

Palbociclib kombinációs kezelések: új kezelési stratégiák a HR+/HER2–előrehaladott emlőrák terápiájában

BOÉR KATALIN

Szent Margit Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Boér Katalin PhD, Szent Margit Kórház, Onkológiai Osztály,
1032 Budapest, Bécsi út 132. Tel.: +36 1 250 2420,
mobil: +36 30 250 7979, e-mail: katalin.boer@t-online.hu

Közlésre érkezett:

2017. február 28.

Elfogadva:

2017. március 3.

A HR+/HER2–előrehaladott emlőrákok kezelésében a klaszikus endokrin ágensek, a tamoxifen, az aromatázgátlók és a fulvesztrant hosszú ideig monoterápiában kerültek alkalmazásra. A klinikai kutatások az elmúlt időszakban olyan, endokrin terápiák és más célzott kezelések kombinációit jelentő hatásosabb terápiák kifejlesztésére irányultak, melyekkel késleltetni lehet a hormonrezisztencia kialakulását, vagy vissza lehet állítani a tumor hormonérzékenységét, és ezáltal növelni lehet a hormonterápiák hatásosságát. A szelektív típusú CDK4/6-gátlók kifejlesztése, és ezek első képviselőjének, a palbociclibnek a bevezetése fontos előrelépést jelent a HR+/HER2–előrehaladott emlőrákok kezelésében. Ma már magas szintű evidenciák alapján kerülhet alkalmazásra a palbociclib és letrozol kombinációja a hormonérzékeny emlőrákok kezelésében, vagy a palbociclib fulvesztranttal együtt adva endokrin terápiára rezisztens tumorok esetében. A palbociclib és hormonterápia kombinációi hatásos és jól tolerálható kezelések. A cikk a palbociclib és endokrin terápiák kombinációinak a HR+/HER2–előrehaladott emlőrák terápiájában betöltött szerepét foglalja össze. *Magy Onkol* 61:167–173, 2017

Kulcsszavak: emlőrák, endokrin terápia, CDK4/6-gátló, palbociclib

Until recently, the only endocrine agents used to treat HR+/HER2–advanced breast cancers were tamoxifen, aromatase inhibitors and fulvestrant, although a substantial proportion of patients relapse on these standard therapies. Intensive research has been conducted to develop new strategies to overcome endocrine resistance and to enhance the efficacy of endocrine treatments by combining hormone therapy with other targeted treatment approaches. The development of selective CDK4/6 inhibitors and the introduction of palbociclib, the first molecule in this class in clinical practice, represent an important step in the treatment of HR+ advanced breast cancer. High level evidence supports the use of palbociclib plus letrozole in the treatment of endocrine sensitive breast cancers, or palbociclib plus fulvestrant in tumors that develop acquired resistance to endocrine therapy. These combinations are effective and well tolerated therapeutic modalities. The new combination regimens with palbociclib represent an important addition to the therapeutic armamentarium in locally advanced and metastatic ER+/HER2–breast cancer. The article reviews the current role of palbociclib in combination with endocrine therapy in the therapy of HR+/HER2–advanced breast cancer.

*Boér K. Palbociclib combinations as new therapeutic strategies in the treatment of HR+/HER2–advanced breast cancer. *Magy Onkol* 61:167–173, 2017*

Keywords: breast cancer, endocrine therapy, CDK4/6 inhibitor, palbociclib

BEVEZETÉS

Az előrehaladott emlőrák, beleértve ennek a lokálisan előrehaladott és a metasztatikus formáját is, kezelhető, de még mindig nem gyógyítható betegség (1). A betegek 5 éves túlélése alig 25%-ra tehető, így a kezelés elsődleges célja a palliáció, azaz a túlélés meghosszabbítása, az életminőség fenntartása és a kemoterápia bevezetésének késleltetése (2). Az emlőrák heterogén betegség, melyet klinikailag a molekuláris jellemzők alapján humán epidermális növekedési faktor receptor-2 (HER2) pozitív, ösztrogénreceptor- (ER) pozitív/HER2-negatív vagy -pozitív (ún. lúminális A és B) és tripla-negatív alcsoportokba sorolnak (3, 4).

Az emlődaganatok legnagyobb alcsoportját a HR+/HER2- emlőrák képezi. Az emlődaganatok kb. 60-70%-ában mutatható ki az ER és/vagy a progeszteronreceptor (PR) fokozott expressziója, és ezek a tumorok potenciálisan érzékenyek endokrin terápiára (5, 6). Az előrehaladott ER+/HER2- emlőrák kezelésében, amennyiben a betegség indolens lefolyású, első választási opcióként javasolják az endokrin terápiát a kemoterápiával szemben (6). Megfelelő terápiás válasz esetén az endokrin terápiát legalább három vonalban lehet alkalmazni, még viszcerális áttétek fennállásakor is, amennyiben ezek nem okoznak jelentős tüneteket. Gyorsan progrediáló, viszcerális krízist eredményező tumoroknál, vagy hormonrezisztencia kritériumainak fennállásakor citotoxikus kemoterápia adása szükséges. Fontos megjegyezni, hogy az iniciális kemoterápia után, megfelelő tumorkontroll elérése után ún. fenntartó endokrin terápia (maintenance therapy) alkalmazása ma már széles körben elfogadott az irányelvek alapján (1, 6). A HR+/HER2- emlőrák kezelésében a klasszikus endokrin terápiák képviselőinek, a szelektív ER-modulátor (SERM) tamoxifennek, mely az ER-t blokkolja, a szelektív ER-downregulátor (SERD) fulvesztrantnak és az ösztrogén perifériás szintézisének gátlásán keresztül ható nem szteroid és szteroid típusú aromatázgátlóknak (anasztrozol, letrozol és exemesztán) továbbra is fontos szerepük van, vagy monoterápiában, vagy újabban más célzott terápiákkal kombinációban (7).

A HR+/HER2- emlődaganatok hatásos, hosszú távú hormonterápiájának a primer és a szekunder hormonrezisztencia kialakulása szabhat gyakran gátat (8). A hormonrezisztencia biológiai útvonalainak egyre jobb megértése és tisztázása új, célzott és hatásosabb gyógyszerek kifejlesztését eredményezte (9). Az endokrin terápia terén az elmúlt 5 évben az mTOR- (mammalian target of rapamycin) gátló everolimusz és a CDK4/6 (ciklindependens kináz 4/6) inhibitorok első képviselőjének, a palbociclibnek a bevezetése jelentette az előrelépést (7). Ezek által a szisztémás gyógyszeres kezelés lehetőségei az endokrin és a célzott terápiák kombinációival bővültek, melyekkel HR+/HER2- előrehaladott emlőrák kezelésében hatékonyabb tumorkontrollt lehet elérni, mint endokrin ágenssel végzett monoterápia esetében (10). Első lépésként az mTOR-gátló everolimusz hozzáadása egy nem szteroid típusú aromatázgátló-(AI) kezeléshez (exemesztánhoz) hatásosabbnak bizonyult olyan előrehaladott emlőrákban szenvedő bete-

geknel, akik betegsége szteroid típusú aromatázgátló-terápia során progrediált (11). Ezzel párhuzamosan kerültek kifejlesztésre a szelektív CDK4/6-inhibitorok (abemaciclib, palbociclib, ribociclib), mivel a preklinikai adatok azt sugallták, hogy az endokrin terápia és CDK4/6-gátló kombinációjának adásával egyrészt késleltethető a hormonrezisztencia kialakulása, másrészt ezzel a stratégiával a daganat ismét érzékenyvé tehető a hormonális manipulációkkal szemben (12, 13).

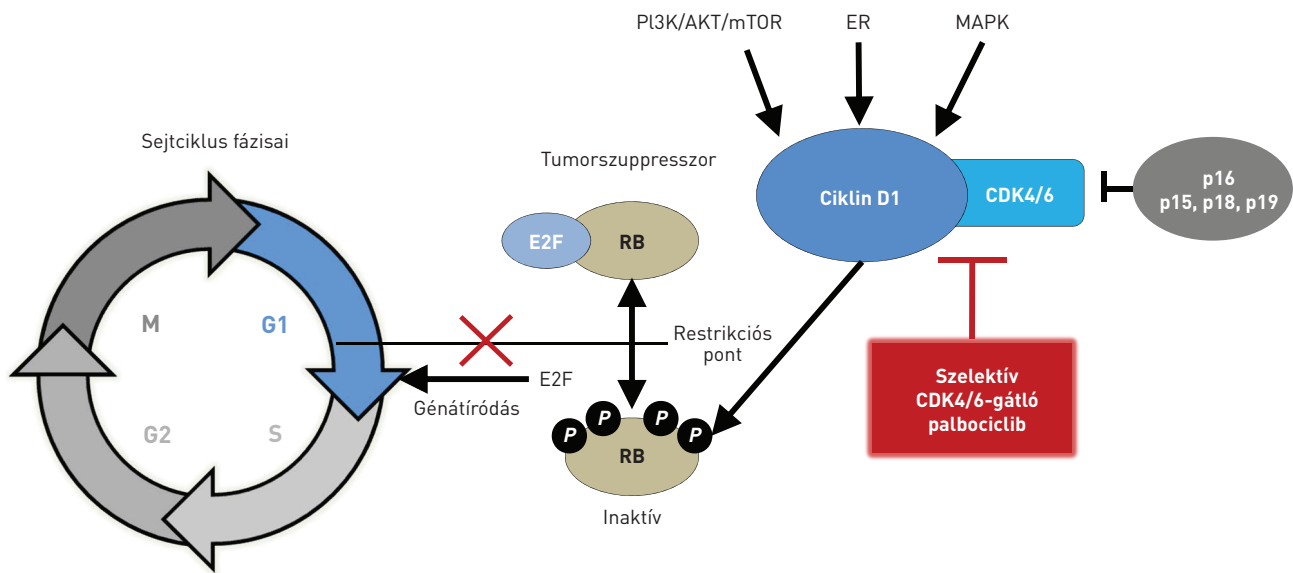
A CDK4/6-inhibitorok első képviselője, a palbociclib 2015-ben került bevezetésre az USA-ban a mindennapi gyakorlatban a HR+/HER2- előrehaladott emlőrák kezelésében (14–16). Egy évvel később, 2016 novemberében megtörtént a palbociclib európai törzskönyvezése is, rögtön két indikációban (17). A jelen közlemény a palbociclib és az endokrin terápia kombinációinak főbb szempontjait foglalja össze, mint új terápiás stratégiák lehetőségeket a HR+/HER2- előrehaladott emlőrák terápiájában a gyakorló klinikus szemszögéből.

A CIKLIN D-CDK4/6-RB ÚTVONAL

A sejtosztódás jól kontrollált folyamatai DNS-replikációt és sejtosztódást eredményeznek (1. ábra). A sejtciklusnak 4 fázisát különböztetjük el: G1 (DNS-preszintézis, a sejt növekedésének fázisa), S (DNS-szintézis), G2 (közvetlen előkészület a mitózisra) és M (mitózis). A sejtciklusban a G1/S átmenet a normális sejtreplikáció egyik kritikus pontját képezi, és ennek szabályozásában a ciklin D-CDK4/6-Rb útvonalon működő fehérjéknek van kulcsszerepe, melyek fiziológias körülmények között megvédik a sejtet a kóros replikációtól. A ciklindependens kinázok (CDK-k) olyan fehérjefoszforiláló kináz funkciójú enzimek, melyek a ciklinnel való kötődés során aktiválódnak, ciklin-CDK komplexeket alkotnak, és ezáltal a sejtciklus szabályozásában töltenek be szerepet. A ciklin D-CDK4/6 komplexek aktivációja az Rb (retinoblasztóma) fehérje foszforilációját idézi elő, mely leválik az ösztrogén 2 transzkripciós faktorról (E2F), és nem tudja kifejteni a sejt-növekedést gátló funkcióját (1. ábra). Ennek eredményeként az újonnan felszabadult E2F-ek olyan gének transzkripcióját idézik elő, melyek elősegítik a sejt továbbjutását az S fázisba. A ciklin D és CDK4/6 komplexek kialakulását bizonyos fehérjék, mint pl. a p16, p15, p18, p19 gátolják (18, 19).

A CIKLIN D-CDK4/6-RB ÚTVONAL GÁTLÁSA HR+ EMLŐRÁKBAN

Számos ciklin és CDK ismert, azonban ezek közül a ciklin D1 és CDK4/6 kinázok játszanak elsősorban szerepet az emlőrák patogenezisében. A ciklin D-CDK4/6-Rb útvonal a sejtosztódás igen fontos része, ugyanakkor a daganatok nagy része megszakítja ennek fiziológias működését, ezáltal biztosítva a kóros sejtproliferációt. Emlőrákban a CDK4/6- és/vagy ciklin D1-amplifikációk kialakulása, vagy bizonyos tumorsuppresszor fehérjék (pl. p16) funkcióvesztésének következtében alakul ki a daganatsejt proliferációja. Ráadásul a ciklin D1 expressziója számos olyan mitogén jelátviteli útvonalon keresztül fokozódhat, mint pl. az ER, a PI3K/AKT/



1. ÁBRA. A szelektív CDK4/6-gátló palbociclib hatásmechanizmusa. Rb: retinoblasztóma, E2F: ösztrogén 2 transzkripció faktor, ER: ösztrogén-receptor, PI3K: foszfatidil-inozitol-3-kináz, mTOR: mammalian target of rapamycin, MAPK: mitogénaktivált proteinkináz (a 13. és 16. irodalom alapján készült)

mTOR és MAPK útvonalak [20, 21]. Így nem volt meglepő az a tény, hogy a ciklin D1 és CDK4/6 fokozott expressziója gyakoribb ER-pozitív, lúminális A és B típusú emlődaganatokban [21]. Irodalmi adatok szerint a ciklin D1-et kódoló CCND1 gén amplifikációja az emlőrák 29–58%-ában, a ciklin D1 overexpressziója legalább az emlőtumorfelében, míg a tumorsuppresszor p16 funkciójának elvesztése az esetek 49%-ában mutatható ki [22, 23].

Emlőrákban a CDK-gátlás régóta a kutatások tárgyát képezi, azonban a kezdeti nem szelektív CDK-inhibitorok szerény hatékonyságot mutattak, és a betegek által nehezen tolerálható mellékhatásokkal bírtak. A későbbiekben kifejlesztésre kerültek az ún. szelektív típusú CDK4/6-inhibitorok, melyek hatékonyabbnak bizonyultak, mivel már dózisfüggő módon gátolták a sejtciklust G1 szinten, és ráadásul jól tolerálható mellékhatásprofilal rendelkeztek [24]. Ezek első képviselője a palbociclib, mely egy kis molekulású CDK4/6-inhibitor, és a sejtciklus G1-ből S fázisba történő előrehaladásának gátlásán keresztül fejti ki hatását (1. ábra). Preklinikai vizsgálatok alapján a palbociclib elsősorban az ER+ daganatsejtek növekedését gátolja, ráadásul az anti-ösztrogénekkel szinergista hatást fejt ki, és alkalmazásával megfordítható a hormonrezisztencia. Jelenleg két másik szelektív CDK4/6-gátló, az abemaciclib (LY2835219) és a ribociclib (LEE011) hatásosságát is vizsgálják, ezek közül előrehaladottabb fázisban a ribociclib van [24–26]. A palbociclib és endokrin terápia kombinációival végzett klinikai vizsgálatokat és ezek eredményeit az 1. táblázat foglalja össze.

PALBOCICLIB ÉS LETROZOL KOMBINÁCIÓJA HORMONSZENZITÍV EMLŐRÁKBAN

PALOMA-1 klinikai vizsgálat

A PALOMA-1 fázis II-es multicentrikus vizsgálatban a palbociclib és letrozol kombinációs kezelés progressziómentes túlélésre (PFS) gyakorolt hatását vizsgálták 165, előrehaladott (lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus), HR+/HER2– emlőrákban szenvedő posztmenopauzális nőbetegnél, akik előrehaladott betegségükre korábban nem kaptak szisztémás kezelést. A palbociclib napi 125 mg-os dózisban került alkalmazásra 3 hétig naponta, melyet 1 hét terápiás szünet követett, a letrozolt folyamatosan adagolták 2,5 mg-os dózisban. A vizsgálatnak két része volt, a betegek bevonása szekvenciálisan történt. A vizsgálat első részében a beválasztási biomarkert az ER-pozitivitás jelentette. A második részében, bár ugyanolyan betegpopulációt vontak be, beválasztási kritériumként további biomarker-pozitivitás is előírás volt: a daganatban a ciklin D1 amplifikációjának (CCND1), vagy p16 fehérje vesztésnek (CDKN2A) kellett jelen lennie a HR-pozitivitás mellett [27].

Mind a két vizsgálati rész, illetve a kombinált eredmények analízisei a palbociclib és letrozol endokrin terápia együttes adásának szignifikáns előnyét igazolták. Az endokrin terápia kiegészítése palbociclibbel 20,2 hónapos medián PFS-t eredményezett, a letrozol-monoterápia esetében észlelt 10,2 hónappal szemben (HR 0,488, 95% CI 0,319–0,748, $p=0,0004$). Az objektív válaszarány 39%-ról 54%-ra növekedett, és klinikai előnyt, azaz komplett remissziót, parciális remissziót, ill. 6 hónapnál hosszabb ideig tartó stabil állapotot a bete-

1. TÁBLÁZAT. Palbociclib és endokrin terápia kombinációjával végzett releváns vizsgálatok a HR+/HER2- előrehaladott emlőrák kezelésében

Klinikai vizsgálat	Vizsgálat fázisa	Betegek száma	Betegpopuláció	Menopauzáis státusz
PALOMA-1/TRIO-18 (27)	Fázis II, nyílt	165	Előrehaladott betegségben még nem kezelt (hormonszenzitív)	Posztmenopauza
PALOMA-2 (31)	Fázis III, dupla vak, placebo-kontrollos	666	Előrehaladott betegségben még nem kezelt (hormonszenzitív)	Posztmenopauza
PALOMA-3 (32, 33)	Fázis III, dupla vak, placebokontrollos	521	Előrehaladott betegségben vagy adjuvánsan adott endokrin terápián progrediált (hormonrezisztens)	Peri/premenopauza Posztmenopauza

[†]Interim elemzés. [‡]Éretlen adatok az elsődleges végpont elemzésekor; további követés folyik a közlésig. ^{*}RECIST szerint mérhető betegséggel rendelkező betegcsoportban. **PFS:** progressziómentes túlélés, **OS:** teljes túlélés, **ORR:** objektív válaszadási arány, **CBR:** klinikai haszonráta (teljes és részleges válasz, valamint legalább 24 hétig fennálló stabil betegség együttese). Az elsődleges végpont a vizsgálatók által értékelt PFS volt

gek magasabb arányában észleltek (a CBR 58%-ról 81%-ra emelkedett). A vizsgálat további fontos eredménye volt, hogy a terápiás előny független volt a ciklin D1- és p16-státusztól, és megerősítettnek látták, hogy a terápia legfontosabb prediktív tényezője az ER-pozitivitás és HER2-negativitás jelenléte (28).

A teljes túlélésben (OS) nem mutatkozott szignifikáns különbség [37,5 hó, ill. 33,3 hó; HR 0,813; 95% CI 0,49–1,345, $p=0,4210$], feltehetően az alacsony számú események (recidíva vagy halálozás) miatt. Hosszabb távú értékelések mutathatják meg a valós teljes túlélési adatokat. Alcsoport-analízisek szerint is a kombinációs kezelés volt előnyösebb minden tekintetben, a daganat jellemzőitől, az előző szisztémás kezeléstől, az életkortól vagy a vizszerális áttétek jelenlététől vagy hiányától függetlenül (30, 31). A palbociclib és letrozol kombinációját a betegek jól tolerálták, a leggyakoribb 3-as és 4-es fokozatú mellékhatásokat a neutropénia (48%, ill. 6%), a leukopénia (19%, ill. 0%), az anémia (5,4%, ill. 1,8%) és a fáradékonyság (4%, ill. 1%) képezték. Bár a 3-as és 4-es súlyosságú neutropénia a palbociclibterápiában részesülő betegek majdnem felénél jelentkezett, febrilis neutropénia nem fordult elő (29, 30). A PALOMA-1 vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei alapján a palbociclib és letrozol kombinációját 2015-ben az FDA (Food and Drug Administration) engedélyezte a HR+/HER2- hormonszenzitív előrehaladott emlőrák iniciális kezelésében.

PALOMA-2 vizsgálat

A PALOMA-2 fázis III-as, placebokontrollos klinikai vizsgálat hasonló felépítésű volt, mint a PALOMA-1, korábban előrehaladott betegség miatt még nem kezelt betegeket lehetett bevonni. A vizsgálatot egyrészt a palbociclib hatásosságának megerősítése céljából, másrészt a gyógyszer biztonságossá-

gára vonatkozó újabb adatok szerzése érdekében tervezték. Ez a vizsgálat már nagyobb betegszámon, 666 beteg bevonásával történt, és elsődleges végpontja szintén a PFS volt, míg az OS, az objektív válaszadási arány, a klinikai előny a vizsgálat másodlagos végpontjait képezték. A vizsgálat eredményei a palbociclib és letrozol kombináció előnyét támasztották alá ismételt a HR+/HER2- hormonszenzitív előrehaladott emlőrák kezelésében. A palbociclib és letrozol kombinációban részesülő betegek esetében a PFS 24,8 hónap volt, míg a letrozol-monoterápiás csoportban ez 14,5 hónapnak adódott (HR 0,58; 95% CI 0,46–0,72; $p<0,001$). Alcsoport-analízisek egybehangzóan igazolták a palbociclib és hormonterápia kombináció hatásosságát az önmagában adott letrozollal szemben. A vizsgálatban részt vevő betegek csaknem felénél (48,2%, ill. 49,5%) voltak jelen viszszerális metasztázisok, és ezekben az esetekben is hatásos volt a kombinációs kezelés. Az objektív válaszadási arány (55,3%, ill. 42,1%) és a klinikaielőny-ráta (84,9%, ill. 70,3%) is magasabb volt azokban az esetekben, ahol a hormonterápiát palbociclibbel egészítették ki. A kombinációs kezelést a betegek jól tolerálták, a leggyakoribb 3-as és 4-es fokozatú mellékhatásokat ebben a vizsgálatban is a neutropénia (66,4%, ill. 1,4%), a leukopénia (24,8%, ill. 0%), az anémia (5,4%, ill. 1,8%) és a fáradékonyság (1,8%, ill. 0,5%) képezték. A febrilis neutropénia aránya alacsony volt, a palbociclibbel kezelt betegek 1,8%-ában jelentkezett (31).

PALBOCICLIB ÉS FULVESZTRANT KOMBINÁCIÓJA HORMONREZISZTENS EMLŐRÁKBAN

PALOMA-3 vizsgálat

2016 februárjában a palbociclib újabb indikációt kapott az FDA-nál fulvesztranttal kombinációban a HR+/HER2- előre-

Kezelési csoportok	Elsődleges végpont	PFS (hónap)	OS (hónap)	CBR (%)*	ORR (%)*
Palbociclib 125 mg (3/1 séma) + letrozol 2,5 mg	PFS	20,2 vs. 10,2	37,5 vs. 33,3 [†]	87% vs. 72%	56% vs. 39%
vagy		HR: 0,488; 95% CI: 0,319–0,748 p=0,0004	HR: 0,813, 95% CI: 0,492–1,345 p=0,4210		
Letrozol 2,5 mg					
Palbociclib 125 mg (3/1 séma) + letrozol 2,5 mg	PFS	24,8 vs. 14,5	Nem közölt [†]	84,3% vs. 70,8%	55,3% vs. 44,4%
vagy		HR: 0,58; 95% CI: 0,46–0,72 p<0,001			
Placebo + letrozol 2,5 mg					
Palbociclib 125 mg (3/1 séma) + fulvesztrant 500 mg	PFS	9,5 vs. 4,6	Nem közölt [†]	78% vs. 58%	25% vs. 11%
vagy		HR: 0,46; 95% CI: 0,36–0,59 p<0,0001			
Placebo + fulvesztrant 500 mg Premenopauzában a terápia kiegészítése gozerelinnel					

haladott emlőrák kezelésére a PALOMA-3 klinikai vizsgálat eredményei alapján. A PALOMA-3 fázis III-as klinikai vizsgálatot olyan HR+/HER2– emlődaganatos betegekre tervezték, akiknek a tumora endokrin terápiára rezisztenssé vált. A vizsgálatban 521 nőbeteg került bevonásra, akik előrehaladott betegségükre már kaptak endokrin kezelést és daganatuk erre progrediált.

A kezelési csoportokat ebben a vizsgálatban a palbociclib és fulvesztrant kombinációja, vagy a fulvesztrant-monoterápia jelentette, ez utóbbi mellett placebo adására került sor. A palbociclib napi 125 mg dózisban 3 hétig került adagolásra, melyet egy hét szünet követett, a fulvesztrantot a jelenlegi elfogadott dózisban alkalmazták (500 mg intramuszkulárisan 14 naponta az első 3 injekció, majd 28 naponta). A PALOMA-1 és PALOMA-2 vizsgálatokkal szemben, ahol csak posztmenopauzás betegeket kezeltek, ebben a vizsgálatban pre-, illetve perimenopauzás betegek beválasztása is megengedett volt, akik a kezelés ideje alatt mindvégig LHRH-analógot kaptak gozerelin formájában. A PALOMA-3 vizsgálat eredményei a palbociclib és endokrin terápia kombinációjának hatásosságát erősítették meg ismételten. Ebben a vizsgálatban a palbociclib plusz fulvesztrant a PFS szignifikáns meghosszabbodását eredményezte a fulvesztrant-monoterápiával szemben (9,5 hó, ill. 4,6 hó, HR 0,46; 95% CI 0,36–0,59; p<0,0001). Az alcsoport-analízisek szerint is a palbociclibes kombináció bizonyult hatásosabbnak minden betegcsoportban, függetlenül az életkortól, a prognosztikus faktoroktól vagy demográfiai tényezőktől. A vizsgálat fontos eredményének számított, hogy a palbociclib hozzáadása a fulvesztrantterápiához ugyanolyan előnyösnek bizonyult premenopauzás betegeknél, mint a posztmenopauzás esetekben. Hasonlóképpen, a teljes

válaszadási arány (10,4%, ill. 6,3%, p=0,16) és klinikai előny (34,0%, ill. 19,0%, p<0,001) szempontjából is előnyösebb volt a kombináció. Teljes túlélési adatok közlésére még nem került sor [32].

A PALOMA-3 vizsgálat nagyon fontosnak számít abban a tekintetben is, hogy előírás volt a metasztázisokból vett biopszia, hiszen mint ismert, a biomarker-kifejeződés és a tumor biológiája különbözhet a primer daganatban és az áttétben. Továbbá, vizsgálták a PIK3CA-mutációt is mint biomarkert, mely egyik oka lehet a kialakuló hormonrezisztenciának. Az eredmények szerint a palbociclib és fulvesztrant kombinációja a hormonreceptorok (ER és PR) expressziójának mértékétől és a PIK3CA-mutációs státusztól függetlenül hatásos volt. A mellékhatások hasonlóak voltak a PALOMA-1 és -2 vizsgálatban észleltékhez, palbociclibterápiával a neutropénia képezte a leggyakoribb 3-as és 4-es grádusú mellékhatást (55%, ill. 10%). Febrilis neutropénia ritka volt, az esetek kevesebb mint 1%-ában fordult elő [33].

A PALBOCICLIB JELLEGZETES MELLÉKHATÁSAI

Három randomizált, nemzetközi klinikai vizsgálat (PALOMA-1, -2, -3) eredményei szerint a palbociclib és endokrin terápia (letrozol vagy fulvesztrant) kombinációja hatásos és jól tolerálható kezelés a HR+/HER2– előrehaladott emlőrák kezelésében. Mindhárom vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatásokat a neutropénia, a leukopénia, a fáradékonyság és a vérszegénység jelentették. A neutropénia magas előfordulása ellenére, mely az esetek 75–85%-ában alakult ki, lázas neutropéniát csak a betegek 1%-ában észleltek, és ez nem vezetett súlyos klinikai következményekhez. A palbociclib okozta neutropénia a gyógyszer specifikus hatásmechanizmusából fakadóan mind

klinikai lefolyásában, mind jellegzetességeiben különbözik a kemoterápia okozta neutropéniától, és ez a fehérvérsejtek csontvelői prekursor sejteire kifejtett citosztatikus hatásának tudható be. A kezelés bevezetését követően az első két ciklus során minden 14. napon vérképvizsgálat szükséges. Azoknál a betegeknél, akiknél 3-as vagy 4-es fokozatú neutropénia alakul ki, terápiafelfüggesztés, dóziscsökkentés vagy terápiahaltás válhat szükségessé. Ma már ismert tény, hogy a CDK4/6-inhibitor felfüggesztése után a neutropénia hamar rendeződik, mivel a gyógyszer leállítását követően a neutrofil sejtek osztódása ismét beindul. Továbbá kimutatták, hogy a dóziscsökkentések nem befolyásolták a terápia hatékonyságát. A palbociclibterápiára jellemző leggyakoribb nem hematológiai mellékhatásokat a hányinger, a fáradékonyság, hasmenés, sztomatitisz és aszténia képezik [27, 28, 33].

PALBOCICLIBKOMBINÁCIÓK A KLINIKUS SZEMSZÖGÉBŐL

A HR+/HER2- emlőrákok elsősorban hormonális manipulációkra érzékenyek, azonban a primer és a szekunder hormonrezisztencia kialakulása általában jelentős gátat vethet a hosszabb távú tumorkontrollnak, így a kutatások az utóbbi években új hatásmechanizmusú, effektívebb kombinált terápikra irányultak. Az elmúlt időszakban a HR-pozitív előrehaladott emlőrákok esetében az mTOR-gátló everolimusz és a CDK4/6-inhibitorok kifejlesztése jelentették az előrelépést a terápiában. Továbbá, az a felismerés, hogy a ciklin D1-CDK4/6-Rb útvonal kóros aktivációja gyakori a HR-pozitív emlődaganatokban, az endokrin terápia és a CDK4/6-inhibitorok kombinációinak széleskörű klinikai vizsgálataihoz vezetett. Három szelektív CDK4/6-inhibitor (abemaciclib, palbociclib és ribociclib) került kifejlesztésre a HR+/HER2- előrehaladott emlőrákok kezelésében, ezek közül a mindennapi gyakorlatban jelenleg a palbociclib kerülhet alkalmazásra.

Az elmúlt évtizedben a HR+/HER2- előrehaladott emlődaganatok kezelésében az aromatázgátlókat (anasztrozol vagy letrozol) a klinikusok előnyben részesítették a tamoxifennel szemben, mivel ezekkel hosszabb PFS-t lehetett biztosítani a betegek számára. Újabban a palbociclib és letrozol kombináció bevezetése a hormonszenzitív emlőrákok terápiájában megváltoztatta a HR+ daganatok terápiás algoritmusát. A palbociclib plusz letrozol alkalmazása a PALOMA-1 fázis II-es és PALOMA-2 fázis III-as klinikai vizsgálatok eredményein alapszik. Első lépésként, a PALOMA-1 fázis II-es vizsgálatból egyértelműen kiderült, hogy a letrozolhoz adott palbociclibterápiával 10 hónappal növelhető a lokálisan előrehaladott vagy áttétes stádiumú, hormonszenzitív emlőrákban szenvedő betegek progressziómentes túlélése, azaz átlagosan 10,2 hónapról 20,2 hónapra hosszabbítható a PFS. Mindezek alapján a kombináció 2015-ben FDA-engedélyt kapott a HR+/HER2- hormonérzékeny előrehaladott emlőrákok iniciális kezelésére. A 2016 őszén közölt, nagyobb betegszámon és hasonló elrendezésben végzett PALOMA-2 fázis III-as klinikai vizsgálat eredményei egyértelműen megerősítették

a palbociclib és letrozol kombinációjának terápiás előnyét. Ebben a vizsgálatban is átlagosan 10 hónappal volt növelhető a betegek progressziómentes túlélése, mely a letrozol és palbociclib együttes alkalmazásával 24,8 hónap volt, míg a letrozol-monoterápia esetében ez 14,5 hónapnak adódott. Az adatok tükrében nem kétséges, hogy a hormonszenzitív esetekben az eddigi standard aromatázgátló (AI) kezeléshez képest a palbociclib és endokrin terápia kombinációjával klinikailag releváns progressziómentes túlélési előny biztosítható az előrehaladott HR+/HER2- emlődaganatos betegek számára. A mindennapi gyakorlatban a betegszelekció tekintetében fontos szem előtt tartani a PALOMA-1 és -2 főbb beválasztási kritériumait. Ezekben a vizsgálatokban olyan betegeknél alkalmazták a kezelést, akiknél a daganat ER+/HER2- volt, fennálltak a hormonszenzitivitás kritériumai, akik előrehaladott betegségükre hormonterápiát még nem kaptak, illetve ha korai stádiumú emlőrák miatt adjuváns AI-terápiában részesültek, akkor a terápia befejezése és a progresszió közötti időszak 1 évnél hosszabb volt.

A palbociclib 2016 tavaszán egy új FDA-indikációval bővült a PALOMA-3 fázis III-as klinikai vizsgálat alapján, melyben a hormonrezisztens esetek képezték a célpopulációt. Aromatázgátló terápia során progrediáló emlődaganatos betegeknél a palbociclib és fulvesztrant kombinációja hatására a betegek progressziómentes túlélése a duplájára növekedett, nevezetesen átlagosan 4,6 hónapról 9,5 hónapra hosszabbodott. Fontos megjegyezni, hogy ez a kombináció mind premenopauzális, mind posztmenopauzális emlőrák esetében egyaránt hatásos volt, de premenopauzális betegek kezelését LHRH-analóg adásával kell kiegészíteni. A vizsgálat eredményei szerint a palbociclib plusz fulvesztrant mind metasztatikus, mind adjuváns indikációban alkalmazott AI-terápia során kialakuló progresszió esetén egyaránt hatásos kezelési opció. Nem-szteroid típusú aromatázgátló kezelés utáni progresszió esetében az everolimusz és exemesztán kombinációja is hatásos terápiás opció, a terápiaválasztást a kombinációk különböző és igen jellegzetes mellékhatásprofiljának figyelembevétele segítheti.

Az endokrin terápia (letrozol vagy fulvesztrant) kiegészítése palbociclibbel, mint új terápiás stratégia a HR+/HER2- előrehaladott emlőrákok kezelésében, 2016 végén európai törzskönyvet is kapott. A kombináció teljes túlélésre vonatkozó adatai biztatóak mind hormonszenzitív, mind hormonrezisztens esetekben, de ezek a túlélési paraméterek egyelőre nem érték el a statisztikai szignifikanciát. Ebben a vonatkozásban meg kell jegyezni, hogy a palbociclibnek a progressziómentes túlélésre gyakorolt klinikailag releváns hatása egyértelműen alátámasztja alkalmazását a mindennapi klinikai gyakorlatban, olyan szelektált betegeknél, akik daganata várhatóan reagálni fog erre a kezelésre. Továbbá, a terápiás eredmények azt sugallják, hogy ezzel az eljárással még inkább lehetőség nyílik arra, hogy az előrehaladott, HR+/HER2- emlőrák krónikus betegséggé legyen tehető, és lehessen késleltetni a kemoterápia bevezetésének szükségességét is. Mindhárom PALOMA vizsgálat megerősítette azt

a preklinikai megfigyelést is, hogy a CDK4/6-inhibitor terápia jelenlegi egyedüli prediktív biomarkere az ER-pozitivitás.

Összességében a palbociclib és endokrin terápia kombinációja hatásos és jól tolerálható kezelés, a leggyakoribb mellékhatásokat a neutropénia és leukopénia képezik, melyek legtöbbször nem járnak súlyosabb klinikai következményekkel. A klinikai vizsgálatok eredményei egyértelműen alátámasztják azt a tényt, hogy a súlyosabb fokozatú mellékhatások dózishalasztással vagy dóziscsökkenéssel jól kezelhetőek, melyek nem befolyásolják a terápia hatásosságát.

A palbociclib vizsgálata korai emlőrákban folyamatban van, mind neoadjuváns, mind adjuváns indikációban. Két

másik szelektív CDK4/6-inhibitor, az abemaciclib és ribociclib is széleskörű klinikai vizsgálatok alatt áll, a ribociclib és hormonterápia kombinációjával kapcsolatosan nemrégén biztató eredményeket közöltek. A CDK4/6-inhibitor terápiákkal kapcsolatosan a betegszelekció tekintetében még vannak nyitott kérdések, és nem elhanyagolható szempont a betegek hozzáférése sem ehhez a terápiához költsége miatt. Az ER-pozitivitáson túl további prediktív biomarkerek kimutatására folynak a vizsgálatok.

A cikk megírását és megjelentetését a Pfizer Kft. támogatta.

IRODALOM

- Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast* 31:244–259, 2017
- Cardoso F. Global status of advanced/metastatic breast cancer 2005–2015 decade report. www.breastcancerjournal.com, www.abc-lisbon.org
- Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 23:489–502, 2014
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747–752, 2000
- Perez EA. Treatment strategies for advanced hormone receptor-positive and human epidermal growth factor 2-negative breast cancer: the role of treatment order. *Drug Resist Updat* 24:13–22, 2016
- Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline summary. *J Oncol Pract* 12:583–587, 2016
- Boér K. Impact of palbociclib combinations on treatment of advanced estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor 2-negative breast cancer. *Onco Targets Ther* 9:6119–6125, 2016
- Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 62:233–247, 2011
- O'Sullivan CC. Overcoming endocrine resistance in hormone-receptor positive advanced breast cancer – the emerging role of CDK4/6 inhibitors. *Int J Cancer Clin Res* 2:029, 2015
- Pritchard KI, Chia SK, Simmons C, et al. Enhancing endocrine therapy combination strategies for the treatment of postmenopausal HR+/HER2– advanced breast cancer. *Oncologist* 22:12–24, 2017
- Beaver JA, Park BH. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Future Oncol* 8:651–657, 2012
- Toogood PL, Harvey PJ, Repine JT, et al. Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6. *J Med Chem* 48:2388–2406, 2005
- Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 18:17, 2016
- FDA approves Ibrance for postmenopausal women with advanced breast cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm432871.htm> Accessed February, 2017
- Steger GG, Gnant M, Bartsch R. Palbociclib for the treatment of postmenopausal breast cancer – an update. *Expert Opin* 17:255–263, 2016
- Beaver JA, Amiri-Kordestani L, Beaver JA. FDA approval: palbociclib for the treatment of postmenopausal patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 21:4760–4766, 2015
- EMA approval. Ibrance http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003853/smops/Positive/human_smop_001032.jsp&mid=WC0b01ac058001d127. Accessed February, 2017
- Bertoli C, Skotheim JM, de Bruin RA. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14:518–528, 2013
- Satyanarayana A, Kalds P. Mammalian cell-cycle regulation: several Cdk's, numerous cyclins and diverse compensatory mechanisms. *Oncogene* 28:2925–2939, 2009
- Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 1427–1438, 2004
- Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 11:R77, 2009
- Landis MW, Pawlyk BS, Li T, et al. Cyclin D1-dependent kinase activity in murine development and mammary tumorigenesis. *Cancer Cell* 9:13–22, 2006
- Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 18:C19–C24, 2011
- Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 14:130–146, 2015
- Lundgren K, Brown M, Pineda S, et al. Effects of cyclin D1 gene amplification and protein expression on time to recurrence in postmenopausal breast cancer patients treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *Breast Cancer Res* 14:R57, 2012
- Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first line treatment of ER+/HER2– advanced breast cancer (BC). *Cancer Res* 72(24 Suppl): S1–6, 2012
- 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* 16:25–35, 2015
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375:1925–1936, 2016
- Crown J, Richard SF, Ettl J, et al. Efficacy and safety of first-line palbociclib plus letrozole compared with letrozole alone in patients aged ≥ 65 years with estrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: A subgroup analysis by age of the PALOMA-1/TRIO-18 trial. *J Clin Oncol* 33(suppl):abstr 571, 2015
- Finn RS, Crown JP, Ettl J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 18:67, 2016
- 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 women with ER+/HER2– advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr 507, 2016
- Turner NC, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 373:1672–1673, 2015
- 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* 17:425–439, 2016