

Palbociklib v kombinaci s fulvestrantem prodlužuje přežití bez progresu u pacientek s hormonálně dependentním, HER2 negativním metastatickým karcinomem prsu po progresi na předchozí hormonální terapii – komentář ke studii PALOMA-3

Kubeček O.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Přibližně u 75 % pacientek s karcinomem prsu lze prokázat expresi estrogenového receptoru (ER) [1]. Expresie hormonálních receptorů určuje nejen biologické vlastnosti nádoru, ale slouží i jako významný prediktor odpovědi na hormonální léčbu. Nezanedbatelná část pacientek je však k hormonální terapii rezistentní *de novo* nebo se u nich rezistence rozvine sekundárně v průběhu léčby. Jedním z možných mechanismů rezistence je aberantní aktivace retinoblastomové signální kaskády [2]. Za normálních okolností dochází po vazbě estrogenu na ER k transkripci cyklinu D1 s následnou aktivací cyklin dependentních kináz 4 a 6 (CDK 4/6), které fosforylují retinoblastomový protein (Rb) [3]. Rb ve svém nefosforylovaném stavu váže jaderný transkripční faktor E2F, který tím inaktivuje. Po fosforylaci Rb je faktor E2F uvolněn a může se podílet na transkripci genů nutných pro progresi buněčného cyklu z fáze G1 do fáze S [4]. V případě aberantní aktivace této signální kaskády dochází k nekontrolované proliferaci nádorových buněk, která je nezávislá na aktivitě ER a nelze ji ovlivnit hormonální intervencí [5]. Inhibice CDK 4/6 tak představuje účinný nástroj k překonání hormonální rezistence. Palbociklib (Ibrance®, Pfizer Inc., New York, NY, USA) je perorální selektivní inhibitor CDK 4/6, jehož činností je bloko-

ván přechod z G1 do S fáze buněčného cyklu [6]. Na základě výsledků klinické studie PALOMA-1 byl palbociklib v kombinaci s letrozolem schválen jako vůbec první zástupce nové třídy léků v klinické praxi [7].

Studie PALOMA-3 je multicentrická, randomizovaná klinická studie fáze III hodnotící efektivitu palbociklibu v kombinaci s fulvestrantem u pacientek s ER+, HER2– metastatickým karcinomem prsu po progresi na předchozí hormonální terapii [8]. Zařazeny byly jak pacientky léčené pro metastatické onemocnění, tak pacientky relabující do 12 měsíců od dokončení adjuvantní hormonální léčby. Povolena byla max. 1 předchozí linie paliativní chemoterapie. Randomizace proběhla do dvou ramen v poměru 2 : 1 (schéma 1). Ve studijním rameni byl podáván palbociklib (125 mg/den p.o. po dobu 3 týdnů s následným týdenním přerušením) v kombinaci s fulvestrantem (500 mg i.m. den 1 a 15, poté den 1 každých 28 dní). V kontrolním rameni byl podáván fulvestrant s placebem. Na rozdíl od studie PALOMA-2 mohly být zařazeny i premenopauzální pacientky, které však musely alespoň 4 týdny před randomizací zahájit terapii LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) agonistou goserelinem. Celkem bylo zařazeno 521 pacientek – 347 do ramene s fulvestrantem a palbociklibem, 174 do ramene

Tato aktualita byla podpořena společností Pfizer.



MUDr. Ondřej Kubeček
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: okubec@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 14. 3. 2017

s fulvestrantem a placebem. Studie splnila svůj primární cíl, kterým bylo signifikantní prodloužení přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS) v rameni s palbociklibem (PFS 9,5 vs. 4,6 měsíce; HR 0,46, 95% CI 0,36–0,59; $p < 0,0001$) [9]. Objektivní odpověď (objective response rate – ORR) byla zaznamenána u 24,6 % pacientů v rameni s palbociklibem a fulvestrantem vs. 10,9 % v rameni s fulvestrantem a placebem (ORR 2,69, 95% CI 1,43–5,26; $p = 0,0012$). Analýza podskupin nevedla k identifikaci potenciálních prediktorů efektivity. Benefit byl prokázán u všech pacientek bez ohledu na menopauzální stav, míru hormonální rezistence a přítomnost *PIK3CA* mutace stanovené z cirkulující DNA. Za velký přínos studie lze považovat zařazení pre- a peri-

menopauzálních pacientek, které tvořily 21 % studijní populace (shodně v obou ramenech). Máme tak k dispozici data dokazující, že léčba palbociklibem je u premenopauzálních pacientek stejně účinná jako u postmenopauzálních za předpokladu, že současně užívají analogu LHRH. Ve shodě s výsledky subanalýzy studie PALOMA-2 nebyla efektivita palbociklibu závislá na míře exprese ER a progesteronového receptoru (PR) [10].

Na konferenci San Antonio Breast Cancer Symposium 2016 (SABCS 2016) byla prezentována aktualizovaná data s delší dobou sledování (15,8 měsíce), kde byl potvrzen benefit ve smyslu prodloužení PFS (11,2 vs. 4,6 měsíce; HR 0,50, 95% CI 0,40–0,62; $p < 0,0001$) (graf 1) [11]. Současně byly zveřejněny informace týkající se další léčby po progresi onemocnění. V obou skupinách byly nejčastějšími lokalizacemi progresie játra a skelet. Další léčbu podstoupilo 86,9 % pacientek v rameni s palbociklibem a 90,8 % pacientek v rameni s placebem. Nejčastěji používaným lékem byl exemestan (často v kombinaci s everolimem), kapecitabin a paklitaxel. U progredujících pacientek se ukázalo, že čas do zahájení další linie léčby, stejně jako čas do ukončení další linie léčby pro progresi byl delší ve skupině s palbociklibem. Lze tedy říci, že benefit z léčby palbociklibem přetrvával i po progresi onemocnění. Výsledky celkového přežití zatím publikovány nebyly.

Léčba palbociklibem byla poměrně dobře tolerována. Podíl pacientek, které

léčbu ukončily pro toxicitu, byl 4 % v rameni s palbociklibem a 2 % v rameni s placebem. Při srovnání dat týkajících se toxicity mezi studii PALOMA-1 a PALOMA-3 je patrné, že podíl pacientek, které ukončily léčbu z důvodu toxicity, byl ve studii PALOMA-3 významně nižší (13 vs. 4 %). Lze tedy předpokládat, že narůstající zkušenosti s léčbou vedly ke zlepšení managementu toxicity. Nejčastěji dokumentovaným nežádoucím účinkem grade 3/4 byla neutropenie, která se vyskytla u 65 % pacientek léčených palbociklibem (v kontrolním rameni byla pouze 1 %). Výskyt febrilní neutropenie byl však v obou skupinách ojedinelý (0,9 vs. 0,6 %). Na tomto místě je nutné zmínit, že neutropenie indukovaná inhibitory CDK 4/6 má zcela odlišný charakter než neutropenie doprovázející klasickou cytostatickou léčbu. Za možnou příčinou nižšího rizika rozvoje infekčních komplikací lze spatřit fakt, že cytostatický efekt palbociklibu na buňky kostní dřeně je reverzibilní a odezní po přerušení léčby. Chemoterapie naopak vede k apoptóze progenitorových buněk krvetvorby, tedy ději ireverzibilnímu [12]. Výskyt mukozitidy a kožní toxicity, které představují možnou cestu pro průnik infekčních patogenů, je navíc u palbociklibu významně nižší než u chemoterapie [13]. Tyto odlišnosti přispívají k tomu, že hematotoxicita palbociklibu je oproti hematotoxicitě chemoterapie lépe zvládnutelná. Méně častými nežádoucími účinky v ra-

meni s palbociklibem byly infekce, únava, nauzea, anémie, trombocytopenie, alopecie, kožní vyrážka a stomatitida. Recentně byla publikována analýza toxicity v rámci studie PALOMA-3, která identifikovala příslušnost k asijskému etniku a nízký počet neutrofilů v době zahájení léčby jako rizikové faktory pro rozvoj neutropenie grade 3/4. Důležité bylo zjištění, že modifikace dávky z důvodu toxicity neměla nepříznivý vliv na výsledný efekt léčby [14]. Na základě výsledků studie PALOMA-3 schválila FDA palbociklib v kombinaci s fulvestranem u pacientek s ER+ HER2– karcinomem prsu po progresi na předchozí hormonální terapii.

V současnosti probíhají klinické studie fáze III, které hodnotí efekt dalších inhibitorů CDK 4/6 v kombinaci s fulvestranem u metastatického ER+, HER2– karcinomu prsu. Studie MONARCH 2 hodnotí efekt abemaciclibu s fulvestranem u pacientek s lokálně pokročilým inoperabilním nebo metastatickým onemocněním po progresi na předchozí paliativní nebo (neo)adjuvantní hormonální terapii. Stejně jako ve studii PALOMA-3 jsou zde zařazeny i premenopauzální pacientky, za předpokladu inhibice ovariální funkce LHRH agonistou. Přestože výsledky předběžné analýzy nedosáhly prespecifikovaných cílů, studie nadále pokračuje a její finální výsledky by měly být k dispozici v první polovině roku 2017. V současné době je dokončen nábor pacientek do stu-

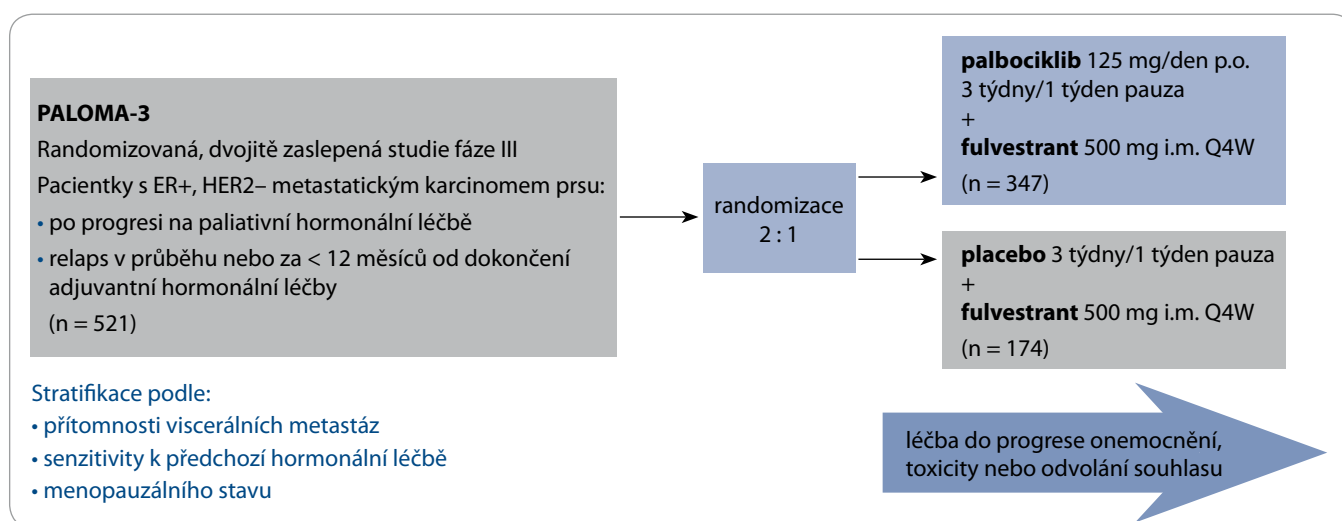
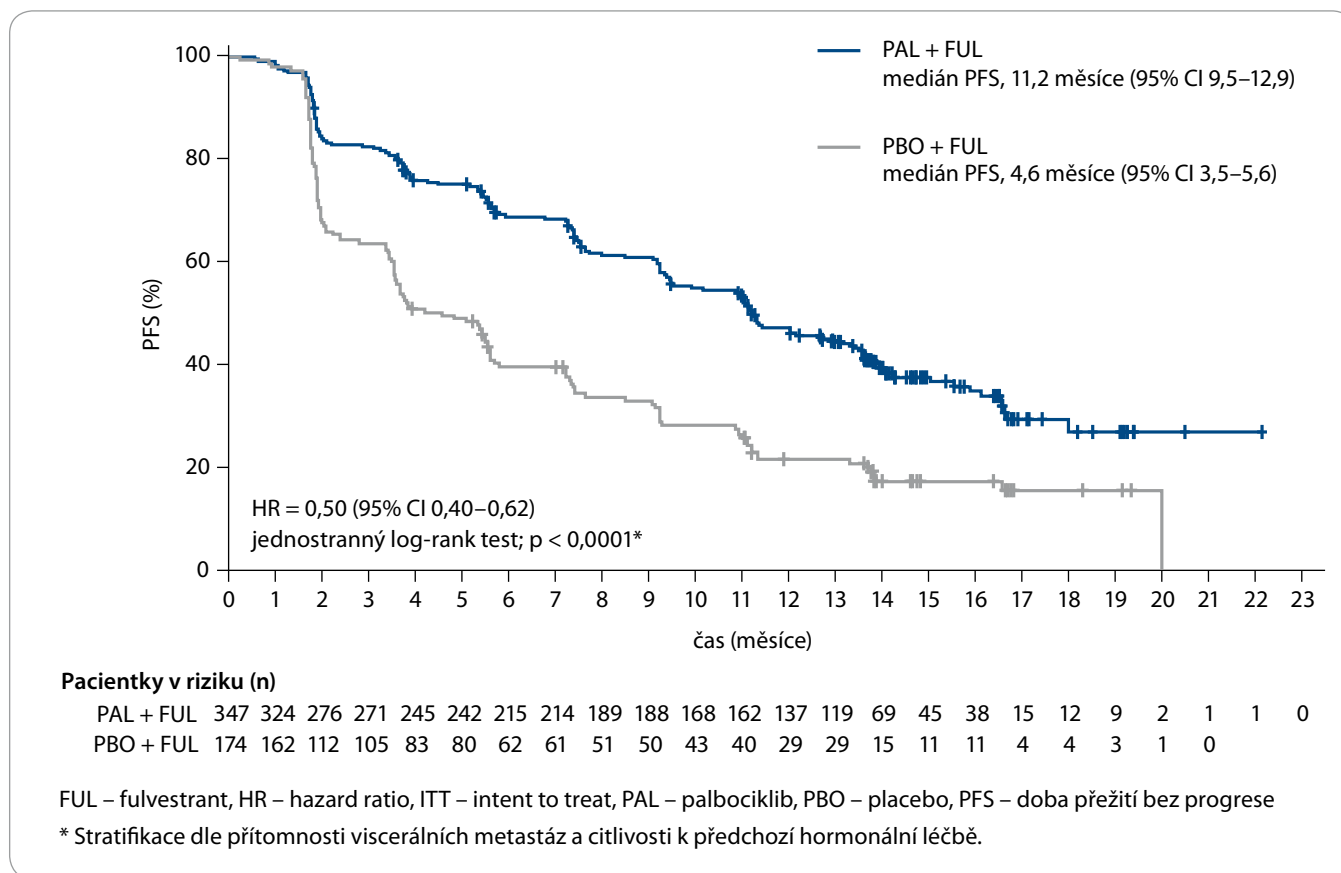


Schéma 1. Design studie PALOMA-3.



Graf 1. Aktualizovaná data doby přežití bez progresse onemocnění (PFS).

die MONALEESA-3, ve které je hodnocena účinnost léčby kombinací ribociklibu a fulvestrantu. Jsou zde zařazeny postmenopauzální pacientky s doposud neléčeným metastatickým onemocněním, pacientky po progresi na (neo)adjuvantní hormonální terapii a pacientky po progresi na 1. linii hormonální léčby. Zajímavé bude porovnání účinnosti a nežádoucích účinků těchto léků. Zatím nemáme k dispozici přímé srovnání, ale z doposud publikovaných dat se zdá, že efektivita i toxikologický profil palbociklibu a ribociklibu jsou obdobné. Oba léky pro svoji účinnost potřebují kombinaci s hormonální léčbou. Abemaciclib naproti tomu prokázal svou účinnost i v monoterapii (ORR 31 %) [15]. Od zbylých dvou léků se odlišuje spektrem nežádoucích účinků, kdy nejčastějšími jsou průjem a únava, zatímco výskyt neutropenie je méně častý. Tyto rozdíly lze vysvětlit mimo jiné tím, že abemaciclib je potentnějším inhibitorům CDK 4 než CDK 6 [16].

Přesto, že doposud nemáme k dispozici data celkového přežití, je již nyní

zřejmé, že inhibitory CDK 4/6 představují průlom v léčbě hormonálně dependentního karcinomu prsu. Na kongresu ESMO 2016 v Kodani byla vedena diskuze o tom, že uvedení inhibitorů CDK 4/6 do praxe pravděpodobně povede ke změně léčebného paradigmatu u pacientek s metastatickým, hormonálně dependentním karcinomem prsu. Je pravděpodobné, že část rizikových pacientek, pro které cytostatická terapie představovala léčbu volby, budou v budoucnu léčeny lépe tolerovanou kombinací hormonální léčby a inhibitorů CDK 4/6. Chemoterapie však zřejmě zůstane léčbou volby pro pacientky s tzv. viscerální krizí [17]. Tato populace nebyla do studie zařazena a proti použití inhibitorů CDK 4/6 v této indikaci navíc hovoří fakt, že efekt léčby se rozvíjí relativně pomalu (medián času do klinické odpovědi byl v této studii 4 měsíce).

Závěr

Palbociclib v kombinaci s fulvestranem signifikantně prodlužuje přežití

bez progresse onemocnění u pacientek s ER+, HER2– metastatickým karcinomem prsu po progresi na předchozí hormonální terapii. Z léčby profitují všechny skupiny pacientek bez ohledu na menopauzální stav, míru hormonální rezistence, exprese hormonálních receptorů a přítomnost *PIK3CA* mutace. Léčba je poměrně dobře tolerována, přes vysokou incidenci neutropenie grade 3/4 je výskyt febrilní neutropenie vzácný. Neutropenie je navíc dobře zvládnutelná snížením dávky nebo dočasným přerušением léčby bez negativního ovlivnění efektivity. Lze očekávat, že vzhledem k dobré tolerabilitě a účinnosti kombinace hormonální terapie s inhibitory cyklin-dependentních kináz u některých pacientek v budoucnu nahradí doposud užívanou cytostatickou léčbu.

Literatura

1. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P et al. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(1): 21–27.

2. Miller TW, Balko JM, Fox EM et al. ERalpha-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. *Cancer Discov* 2011; 1(4): 338–351. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0101.
3. Thangavel C, Dean JL, Ertel A et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(3): 333–345. doi: 10.1530/ERC-10-0262.
4. Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(4): C19–C24. doi: 10.1530/ERC-11-0112.
5. Zwijsen RM, Wientjens E, Klompaker R et al. CDK-independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. *Cell* 1997; 88(3): 405–415.
6. Toogood PL, Harvey PJ, Repine JT et al. Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6. *J Med Chem* 2005; 48(7): 2388–2406.
7. 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(1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
8. Turner NC, Ro J, Andre F et al. Palbociclib in Hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
9. Cristofanilli 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(4): 425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
10. Finn R, Jiang Y, Rugo H et al. Biomarker analyses from the phase 3 PALOMA-2 trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with placebo (PLB) plus L in postmenopausal women with ER+ /HER2– advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 6): LBA15–LBA15.
11. Turner NC, Andre F, Cristofanilli M et al. [P4-22-06] Treatment postprogression in women with endocrine-resistant HR+ HER2– advanced breast cancer who received palbociclib plus fulvestrant in PALOMA-3. In 39th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, TX, USA: 2016.
12. Hu W, Sung T, Jessen BA et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. *Clin Cancer Res* 2016; 22(8): 2000–2008. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1421.
13. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2016; 18(1): 17. doi: 10.1186/s13058-015-0661-5.
14. Verma S, Bartlett CH, Schnell P et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/her2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21(10): 1165–1175.
15. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of cdk4 and cdk6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov* 2016; 6(7): 740–753. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0095.
16. Gelbert LM, Cai S, Lin X et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs* 2014; 32(5): 825–837. doi: 10.1007/s10637-014-0120-7.
17. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(17): 1174–1181. doi: 10.1093/jnci/djp235.