

Elżbieta Bręborowicz

Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny nr 1 im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

Zastosowanie letrozolu z rybocyklibem u 46-letniej chorej jako skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna

The use of letrozole and ribociclib in a 46-year-old patient as an effective and safe therapeutic option

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Elżbieta Bręborowicz
 Klinika Onkologii UM
 Oddział Chemioterapii SKPP nr 1
 ul. Szamarzewskiego 82/84
 60-568 Poznań
 e-mail: elzbieta.breborowicz@wp.pl

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Zastosowanie terapii łączonej inhibitorem aromatazy z rybocyklibem jest bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną u chorych przed- i okołomenopauzalnych zgodnie z wynikami badania MONALEESA-7.

Pacjentka w wieku 46 lat zgłosiła się w 2018 roku z powodu uogólnienia choroby nowotworowej. Leczona radykalnie w 2014 roku. Stwierdzono wówczas raka piersi lewej o fenotypie luminalnym B. W leczeniu uzupełniającym zastosowano syntetyczne analogi LHRH przez 2 lata i tamoksyfen. W czwartym roku terapii zdiagnozowano u niej przerzuty do wątroby i kości bez kryzy narządowej. Wykonano obustronną adnektomię. Zgodnie z zaleceniami konferencji uzgodnieniowej ABC4 włączono terapię inhibitorem aromatazy i inhibitorem CDK4/6. Uzyskano poprawę stanu klinicznego, zmniejszenie dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego oraz częściową remisję zmian w wątrobie przy dobrej tolerancji leczenia i zachowaniu wysokiej jakości życia. Stosowanie hormonoterapii z inhibitorem CDK4/6 u pacjentek ER+, HER2- powinno być pierwszą opcją terapeutyczną, ponieważ jest to leczenie dobrze tolerowane, redukuje ryzyko zgonu i wydłuża przeżycie całkowite.

Słowa kluczowe: rak piersi, inhibitory CDK4/6, rybocyklib, bezpieczeństwo terapii, zaawansowany ER+ HER2- rak piersi

ABSTRACT

The use of IA and ribociclib combined therapy is a safe and effective therapeutic option in pre- and perimenopausal patients in accordance with the results of the MONALEESA-7 study.

A 46-year-old patient came in in 2018, due to dissemination of breast cancer, treated in 2014. Left breast cancer with luminal B was found. In adjuvant therapy, synthetic LHRH analogues were used for 2 years and tamoxifen. In the fourth year of therapy, she was diagnosed with liver and bone metastases without a visceral crisis. Bilateral adnexectomy was performed. In accordance with the recommendations of the ABC4 conference, IA therapy and a CDK4/6 inhibitor were included. Clinical improvement, reduction of skeletal pain and partial remission of liver lesions were achieved with good treatment tolerance and high quality of life. The use of HT with a CDK4/6 inhibitor in ER+, HER2- patients should be the first therapeutic option, since it is well tolerated, reduces the risk of death and extends overall survival.

Key words: breast cancer, inhibitor CDK4/6, ribociclib, safety treatment, ER+, HER2- advanced breast cancer

Wprowadzenie

W Polsce od niedawna są stosowane inhibitory cyklinozależnych kinaz 4/6. Pierwsze pacjentki otrzymały rybocyklib w 2018 roku w ramach rozszerzonego dostępu zapewnionego przez producenta. Leki te są zalecane zgodnie z badaniami rejestracyjnymi u chorych z miejscowo zaawansowaną lub uogólnioną chorobą nowotworową ER+, HER2– w połączeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem zarówno u chorych przed menopauzą/około- i pomenopauzalnych [1–3]. Są one obiecującą opcją terapeutyczną. Odznaczają się wysoką skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa. Forma doustna ogranicza pobyty w szpitalu, co jest korzystne dla pacjenta.

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki leczenia chorej, u której zastosowanie inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z letrozolem w pierwszej linii leczenia okazało się skuteczne i poprawiło komfort życia.

Opis przypadku

W listopadzie 2018 roku do Poradni Chemioterapii zgłosiła się chora w wieku 46 lat z wynikiem badania tomografii komputerowej, w której stwierdzono występowanie przerzutów do wątroby i kości. Chorą skierowano na Oddział Chemioterapii Kliniki Onkologii w celu kwalifikacji do leczenia paliatywnego.

W wywiadzie przy przyjęciu: stan po amputacji piersi lewej wykonanej w lutym 2014 roku. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: raka NST NHG2,p-T2,pN0(sn), receptory ER 75%, receptory PgR 75%, białko HER2– odczyn negatywny, Ki 67 25%. W węzle chłonnyim wartowniczym nie stwierdzono zmian przerzutowych. Rakowi naciekającemu towarzyszyło ognisko DCIS typu litego o niskiej atypii jądrowej z martwicą comedo, Van Nuys G2, stanowiło ono 40% guza. Łącznie zmiany obejmowały obszar 4 cm. Margines dla DCIS od podłoża wynosił 0,15 cm. Pacjentce zaproponowano wówczas uzupełniającą radioterapię na okolicę blizny po amputacji (ze względu na brak możliwości technicznych poszerzenia wycięcia od strony podłoża) oraz leczenie tamoksyfenem przez 5 lat. Zastosowano teleterapię IMRT, chora otrzymała na ścianę klatki piersiowej 50 Gy w 25 dawkach. Do leczenia tamoksyfenem dołączono blokadę jajników syntetycznym analogiem gonadoliberyny. Leczenie takie kontynuowano przez 2 lata zgodnie z ówczesnymi wytycznymi.

Chora regularnie uczęszczała na kontrole onkologiczne, podczas których wykonywano badanie przedmiotowe, a raz w roku mammografię oraz USG piersi prawej i blizny po amputacji. Przyjmowała regularnie tamoksyfen. W 2016 roku pacjentka poddała się rekonstrukcji piersi za pomocą ekspandera

z późniejszym wszczępieniem protezy pod mięsień piersiowy większy.

Od początku 2018 roku chora odczuwała nasilone bóle kręgosłupa. Nie przywiązywała do nich zbytnej wagi, ponieważ opiekowała się w tym czasie chorym obłożnie mężem, którego musiała nieustannie dźwigać. Dolegliwości bólowe nasiliły się we wrześniu, co skłoniło ją do zgłoszenia się do poradni onkologicznej. Wykonano diagnostykę obrazową. W badaniu tomografii komputerowej stwierdzono siedem ognisk przerzutowych w wątrobie, wyznaczono dwie zmiany do monitorowania leczenia w segmencie VIII — 27 mm i w VII — 21 mm oraz uwidoczniło liczne zmiany przerzutowe w kośćcu. Poza tym w obu jajnikach w badaniu ujawniono zmiany płynowe z nieregularnym obwodowym wzmocnieniem.

Podczas pobytu na Oddziale Chemioterapii wykonano konsultację ginekologiczną i zakwalifikowano chorą do zabiegu operacyjnego. Przekazano ją na Oddział Ginekologii Onkologicznej, gdzie została poddana laparoskopowemu usunięciu jajników i jajowodów. W badaniu histopatologicznym stwierdzono torbiele endometrioidalne.

W trakcie rekonwalescencji po zabiegu operacyjnym dokończono diagnostykę, którą poszerzono o rezonans magnetyczny „whole body”. Stwierdzono liczne zmiany przerzutowe w całym kośćcu, największe w trzonach Th 6 i Th12 oraz w lewej kości udowej. W tomografii komputerowej klatki piersiowej zmian przerzutowych w płucach nie uwidoczniło. Antygen Ca15.3 wynosił 246 U/ml, a pozostałe badania laboratoryjne były w normie. Zaproponowano pacjentce biopsję gruboigłową zmian w wątrobie, na którą nie wyraziła zgody ze względu na sytuację rodzinną. Stan męża uległ pogorszeniu i wymagał on stałej opieki. Pacjentka poprosiła o zastosowanie terapii w formie doustnej, aby zminimalizować czas pobytów w szpitalu.

Zgodnie z rekomendacjami towarzystw onkologicznych podjęto decyzję o zastosowaniu letrozolu w dawce 2,5 mg/dobę i rybocyklibu w dawce 600 mg/dobę dzień 1.–21. Chora spełniała warunki do włączenia do programu lekowego w ramach rozszerzonego dostępu. W 2018 roku rybocyklib w Polsce nie był refundowany przez NFZ. Poza wyżej wymienionymi lekami pacjentka przyjmowała tylko preparaty witaminy D3, wapnia, kwas zoledronowy co 12 tygodni i tramadol ze względu na nasilone bóle kostne. Pozostawała pod stałą kontrolą poradni leczenia bólu.

Tolerancja leczenia przeciwnowotworowego była dobra, nie obserwowano żadnych objawów ubocznych. Wyniki badań laboratoryjnych i EKG były prawidłowe. Po 12 tygodniach wykonano ocenę obrazową, w której stwierdzono zmniejszenie wymiarów zmian przerzutowych w wątrobie oraz stabilizację zmian kostnych.

Kolejne podania leków przebiegały bez powikłań. Ze względu na nasilone bóle kostne w czerwcu 2019

roku chora została poddana paliatywnej radioterapii. Uczestniczyła także w badaniu klinicznym w Klinice Medycyny Paliatywnej z nowym lekiem przeciwbólowym.

Wszystkie kontrolne badania obrazowe wykazywały dalszą regresję zmian w wątrobie i stabilizację przerzutów do kości. Bóle kostne po zastosowanym leczeniu całkowicie ustąpiły, chora zaprzestała stosowania środków przeciwbólowych.

W grudniu 2019 roku zaobserwowano wzrost aminotransferaz $4 \times$ powyżej górnej granicy normy bez wzrostu stężenia bilirubiny. Odstawiono rybocyklib na tydzień. Po kolejnym tygodniu nie uzyskano poprawy w badaniach laboratoryjnych, odstawiono także letrozol przez kolejne 7 dni. W międzyczasie wykonano wcześniejszą ocenę obrazową, podejrzewając progresję choroby. Wykazała ona dalsze zmniejszenie zmian przerzutowych. Marker Ca15.3 pozostawał w granicach normy od 6 miesięcy. W kolejnym badaniu laboratoryjnym stwierdzono obniżenie wartości aminotransferaz do $1,5 \times$ powyżej górnej granicy normy, włączono ponownie letrozol i rybocyklib w pełnej dawce. Wzrost aminotransferaz mógł być spowodowany stosowaniem leków uspokajających zaleconych przez lekarza rodzinnego po śmierci męża. Nazw preparatów pacjentka nie pamiętała. Po ich całkowitym odstawieniu stwierdzono normalizację wartości ALAT i AspAT.

Obecnie po 17 miesiącach terapii w badaniach obrazowych stwierdza się dalszą poprawę w zakresie zmian przerzutowych w wątrobie. W badaniu MR uwidoczono tylko 2 ogniska o wymiarach odpowiednio 6 i 7 mm w segmencie VII i VIII. Pacjentka nie zgłasza żadnych dolegliwości bólowych, nie stwierdza się zmian w badaniach laboratoryjnych i zapisach EKG.

Dyskusja

Młode kobiety w okresie około- i przedmenopauzalnym chore na uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi mają często gorsze rokowanie. Przebieg choroby jest u nich agresywniejszy w porównaniu z pacjentkami po menopauzie. Badanie MONALEESA-7 jako pierwsze wykazało korzyść kliniczną w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) u chorych otrzymujących hormonoterapię z inhibitorem CDK4/6 w porównaniu z grupą leczoną inhibitorem aromatazy lub tamoksyfenem z placebo [3]. Zastosowanie kombinacji tych dwóch leków pozwoliło na redukcję ryzyka zgonu o 29% w porównaniu z samą hormonoterapią [4].

Rozsiew choroby nowotworowej nastąpił u omawianej pacjentki pomimo regularnego, trwającego 4 lata, stosowania tamoksyfenu. Miesiączkowała ona regularnie po zaprzestaniu terapii analogami gonadoliberyny (LHRH), co okazało się być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Pomimo stosowania hormonoterapii

uzupełniającej tamoksyfenem doszło do uogólnienia choroby nowotworowej. Stan taki jest nazywany wtórną opornością na hormonoterapię [5]. W związku z tym należało podjąć decyzję, jaki rodzaj terapii u danej chorej będzie najkorzystniejszy. Niestety, nie potwierdzono immunofenotypu zmian przerzutowych ze względu na brak zgody chorej na biopsję wątroby. Preferowała ona leczenie w formie doustnej. Postępowanie takie jest korzystne u chorych z fenotypem raka luminalnego A i B.

Aby móc zastosować inhibitory aromatazy i inhibitory CDK4/6 w pierwszej kolejności wykonano u pacjentki obustronną adnektomię. Zgodnie z zaleceniami wszystkich towarzystw onkologicznych i konferencji uzgodnieniowej ABC4 u pacjentów ER+, HER2– bez masywnego zajęcia narządów mięszowych jako pierwsza powinna być włączona hormonoterapia z inhibitorami CDK4/6 [6–10].

Taką strategię zastosowano u omawianej pacjentki. Pozwoliło to uzyskać u niej zmniejszenie zmian przerzutowych w wątrobie i stabilizację zmian kostnych.

W badaniu MONALEESA-7 określano także profil bezpieczeństwa dla rybocyklibu. Wykazano, że w grupie badanej najczęściej występowała neutropenia (63,5%), hepatotoksyczność (11%) i wydłużenie odstępu QT (1,8%) [2]. U omawianej chorej obserwowano przejściowy wzrost aminotransferaz, który mógł być indukowany krótkotrwałym przyjmowaniem dodatkowych leków psychotropowych, jakie zapisano jej w sytuacji stresowej. Po przerwie w leczeniu trwającej 3 tygodnie zaobserwowano normalizację wyników laboratoryjnych, co pozwoliło na kontynuację terapii. Nigdy więcej nie zanotowano objawów hepatotoksyczności. Odnotowano także całkowite ustąpienie bólów kostnych, które mogło być jednak związane z zastosowaniem leku przeciwbólowego przyjmowanego w ramach badania klinicznego prowadzonego w innym ośrodku. Zmniejszenie dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego obserwowano w badaniach z rybocyklibem [11, 12].

Inhibitory CDK4/6 wydłużają czas do progresji choroby (PFS), czas do włączenia pierwszej chemioterapii i przeżycie całkowite. U opisanej chorej stosującej leki od 17 miesięcy stale obserwuje się częściową odpowiedź oraz poprawę jakości życia. Kombinacja inhibitora aromatazy z inhibitorem CDK4/6 u omawianej pacjentki okazała się być skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną.

Piśmiennictwo

1. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Eng J Med*. 2016; 375 (18):1738–1748 doi: 10.1056/NEJMoa1609709. Epub 2016 Oct 7.
2. Tripathy D, Im S-A, 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.

3. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase 3 randomized study of Ribociclib and fulvestrant in hormone receptor positive growth factor 2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (24): 2465–2472.
4. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *NEJM.* 2019, doi:10.1056/nejmoa1903765.
5. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of Resistance to Systemic Therapy in Patients with Breast Cancer. *Breast Can Chemosensitivity* 2007, doi:10.1007/978-0-387-74039-3_1.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer, version 1.2019 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
7. Bardia A, Hurvitz S. Targeted therapy for premenopausal women with HR+, HER2– advanced breast cancer: focus on special considerations and latest advances. *Clin Cancer Res.* 2018; 24: 5206–5218.
8. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29: 1634–1657.
9. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (26): 2736–2740, doi: 10.1200/JCO.2018.79.2697. Epub 2018 Jun 25.
10. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Dylewicz B et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2018, doi: 10.5603/OCP.2018.0027.
11. Janni W, Alba E, Bachelot T, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: tumor response and pain reduction in the Phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 169 (3): 469–479.
12. Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 172 (1): 9–21, doi: 10.1007/s10549-018-4901-0. Epub 2018 Jul 27.