tento režim efektivní možností léčby žen v 2. linii hormonální léčby.

Velmi dobrou účinnost prokázal u patientek s HR+/HER2- pokročilým karcinomem ve 2. linii léčby po selhání předchozí hormonální terapie též **abemaciclib**. Ve studii MONARCH-2 abemaciclib v kombinaci s fulvestrantem dosáhl mediánu PFS 16,4 měsíce oproti mediánu PFS 9,3 měsíce v rameni se samotným fulvestrantem (HR = 0,553;  $p < 0,0000001$ ) (17).

**Další probíhající studie** jsou zejména s **ribociclibem**. Jedná se o studii MONALEESA-3, která hodnotí účinnost kombinace ribociclib s fluevestranem oproti samotnému fluevestrantu u postmenopauzálních žen nebo mužů s HR+/HER2- pokročilým karcinomem prsu v 1. nebo 2. linii léčby. Dále probíhá studie MONALEESA-7, která se zatím jako jediná věnuje výhradně léčbě premenopauzálních žen, u kterých hodnotí účinnost kombinace ribociclib + tamoxifen/NSAI + goserelin oproti kombinaci placebo + tamoxifen/NSAI + goserelin. První výsledky těchto studií bychom snad měli znát již koncem tohoto roku.

Dalšími slibnými léčivy jsou **inhibitory PIK3CA**. Z nich nejvýznamnější je přípravek baselisib, který byl zatím úspěšný v otevřené studii

II. fáze u postmenopauzálních žen s ABC, které progredovaly po předchozí endokrinní léčbě.

## Závěr

- Hormonální terapie je jednoznačně základem léčby pokročilého karcinomu prsu s HR pozitivitou a HER2 negativitou v 1. linii.
- Vždy však po nějaké době dochází k rozvoji hormonální rezistence, která může být překonána nebo oddálena duální inhibicí představovanou kombinací everolimus + exemestan.
- Kombinovaná hormonální léčba s CDK 4/6 inhibitory v 1. linii přináší další výrazné zlepšení účinnosti a stane se zřejmě v blízké budoucnosti standardem léčby v 1. linii.

- Jak se ukazuje kombinace HT s inhibitory CDK 4/6 je účinná i v druhé linii a to i u pre- a perimenopauzálních pacientek.
- Kombinovaná léčba CDK 4/6 inhibitory spolu s hormonální léčbou je velmi dobře snášena.
- Nejčastější nežádoucí účinek, kterým je neutropenie, se obvykle upraví po přerušení nebo snížení dávky. Febrilní neutropenie se pozoruje zřídka.

Doufáme, že inhibitory CDK 4/6 brzy budou dostupné i u nás (tabulka 3).

*Podpořeno MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN, 0064190.*

## LITERATURA

1. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC). *Breast* 2014; 489–502.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer, version 1.2016 ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)).
3. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 2011; 62: 1664–1670.
4. Ellis M, Bondarenko I, Trishkina E, et al. FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *ESMO* 2016, Abstract LBA 14.
5. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen alone in patients with hormone receptor-positive HER-2 negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(22): 2718–2724.
6. 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. *Adv Ther*. In press 2013.
7. Campone M, Bachelot T, Gnant M, et al. Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study. *Eur J Cancer* 2013; 49(12): 2621–2632.
8. Gnant M, Baselga J, Rugo SH, et al. Effect of everolimus on bone marker levels and progressive disease in bone in BOLERO-2. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(9): 654–653.
9. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 129–138.
10. Tolaney SM, Beeram M, Beck JT, et al. A phase Ib study of abemaciclib with therapies for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 36: 522, abstract.
11. A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer (MONARCH 3). [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [online] (NCT 02246621), poslední revize [cit. 14–6-2017]
12. 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, HER-2 negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25–35.
13. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib(P) with letrozole(L) compared with letrozole alone in postmenopausal woman with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016; 34: 507, abstract.
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2016; 18(375): 1738–1748.
15. Cristofani 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: 425–439.
16. Cardoso F, et al. Standard anthracycline-based vs. docetaxel-capecitabine in early breast cancer: Results from the chemotherapy randomization (R-C) of EORTC 10041/ BIG 3–04 MINDACT phase III trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15\_suppl): Abstract 1010: 516–516.
17. Sledge GW, et al. *J Clin Oncol* 2017; 35(Suppl): Abstract 1000.