

РИБОЦИКЛИБ И ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ

Нов подход в лечението на HR+/HER2- пременопаузални пациентки с метастатичен карцином на млечната жлеза

Ракът на гърдата е едно от най-честите онкологични заболявания при жената както в света, така и в България. Особен интерес представляват пациентките с пре- и перименопаузален статус с хормонално позитивен (HR+), HER2 негативен метастатичен карцином на млечната жлеза (КМЖ), които чуват диагнозата. За тази деликатна група има значение не само осигуряването на значително дълга преживяемост без прогресия и обща преживяемост, но така също и запазване на качеството на живот. В последните години все по-голямо внимание се отделя на търсенето на нови молекули, с минимални странични ефекти при добър контрол на заболяването. Настоящите терапевтични стратегии при тази група пациентки са лечението да започне с т.нар. инхибитори на циклинзависимите кинази (CDK 4/6 инхибитори) и ендокринна терапия. Рибоциклиб е един от трите медикамента от този клас и е показан за лечение на жени с хормон-рецептор позитивен, HER2 негативен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата в комбинация с ароматазен инхибитор или фулвестрант.



д-р Диница
Стоянова

КОЦ Стара Загора

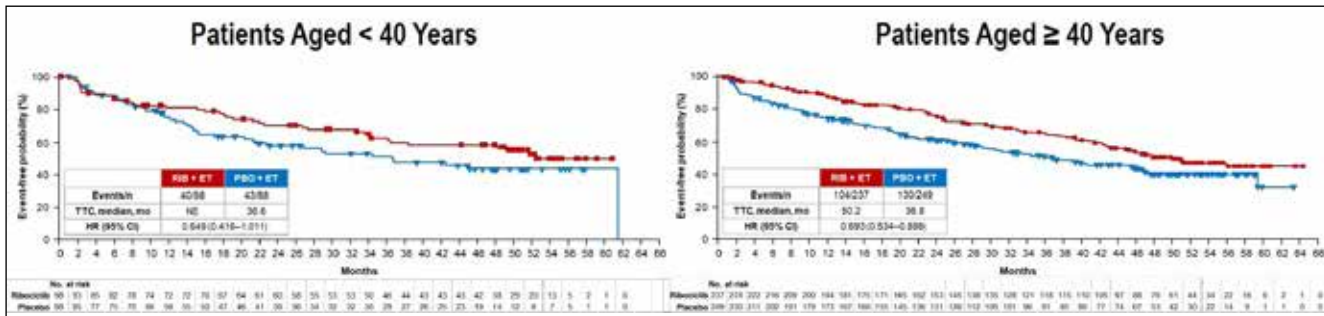
Клинични проучвания

MONALEESA-2 представлява рангомизирано, фаза III, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което оценява ефикасността и безопасността от комбинацията рибоциклиб + ароматазен инхибитор (летрозол) срещу плацебо + летрозол като първа линия лечение при постменопаузални жени с хормонално позитивен HER2 негативен авансирал рак на гърдата. Рангомизацията е 1:1, с първична крайна точка – свободната от прогресия преживяемост (PFS). Резултатите от изпитването показват, че при средно проследяване от 26.4 месеца е налице удължаване на медианата

на свободната от прогресия преживяемост (mPFS) в полза на комбинацията рибоциклиб + летрозол (mPFS 25.3 месеца) срещу плацебо + летрозол (mPFS 16 месеца). Комбинираната терапия дава отговор с редукция на туморния обем още на 8^{-ма} седмица от стартиране на лечението. Резултатите от MONALEESA-2 показват полза и по отношение на общата преживяемост за комбинацията рибоциклиб и летрозол като първа линия терапия.

MONALEESA-3 е рангомизирано, фаза III, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на рибоциклиб + фулвестрант при постменопаузални жени с хормонално позитивен HER2 негативен метастатичен КМЖ, които са провели до една ли-

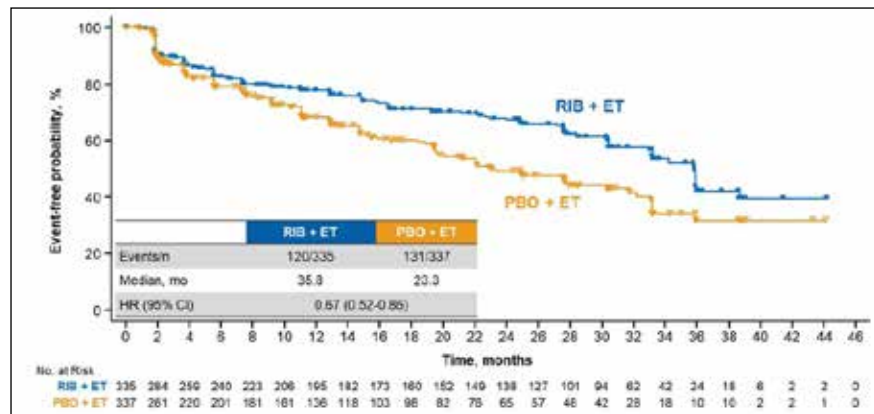
ния хормонална терапия за авансирало заболяване или не са лекувани до момента в авансирал стадий. Рангомизацията е 2:1, с първична крайна цел – свободна от прогресия преживяемост и вторични и крайни цели – обща преживяемост, безопасност и степен на клинична полза. При рангомизирани 484 постменопаузални жени в рамото с рибоциклиб + фулвестрант и 242 постменопаузални жени в контролното рамо с плацебо + фулвестрант, комбинацията на рибоциклиб + фулвестрант осигурява средно 20.6 месеца свободна от прогресия преживяемост спрямо 12.8 месеца в контролното рамо. При пациентките, получавали терапия с рибоциклиб + фулвестрант за първа линия, се постига най-дългата mPFS,



фигура 1:
Време до първа химиотерапия при пациентки под и над 40-годишна възраст в проучването MONALEESA-7

постигната в HR+/HER2- метастатичен рак на гърдата – 33.6 месеца. Отчетено е добро поддържане на качеството на живот, свързано със здравето, през целия период на лечение. Комбинацията на рибоциклиб + фулвестрант осигурява най-дългата средна обща преживяемост в авансирал рак на гърдата – 67.6 месеца, спрямо 51.8 месеца за контролното рамо, разлика осигуряваща още 16 месеца живот. Тези данни доказват категорично ползата от комбинацията рибоциклиб + фулвестрант по отношение на удължаването на общата преживяемост.

MONALEESA-7 е рандомизирано, двойно-сляпо, фаза III, плацебо-контролирано проучване при преме-нопаузални жени с хормонално позитивен HER2 негативен авансирал КМЖ, които не са получавали предишна терапия за авансирало заболяване или имат до една линия химиотерапия за авансирало заболяване. Включени са 672 пре- и перименопаузални жени, като рандомизацията е 1:1. В едното рамо пациентките са получавали рибоциклиб + тамоксифен или нестероиден ароматазен инхибитор (НСАИ) и гозерелин, а в контролираното рамо плацебо + тамоксифен/НСАИ и гозерелин. Първичната крайна цел е преживяемостта без прогресия. В проучването е доказана средна PFS от 27.5 месеца в рамото с рибоциклиб + НСАИ и гозе-



фигура 2:
Време до влошаване ≤10% в качеството на живот, свързано със здравето при пациенти, лекувани с рибоциклиб и ендокринна терапия спрямо моноендокринна терапия

релин и 13.8 месеца в контролното рамо. Комбинацията на Рибоциклиб + НСАИ и гозерелин показва най-дълга медиана на обща преживяемост – 58.7 месеца, при пре- и перименопаузални жени с метастатичен РМЖ. Друго характерно за това проучване е удължаването на времето до първа химиотерапия както при пациентките под 40 години, така и при тези над 40 години (Фиг. 1).

Доброто качество на живот, свързано със здравето е запазено значително по-дълго при пациентките, лекувани с рибоциклиб в комбинация с НСАИ (Фиг. 2).

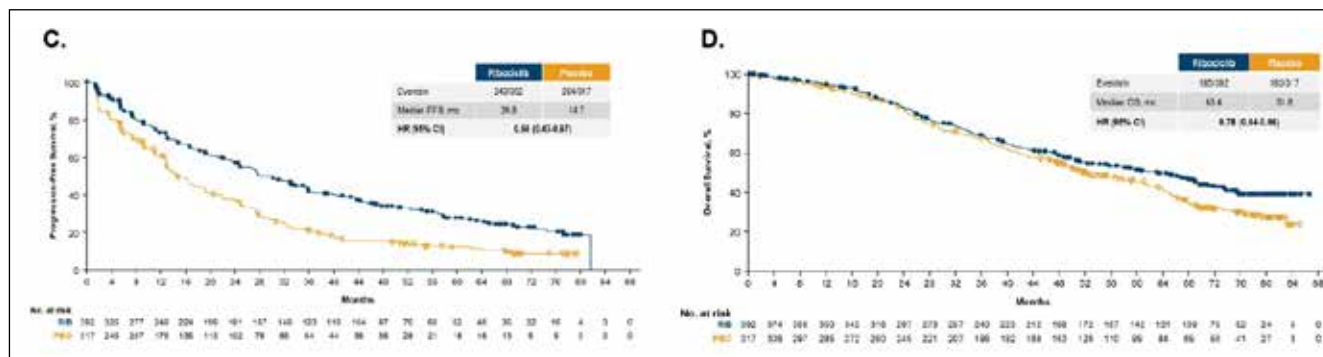
Обобщен анализ на трите MONALEESA проучвания показва, че близо 60% от включените пациентки (1124 пациентки), са били с висцерални метастази. При лекуваните с рибоциклиб в комбинация с ендокринна терапия като първа линия, mPFS е удължена с 15 месеца, а средната

обща преживяемост (OS) – с 12 месеца спрямо резултатите само с моноендокринна терапия (Фиг. 3).

Клиничен случай

Касае се за пациентка на 36 год. с ECOG 0, диагностицирана с карцином на млечна жлеза по повод неболезнена бучка, със слаба тенденция за нарастване. Пациентката посещава онкохирург, където биват проведени клиничко-диагностични изследвания. От проведена мамография се установява наличие на плътна асиметрична лезия в лява млечна жлеза (ЛМЖ) с тенденция за спикულიзиране на контурите без ясна нодуларна находка. Това налага допълнително осъществяване на ехография, от която се откриват в ЛМЖ данни за нодуларна находка в горен медиален квадрант. При пациентката е проведена оперативна интервен-

фигура 3:
mPFS и mOS в
обобщен анализ
върху пациентки
с висцерални
метастази,
лекувани като
първа линия
терапия в
прочуванията
MONALEESA-2,
MONALEESA-3 и
MONALEESA-7



ция – радикална мастектомия по Пейти с аксиларна лимфна дисекция. Постоперативно бива стадирана pT2pN1rM0. От имунохистохимията туморът на пациентката е определен като хормонално позитивен HER2 негативен. Пациентката бива обсъдена от мултидисциплинарен екип на онкокомисия и е взето решение за започване на адювантна химиотерапия (ХТ) + LHRH агонист (предвид пременопаузалния статус), последвана от лъчетерапия (ЛТ) и хормонотерапия до 5 години. Завършва курсовете ХТ, ЛТ и хормонотерапия и продължава диспансерно наблюдение до ноември 2021 г., когато след рестадиращ PET-CT при болната се отчита прогресия на заболяването – визуализират се увеличени и метаболитно активни медиастинални лимфни възли, единични нодуларни находки в трети и шести белодробни сегменти, както и нодуларни уплътнения по хода на перитонеума. Пациентката бива насочена към клиника по гърдна хирургия за биопсия от белодробните метастази с цел ново имунохистохимично (ИХХ) верифициране. От биопсията става видно, че пациентката запазва своя ИХХ статус, което дава възможност тя да бъде лекувана с ново поколение терапия от класа на CDK4/6 инхибиторите – рибоциклиз в комбинация с хормонотерапия. Пациентката бива

представена отново на онкологична комисия, която излиза с решение да започне първа линия ендокринна терапия – рибоциклиз 600 mg дневно (1-21 ден и 1 седмица почивка) + фулвестрант + гозерелин. След първите 21 дни от лечението при пациентката не се наблюдават нежелани лекарствени реакции и тя продължава приема на медикамента в пълната доза. При следващите приеми се отчита неутропения от порядъка на 1^{-а} степен, което не налага временно преустановяване на лечението или редуциране на дозата. Първото рестадиране на пациентката е проведено с PET/CT на четвърти месец след стартиране на лечението, от който има данни за пълен метаболитен отговор на проследяваните медиастинални лимфни възли, пълен метаболитен отговор по отношение на перитонеалните находки, и известно обратно развитие на нодуларните находки в бял дроб. Тези резултати потвърждават бързината на действието на комбинацията рибоциклиз и фулвестрант, характеризираща се с бърз отговор към терапията. Към момента пациентката продължава лечението с рибоциклиз. Намира се в добър ECOG статус, работи, живее пълноценен начин на живот и се радва на семейството си.

Заклучение

Ракът на гърдата е заболяване, което в по-голямата част от случаите е хормонално позитивно, HER2 негативно заболяване. До преди няколко години златен стандарт за лечение на тези пациентки беше химиотерапията, подкрепена в последствие от хормонална терапия. В последните години в практиката се наложиха разработени нови молекули, които блокират допълнителни сигнални пътища, с цел да забавят прогресията на тумора, но и да удължат преживяемостта при тези пациентки, същевременно подобрявайки и качеството на живот.

Избирането на рибоциклиз за стартирането на терапията осигурява именно този баланс между продължителност и качество на живот. Данните показват, че рибоциклиз в комбинация с ендокринен партньор осигурява средно 5 години обща преживяемост, като намалява значително риска от смърт при млади пациентки. ■

Книгопис:

- Hortobagyi GN et al. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl. 5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741.
- Hortobagyi et al. *Ann Oncol* 2018 (29): 1541–1547.
- Hortobagyi GN, et al. *N Engl J Med*. 2016; 375(18):1738-1748.
- Neven P, et al. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl. 3): S194-S223. 10.1016/annonc/annonc894.
- Slamon DJ et al. *N Engl J Med*. 2020;382:514-524.
- Slamon DJ et al. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 24 (August 20, 2018): 2465-2472.
- Fasching P, et al. *The Breast* 54 (2020) 148-154.
- Tripathy et al. Presented at SABCS 2020 (Abstract # PD2-04).
- Tripathy D. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904-15.
- Y-S Lu et al. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl.2):doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.107.2
- Harbeck N et al. *Ther Adv Med Oncol* 2020, Vol. 12: 1-8.
- Yardley DA, et al. *ESMO 2022, Poster 205P*.