

Aneta Lebedzińska^{1,2}, Sergiusz Nawrocki², Lubomir Bodnar^{1,2}

¹Oddział Kliniczny Onkologii i Immunoonkologii, Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii, Szpital MSWiA w Olsztynie

²Katedra Onkologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Całkowita odpowiedź kliniczna u 40-letniej pacjentki w wyniku zastosowania terapii paliatywnej pierwszej linii rybocyklibem w połączeniu z letrozolem

Complete clinical remission in a 40-year-old female patient as a result first-line of palliative therapy with ribociclib plus letrozole

Adres do korespondencji:

Lek. Aneta Lebedzińska
 Oddział Onkologii i Immunoonkologii
 Szpital MSWiA w Olsztynie
 Al. Wojska Polskiego 37, 10–228 Olsztyn
 Tel.: +48 89 539 85 15
 e-mail: aneta.lebedzinska@uwm.edu.pl

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

W leczeniu systemowym pacjentek z uogólnionym rakiem piersi, zależnie od ekspresji określonych receptorów na komórkach nowotworowych, stosuje się hormonoterapię, chemioterapię lub immunoterapię. Od kilku lat, dzięki rozwojowi wiedzy na temat biologii nowotworów, jest dostępna nowa grupa leków — inhibitory kinaz cyklozależnych (CDK) 4/6, które odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego oraz proliferacji komórek. W pracy przedstawiono przypadek młodej pacjentki z rozsiałym rakiem piersi, która w wyniku zastosowanej terapii rybocyklibem z letrozolem uzyskała całkowitą remisję kliniczną zmian przerzutowych.

Słowa klucze: rak piersi, inhibitor CDK 4/6, rybocyklib

ABSTRACT

Hormone therapy, chemotherapy or immunotherapy is used in the systemic treatment of patients with breast cancer depending on the expression of specific receptors on cancer cells. Over the last few years, due to the development of knowledge on cancer biology, a new group of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors have been available, which have a role in signal pathways leading to cell cycle progression and cell proliferation. We present a case of a young patient with advanced breast cancer who obtained complete clinical remission of metastatic lesions as a result of the therapy with ribociclib plus letrozole.

Key words: breast cancer, inhibitor CDK4/6, ribociclib

Wprowadzenie

Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet — zapadalność przekracza 18 tysięcy na rok [1]. U 20–30% pacjentek po leczeniu radykalnym dochodzi do wznowy lub rozsiewu choroby [2]. Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania zalicza się: predyspozycję genetyczną,

ekspozycję na estrogeny, promieniowanie jonizujące, niską dietność, otyłość, dietę tłuszczową czy spożywanie alkoholu [3]. Pacjentki, u których w momencie rozpoznania choroba jest w stadium zaawansowanym lub uogólnionym, stanowią grupę, w której dobór terapii pozostaje niezwykle istotny, dlatego że nowotwór piersi w tym stadium często ma charakter indolentny, a wieloletnie przeżycia nie należą do rzadkości. Należy

indywidualizować terapię, tak by zachować jak najlepszą jakość życia każdej pacjentki przy optymalnym doborze dostępnych technologii lekowych.

W leczeniu choroby zaawansowanej wykorzystuje się terapie systemowe dobrane do biologii nowotworu. Pacjentki z ekspresją receptorów hormonalnych (HR, *hormone receptor*) i bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) są kandydatkami do terapii nową grupą leków — selektywnych inhibitorów kinaz cyklinozależnych (CDK, *cyclin-dependent kinase*) 4/6 — w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem.

W Polsce od 2018 roku możliwe było zastosowanie terapii jednym z inhibitorów CDK4/6 — rybocyklibem — w połączeniu z letrozolem, który w ramach terapii rozszerzonego dostępu stosowano w grupie kilkuset pacjentek w wieku pomenopauzalnym w pierwszej linii terapii paliatywnej. Lek ten od jesieni 2019 roku, podobnie jak palbocyklib, można obecnie stosować w ramach Programu Lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Opis przypadku

We wrześniu 2018 roku do miejscowego ośrodka onkologicznego zgłosiła się 40-letnia pacjentka z rakiem prawej piersi. Zmianę wykryła w czasie samobadania piersi. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym (USG) prawa pierś wykazywała rozlane zaburzenie echostruktury gruczołu w okolicy zabrodawkowej z częściowo wyodrębniającą się masą o wymiarach 34 × 21 mm, natomiast w prawym dole pachowym uwidoczono liczne hipoechogeniczne zmiany węzłowe o wymiarach do 11 mm. Wykonano biopsję gruboigłową prawej piersi. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: *Carcinoma lobulare invasivum mammae* ER (++) w 100%, PR-ujemny, HER2-negatywny, wskaźnik Ki-67 około 35%.

W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy stwierdzono patologiczne węzły chłonne w prawym dole pachowym o wymiarach do 13 mm, w prawym podobożczyku węzły chłonne do 9 mm, prawe nadobożczykowe do 7 mm i prawe górne węzły chłonne przytchawicze patologiczne do 14 mm. W miednicy mniejszej ujawniono płyn, a w obrębie prawego jajnika była widoczna zmiana torbielowata o pogrubiałej ścianie ulegającej wzmocnieniu, o wymiarach 24 × 23 mm, kolejna przy ścianie tylnej macicy — o średnicy 19 mm, w miednicy mniejszej były widoczne pojedyncze wsteczepy, jama macicy była wypełniona gęstą treścią z pogrubieniem endometrium — do oceny ginekologicznej.

W badaniu scyntygrafii kości nie stwierdzono zmian podejrzanych o rozsiew. Wykonano biopsję cienko-

igłową węzłów chłonnych prawej pachy oraz prawych węzłów chłonnych nadobożczykowych, potwierdzając rozsiew komórek nowotworowych. W celu ustalenia pełnego zaawansowania klinicznego pacjentkę poddano badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*)–CT, w którym potwierdzono rozsiew do pozaregionalnych węzłów chłonnych — szyjnych oraz przytchawiczych po prawej stronie. Pacjentkę konsultowano ginekologicznie. Ze względu na wysokie ryzyko zmiany o charakterze przerzutowym w prawym jajniku oraz zaawansowanie IV (CS, *clinical stage*) stopnia u chorej w wieku przedmenopauzalnym z obecną ekspresją receptorów hormonalnych pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu obustronnej owariektomii, którą wykonano w listopadzie 2018 roku. W badaniu histopatologicznym wykluczono rozsiew raka piersi do jajników. Ostateczne zaawansowanie choroby określono jako stopień cT2N3M1, CS IV (wg 8 edycji TNM).

Pacjentka była w bardzo dobrej formie klinicznej, 0 punktów według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), bez chorób towarzyszących i bez obciążeń nowotworowych w rodzinie. W wywiadzie stwierdzono, że pierwsza miesiączka wystąpiła około 13. roku życia, a jedyna ciąża zakończyła się porodem naturalnym.

Chorą zakwalifikowano do leczenia paliatywnego pierwszej linii inhibitorem CDK 4/6, rybocyklibem, w dawce 600 mg na dobę doustnie (*p.o.*, *per os*) w dniach 1.–21., po których następowało 7 dni przerwy, w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg *p.o.* codziennie w kursach trwających 28 dni. Leczenie było finansowane w ramach programu rozszerzonego dostępu od grudnia 2018 roku. Pacjentka otrzymała 10 kursów leczenia z dobrą tolerancją wstępną. Na początku terapii obserwowano bezobjawową neutropenię 3. stopnia według *Common Toxicity Criteria Adverse Events* (CTCAE, wersja 4.0), z powodu której, począwszy od 3. kursu leczenia, dawkę rybocyklibu zmniejszono do 400 mg na dobę *p.o.* Leczenie kontynuowano do października 2019 roku z bardzo dobrą odpowiedzią.

Od maja 2019 roku w badaniu CT utrzymuje się całkowita remisja kliniczna według klasyfikacji *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1. Od października 2019 roku, w związku ze zmianą sposobu finansowania rybocyklibu, pacjentka kontynuuje terapię w ramach Programu Lekowego NFZ.

Dyskusja

Inhibitory CDK 4/6 należą do leków nowej generacji, które zmieniły standardy postępowania terapeutycznego u pacjentek z rakiem piersi. Leki te przyniosły znaczącą poprawę wyników leczenia pod względem zarówno czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*), jak

i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Kinazy CDK 4/6 są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego proliferacji komórek. Kompleks cyklina D–CDK4/6 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (pRb). Obecnie w praktyce klinicznej stosuje się trzy inhibitory CDK4/6: abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib.

Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem CDK4/6, który zmniejsza fosforylację białka pRb, prowadząc do zatrzymania fazy G1 cyklu komórkowego i ograniczając proliferację komórek raka piersi. Według charakterystyki produktu leczniczego rybocyklib jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych oraz bez nadekspresji receptora HER2 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, stosowanych jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu, lub u kobiet, które wcześniej leczono hormonalnie. U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (inaczej: hormonu uwalniającego hormon luteinizujący [LHRH, *luteinizing-hormone-releasing hormone*]) [4].

Refundacja leku w ramach terapii Programu Lekowego NFZ obecnie dotyczy pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u pacjentek w wieku pomenopauzalnym lub po obustronnej owariotomii [5].

Rybocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy potwierdził swoją skuteczność i bezpieczeństwo. W badaniu *Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer* (MONALEESA-2) uzyskano medianę PFS 25,3 miesiąca w porównaniu z 16 miesiącami w grupie otrzymującej placebo z letrozolem [6].

Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie w danych zbiorczych z badań III fazy wyniosła 16,5 miesiąca, przy czym u 61,7% pacjentów ekspozycja trwała 12 miesięcy lub dłużej [4].

Podstawą oceny profilu bezpieczeństwa rybocyklibu był zestaw danych z kilku badań uzyskanych od 1065 pacjentów, którzy otrzymywali ten lek w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym (n = 582 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz n = 483 w skojarzeniu z fulwestrantem) i których włączono do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (MONALEESA-2, MONALEESA-7 podgrupa stosująca NSAI i MONALEESA-3) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego lub rozlanego raka piersi.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane 3. lub 4. stopnia według CTCAE w grupie leczonej rybocykli-

bem przebiegały bezobjawowo lub można je było łatwo opanować za pomocą leczenia wspierającego. Neutropenia, którą obserwowano u opisywanej pacjentki, była najczęściej zgłaszanym w badaniach klinicznych działaniem niepożądanym (73,7%), natomiast obniżenie liczby neutrofilów 3. lub 4. stopnia według CTCAE (na podstawie wyników badań laboratoryjnych) zgłoszono u 58,6% pacjentów przyjmujących rybocyklib w dowolnym leczeniu skojarzonym w badaniach III fazy. Gorączkę neutropeniczną obserwowano u około 1,5% pacjentów [6]. Do innych działań niepożądanych należały także: toksyczność wątrobowa występująca u około 16% pacjentów, wydłużenie zespołu QTc opisywane u 3,3% pacjentów, zespół zmęczenia u 52% czy nudności u 37% leczonych [6].

Zmniejszenie dawki rybocyklibu z powodu działań niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, dotyczyło 37,3% pacjentów w badaniach klinicznych III fazy, niezależnie od leku dodanego w ramach terapii skojarzonej. Trwałe przerwanie leczenia zgłoszono u 7,0% pacjentów [4].

W opisanym przypadku pacjentka kontynuuje terapię rybocyklibem w zmniejszonej dawce 400 mg na dobę *p.o.* w dniach 1.–21., z następową 7-dniową przerwą, od października 2018 roku z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie. Uzyskano klinicznie całkowitą remisję zmian, remisję całkowitą według RECIST 1.1, która utrzymuje się od maja 2019 roku. Dotychczasowe wyniki randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem rybocyklibu: MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, wykazały, że obiektywne odpowiedzi (całkowite remisje oraz częściowe remisje) na leczenie wynosiły w tych badaniach od 32,4% do 54,5% w zależności od analizy podgrup. Brakuje jednak odpowiedzi na pytanie, u jakiego odsetka pacjentek uzyskano całkowitą remisję zmian [6–8].

Uaktualnione dane z badania MONALEESA-7 dotyczące OS pacjentek w wieku przed- i okołomenopauzalnym dowiodły istotnie dłuższego całkowitego czasu przeżycia w przypadku zastosowania inhibitora CDK4/6 i terapii hormonalnej w porównaniu z samą terapią endokrynologiczną u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-negatywnym. Osiągnięto medianę OS 42 miesiące wynoszącą 70,2% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 63,5–76,0) w grupie leczonej rybocyklibem w porównaniu z 46,0% (95% CI: 32,0–58,9) w grupie przyjmującej placebo; (ryzyko względne [HR, *hazard ratio*] dla zgonu 0,71; 95% CI: 0,54–0,95; p = 0,00973) [9]. W grudniu 2019 roku opublikowano aktualne wyniki badania MONALEESA-3 pacjentek w wieku pomenopauzalnym poddanych terapii skojarzonej z zastosowaniem fulwestrantu, w którym osiągnięto podobny wynik OS na poziomie 42 miesięcy wynoszący 57,8% (95% CI: 52,0–63,2) oraz 45,9% (95% CI: 36,9–54,5) w grupie

poddanej terapii skojarzonej z zastosowaniem z placebo przy 28-procentowej różnicy względnego ryzyka zgonu (HR 0,72; 95% CI: 0,57–0,92; p = 0,00455). Wykazano wydłużenie PFS do 33,6 miesiąca w grupie leczonej rybocyklibem w porównaniu z 19,2 miesiąca w grupie przyjmującej placebo [10].

Skoro lek wykazuje tak dużą skuteczność w leczeniu paliatywnym, to czy w przyszłości będzie stosowny także u pacjentek leczonych radykalnie w leczeniu przedoperacyjnym? Trwają randomizowane badania kliniczne, w których inhibitory CDK4/6 podaje się w ramach leczenia uzupełniającego, takie jak na przykład badanie III fazy *Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE)* z zastosowaniem z rybocyklibu z letrozolem [11], czy w ramach leczenia neoadjuwantowego — badanie II fazy *Neadjuvant Multi-agent Chemotherapy or Letrozole Plus Ribociclib in Luminal B/HER2-negative Breast Cancer (CORALLEEN)* służące porównaniu skojarzenia rybocyklibu z letrozolem z chemioterapią według schematu doksorubicyna, cyklofosfamid, paklitaksel u pacjentek w wieku pomenopauzalnym z rakiem luminalnym HER2-ujemnym [12].

Obecnie nie ma wystarczającej ilości danych naukowych na temat postępowania w grupie pacjentek z rakiem piersi z chorobą oligometastatyczną, które uzyskały całkowitą remisję zmian przerzutowych. Czy u opisanej pacjentki zasadne byłoby w tej sytuacji usunięcie ogniska pierwotnego w piersi? Czy takie postępowanie wpłynęłoby na poprawę jej rokowania?

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgonu na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org> (2018).
2. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer*. 2007; 97(12): 1632–1641, doi: [10.1038/sj.bjc.6604065](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604065), indexed in Pubmed: 18000508.
3. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist*. 2003; 8(4): 326–334, doi: [10.1634/theoncologist.8-4-326](https://doi.org/10.1634/theoncologist.8-4-326), indexed in Pubmed: 12897329.
4. Charakterystyka produktu leczniczego rybocyklib — Kisquali. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisquali-epar-product-information_pl.pdf (14.02.2020).
5. Choroby onkologiczne — Ministerstwo Zdrowia. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> (2019).
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(18): 1738–1748, doi: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709), indexed in Pubmed: 27717303.
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(24): 2465–2472, doi: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909), indexed in Pubmed: 29860922.
8. 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(7): 904–915, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4), indexed in Pubmed: 29804902.
9. Im S-A, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(4): 307–316, doi: [10.1056/nejmoa1903765](https://doi.org/10.1056/nejmoa1903765).
10. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(6): 514–524, doi: [10.1056/nejmoa1911149](https://doi.org/10.1056/nejmoa1911149).
11. A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701334?cond=natalee&draw=1&rank=1> (14.02.2020).
12. Neadjuvant Multi-agent Chemotherapy or Letrozole Plus Ribociclib in Luminal B/HER2-negative Breast Cancer (CORALLEEN). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03248427> (14.02.2020).