

Joanna Streb, Iwona Łaksa

Oddział Kliniczny Kliniki Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Pacjentka z rozsiałym, hormonozależnym, HER2 ujemnym rakiem piersi leczona letrozolem w skojarzeniu z rybocyklibem

Patient with advanced metastatic, hormone-positive, HER2 negative breast cancer, receiving letrozole in combination with ribociclib

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Joanna Streb
Oddział Kliniczny Onkologii
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31–530 Kraków
e-mail: annaojs@interia.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Rak piersi jest niejednorodną jednostką chorobową. Najczęściej występującym podtypem raka piersi jest podtyp luminalny charakteryzujący się ekspresją receptora estrogenowego i/lub progesteronowego. Do niedawna podstawową strategią leczenia tej grupy chorych była hormonoterapia. W celu zapobiegania rozwojowi hormonooporności opracowywano wiele strategii, jednak dopiero wprowadzenie do praktyki klinicznej leków z grupy inhibitorów CDK 4/6 przelożyło się na sukces terapeutyczny i istotną poprawę rokowania tej grupy chorych, co omówiono w niniejszym artykule.

Słowa kluczowe: inhibitory CDK 4 i 6, rybocyklib, rak piersi, hormonoterapia

ABSTRACT

Breast cancer is heterogenous disease. The most common breast cancer subtype is the luminous subtype, which is characterized by expression of estrogen and/or progesterone receptors. Until recently, the standard treatment approach for this subtype was hormonotherapy. Many strategies were developed to prevent hormone resistance but only implementation of CDK 4/6 inhibitors became a therapeutic success with improvement of patient prognosis. Example of this strategy is discussed above.

Key words: CDK 4 and 6 inhibitors, ribociclib, breast cancer, hormonotherapy

Wstęp

Rak piersi jest obecnie najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet oraz drugą (po raku płuca) przyczyną zgonów w tej populacji chorych [1]. Wśród rozpoznań histopatologicznych dominującym podtypem biologicznym jest podtyp luminalny — do 80% przypadków raków inwazyjnych wykazuje ekspresję receptorów estrogenowego i/lub progesteronowego [2].

Jakkolwiek rozsiany rak piersi pozostaje chorobą nieuleczalną, obecnie jesteśmy świadkami olbrzymiego

postępu w jego terapii, czego doskonałą ilustracją jest wprowadzenie do rutynowej praktyki klinicznej leków z grupy inhibitorów CDK 4/6. W przypadku choroby uogólnionej postępowaniem preferowanym (przy braku cech tzw. kryzy narządowej) jest hormonoterapia. Podstawowym problemem w codziennej praktyce klinicznej pozostaje rozwój hormonooporności — doświadczy jej w zasadzie każda pacjentka otrzymująca paliatywne leczenie hormonalne [3]. Dotychczasowe strategie mające na celu przeciwdziałanie temu zjawisku polegały na kojarzeniu leków hormonalnych z terapiami ukierunko-

wanymi molekularnie. Większość z tych prób zakończyła się jednak niepowodzeniem, jedynie ewerolimus (w ograniczonym zakresie z uwagi na toksyczność takiego skojarzenia) został włączony do praktyki klinicznej [4]. Dopiero dodanie do standardowej terapii hormonalnej II generacji inhibitorów CDK 4/6 okazało się przełomem — uzyskano znamienne wydłużenie czasu wolnego do progresji, przy jednocześnie korzystnym i przewidywalnym profilu działań niepożądanych.

W niniejszym artykule przedstawiono opis przypadku pacjentki leczonej rybocyklibem — doustnym inhibitorem CDK 4/6 w skojarzeniu z letrozolem w ramach I linii terapii z powodu przerzutowego, hormonozależnego, HER2 ujemnego raka piersi na Oddziale Klinicznym Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 67 lat, z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią, przewlekłą niewydolnością żylną, po zakrzepicy żył kończyny dolnej lewej (2006 r.) ze znaczną nadwagą (masa ciała — 107 kg) zgłosiła się do Poradni Chirurgii Onkologicznej w październiku 2018 roku z powodu guza piersi prawej, którego wyczuła podczas samodzielnego badania piersi. Ponadto na podstawie wywiadu ustalono: nikotynizm, stan po cholecystektomii, stan po dwóch cięciach cesarskich.

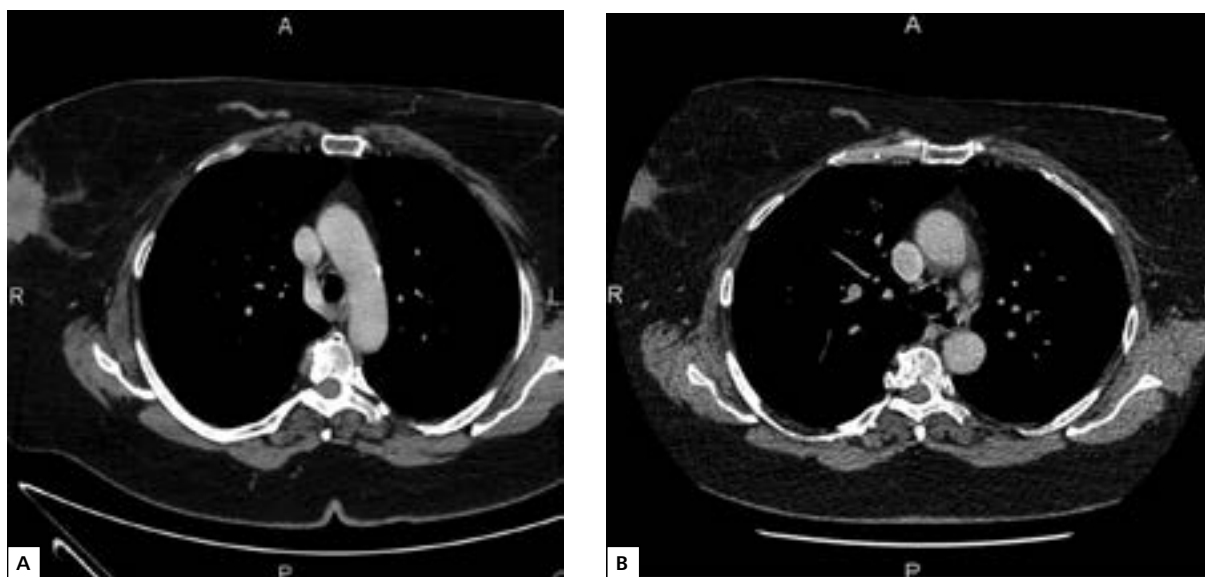
W Poradni Chirurgii Onkologicznej wykonano mammografię uzupełnioną komplementarnym USG sutków, uwidaczniając w piersi prawej na godzinie 10. niejednorodną, guzową zmianę o wymiarach 34 × 36 × 42 mm oraz w jej sąsiedztwie hipoechogeniczne ognisko o wymiarach 16 × 17 × 22 mm odpowiadające przerzutowemu węzłowi chłonnemu śródgruczołowemu. Ponadto w prawym dole pachowym uwidoczono 6 powiększonych węzłów chłonnych o charakterze przerzutowym, z czego największy o wymiarach 28 × 33 × 34 mm. W badaniu histopatologicznym materiału tkankowego uzyskanego na drodze biopsji gruboigłowej uzyskano potwierdzenie nowotworu złośliwego sutka luminalnego B o wysokim indeksie proliferacyjnym. Przytaczając opis badania histopatologicznego: rak naciekający piersi bez specjalnego typu (NST), NHG 2, ER 80%, PgR 0%, HER2 0, Ki67 70%. W ramach oceny stopnia zaawansowania wykonano USG jamy brzusznej, nie stwierdzając istotnych klinicznie odchyleń, oraz RTG klatki piersiowej, uwidaczniając liczne cienie okrągłe w obydwu polach płucnych. Diagnostykę rozszerzono o badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, uwidaczniając obustronnie mnogie zmiany metastatyczne o wymiarach do 9 mm.

Chora następnie została skierowana do Poradni Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie,

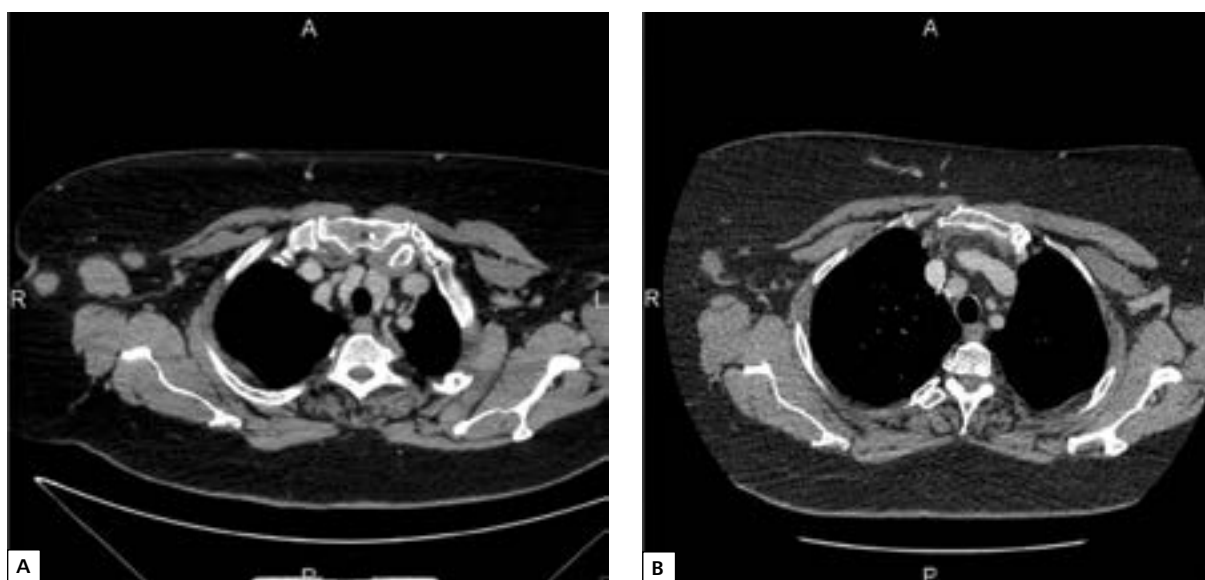
gdzie na podstawie opisanego wcześniej rozpoznania została zakwalifikowana do terapii skojarzonej letrozol plus rybocyklib. Rybocyklib był dostępny w ramach programu rozszerzonego dostępu. W wykonanych badaniach laboratoryjnych oraz EKG nie stwierdzono przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii. W celu uzupełnienia diagnostyki wykonano ponadto scyntyografię kości, nie uwidaczniając zmian przerzutowych. Z uwagi na indywidualne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych wdrożono heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej. Leki stosowane przewlekłe oceniono pod kątem ryzyka interakcji oraz potencjalnego wydłużenia odstępu QT — nie wymagały modyfikacji. W dniu 15.11.2018 roku chora rozpoczęła terapię, którą kontynuuje do chwili obecnej. Z działań niepożądanych obserwowano neutropenię w stopniu G2, która zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie wymagała przerw w terapii ani redukcji dawki. Nie obserwowano innych powikłań hematologicznych, wydłużenia odstępu QTc czy też toksyczności wątrobowej. Po około 6 miesiącach terapii pacjentka zgłosiła pogorszenie tolerancji wysiłku, uczucie duszności spoczynkowej — w tomografii komputerowej uwidoczono masywną zatorowość płucną, w USG dopplerowskim kończyn dolnych — materiał zakrzepowy. Wdrożono terapię heparyną drobnocząsteczkową w dawce leczniczej oraz kompresjoterapię kończyn dolnych. Po trzech miesiącach terapii w kontrolnym badaniu tomograficznym stwierdzono całkowite rozpuszczenie materiału zatorowego. To powikłanie nie jest typowe dla rybocyklibu ani inhibitorów aromatazy, należy je przypisać raczej czynnikom osobniczym, zwłaszcza że w kontrolnych badaniach obrazowych utrzymuje się częściowa odpowiedź (PR) według RECIST. Zamieszczone skany z badań tomograficznych (ryc. 1–4) obrazują ewidentną odpowiedź radiologiczną zarówno ogniska pierwotnego, jak i przerzutów odległych. Pacjentka od początkowych etapów leczenia zgłaszała bardzo dobrą tolerancję leczenia, bez niekorzystnego wpływu na codzienne funkcjonowanie.

Dyskusja

Rybocyklib jest selektywnym, doustnym inhibitorem CDK 4/6. Jego skuteczność kliniczna jest oceniana w panelu badań klinicznych pod akronimem MONALESSA (*Mammary Oncology Assessment of LEE11's Efficacy and Safety*). Badaniem rejestracyjnym jest badanie MONALEESA-2 — wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy oceniające skuteczność skojarzenia rybocyklibu z letrozolem w porównaniu ze skojarzeniem placebo i letrozolu w ramach pierwszej linii leczenia paliatywnego u chorych na HR (+), HER2 (–) raka



Rycina 1. Zmiana pierwotna (guz piersi prawej): A (04.10.2018 r.); B (05.02.2019 r.)

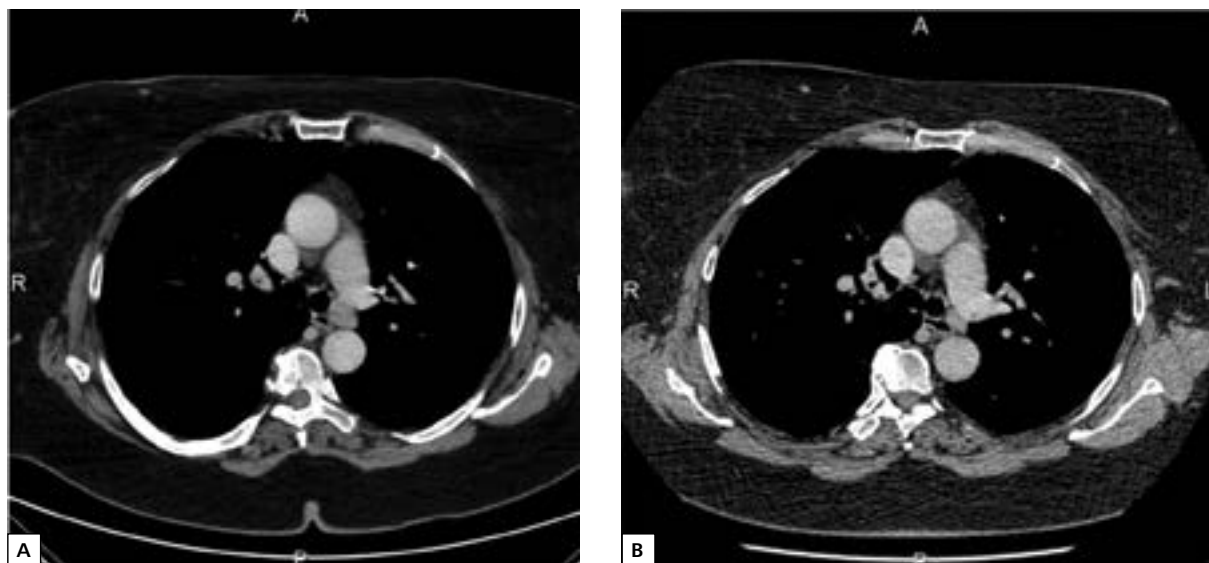


Rycina 2. Węzeł chłonny pachowy prawy: A (04.10.2018 r.); B (05.02.2019 r.)

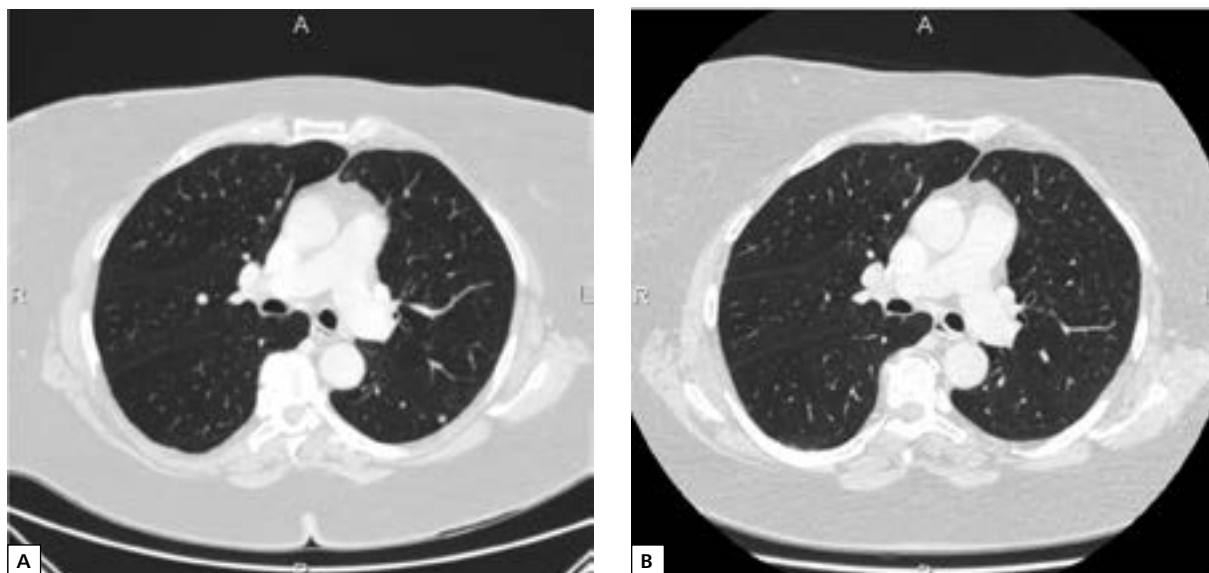
piersi. Jego zaktualizowane wyniki udowodniły efektywność terapii skojarzonej (znamienne wydłużenie PFS), pozwoliły scharakteryzować działania niepożądane oraz stały się podstawą rejestracji w opisywanym wskazaniu [5–8]. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia (OS) są niedojrzałe, oczekiwane są z niecierpliwością, zwłaszcza biorąc pod uwagę wyniki badania MONALEESA-3,

gdzie udało się udowodnić istotne statystycznie wydłużenie OS [9].

Wdrożenie skojarzonej terapii rybocyklibem i inhibitorem aromatazy u opisanego powyżej pacjenta dowodzi, że jest to terapia efektywna, dobrze tolerowana, a działania niepożądane są przewidywalne i poddające się leczeniu.



Rycina 3. Węzeł chłonny śródpiersia: A (04.10.2018 r.); B (05.02.2019 r.)



Rycina 4. Ognisko przerzutowe w płucu prawym: A (04.10.2018r.); B (05.02.2019 r.)

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku, http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf
2. Barrios C, Forbes JF, Jonat W, et al. The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? *Ann Oncol.* 2012; 23 (6): 1378–1386, doi: 10.1093/annonc/mdr593, indexed in Pubmed: 22317766.
3. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011; 62: 233–247.
4. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366 (6): 520–529.
5. Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167 (3): 659–669.
6. Hortobagyi G, Stemmer S, Burris H, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (18): 1738–1748.
7. Hortobagyi G, Stemmer SM, Burris H, 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.* 2018; 29: 1541–1547, doi:10.1093/annonc/mdy155 Published online 27 April 2018.
8. Kisqali — Charakterystyka Produktu Leczniczego.
9. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol* 2019; 30 (suppl 5): v851–v934. 10.1093/annonc/mdz394