

**Dorota Kwapisz**

Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Kongres ESMO 2016: Trzy najważniejsze badania w dziedzinie raka piersi

ESMO Congress 2016: Three of the most important studies in the field of breast cancer

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**Kwapisz D. ESMO Congress 2016: Three of the most important studies in the field of breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 158–160.

DOI: 10.5603/OCP.2016.0007.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Lek. Dorota Kwapisz

Centrum Onkologii — Instytut

im. M. Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa

e-mail: [dkwapisz@onet.eu](mailto:dkwapisz@onet.eu)**STRESZCZENIE**

Na dorocznym kongresie Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) przedstawiono najnowsze odkrycia badań prowadzonych w różnych typach nowotworów złośliwych, w tym raka piersi. Immunoterapia i terapie celowane rozwijają się najbardziej dynamicznie. Tegoroczne spotkanie obfitowało w wyniki badań dotyczących terapii celowanej (inhibitor CDK4/6) oraz leczenia hormonalnego u chorych na zaawansowanego/uogólnionego raka piersi, nowego podejścia do leczenia hormonalnego lub możliwości wykorzystania molekularnych/biologicznych cech w poszczególnych grupach chorych w celu zidentyfikowania tych, u których można uniknąć biopsji węzła chłonnego wartowniczego. W artykule omówiono wyniki trzech najważniejszych badań poświęconych chorym na raka piersi.

**Słowa kluczowe:** ESMO, kongres, rak piersi, inhibitor CDK4/6, leczenie hormonalne**ABSTRACT**

The 2016 European Society for Medical Oncology (ESMO) annual congress highlighted the latest discoveries in different types of cancer research, including breast cancer. Immunotherapy and targeted therapies are the most rapidly evolving. This year's meeting featured studies on targeted therapy (CDK4/6 inhibitor) plus endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer, a new approach in endocrine treatment, or possibility of using molecular/biological features in specific groups of patients to identify those for whom sentinel lymph node biopsy might be avoided. In this paper three selected studies dedicated to breast cancer patients, presented during the meeting, will be discussed.

**Key words:** ESMO, congress, breast cancer, CDK4/6 inhibitor, endocrine therapy

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450–1646

**Wprowadzenie**

Największe spotkanie onkologiczne w Europie — Kongres Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) odbył się w dniach 7–11 października 2016 roku w Kopenhadze. Stanowił on unikalną okazję do spotkania się i współpracy ekspertów z całego świata. Uczestnicy pochodzili z ponad 130 krajów [1]. Podczas Kongresu przedstawiano wiele wyników badań, wraz z tymi, które mają wpływ na zmianę postępowania

w praktyce klinicznej. Powszechnie wiadomo, że w tym roku nowe odkrycia w immunoterapii zdominowały wiele sesji. Liczne prezentacje naukowe były poświęcone immuno-onkologii różnych typów nowotworów [1]. Zawsze fascynującym tematem dla onkologów są zagadnienia związane z rakiem piersi i sesje jemu poświęcone cieszą się niesłabnącym zainteresowaniem. W niniejszym artykule omówiono wyniki trzech wybranych badań, które z dużym prawdopodobieństwem będą miały wpływ na praktykę kliniczną w leczeniu chorych na raka piersi.

## Badanie MONALEESA-2

Obecnie palbocyklid jest jedynym inhibitorem CDK4/6 zatwierdzonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) [2]. Ponadto trwają badania nad ribocyklidem i abemacyklidem [3].

Podczas tegorocznego spotkania ESMO zaprezentowano wstępne wyniki randomizowanego badania III fazy, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanego placebo z wykorzystaniem LEE011 (ribocyklid) w połączeniu z letrozolem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi wykazującego dodatnią ekspresję receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2, u których uprzednio nie zastosowano żadnego leczenia z powodu zaawansowania choroby [1, 3–5].

Ribocyklid jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnym od cyklin, który przyczynia się do spowolnienia postępu choroby nowotworowej przez hamowanie dwóch białek, zwanych kinazami D-cyklino-zależnymi 4 i 6 (CDK4/6). Poprzez wpływ na CDK4/6 dochodzi do blokowania fosforylacji białka retinoblastoma, co w warunkach *in vitro* doprowadza do zahamowania cyklu komórkowego w fazie G1 [6, 7].

W badaniu MONALEESA-2 (*Mammary ONcology Assessment of LEE011's Efficacy and SAfety*) 668 chorych poddano randomizacji i przydzielono do grupy otrzymującej ribocyklid lub placebo [1, 4, 5]. Chorzy przyjmowali ribocyklid (600 mg dziennie przez 3 tygodnie, co 28 dni) z letrozolem w dawce 2,5 mg dziennie lub placebo z letrozolem.

Wyniki badania wskazują, że leczenie skojarzone znacząco wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu ze stosowaniem samego letrozolu [1, 4, 5]. Mediana PFS w grupie przyjmującej ribocyklid nie została osiągnięta (ale oczekuje się, że przekroczy 20–24 miesiące [8]), a w grupie placebo wyniosła 14,7 miesiąca [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,56; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,43–0,72;  $p = 3,29 \times 10^{-6}$  dla wyższości] [4]. Po 18 miesiącach odsetek PFS wyniósł 63,0% i 42,2% odpowiednio w grupie przyjmującej ribocyklid lub placebo [4]. Poprzez dodanie inhibitora CDK4/6 do letrozolu zanotowano o 44% niższe względne ryzyko progresji [1, 4].

Odsetek całkowitych odpowiedzi wyniósł 40,7% w grupie przyjmującej ribocyklid w populacji *intention-to-treat* [4]. Dalsze badania powinny skupić się na poszukiwaniu biomarkerów nowotworowych, aby zidentyfikować chorych, którzy są w grupie potencjalnych respondentów leczenia skojarzonego [1].

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie chorych leczonych ribocyklidem były neutropenia (74,3%), nudności, infekcje (głównie infekcje dróg

moczowych i górnych dróg oddechowych), zmęczenie i biegunka [4]. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3./4. były neutropenia (59,3% w grupie stosującej ribocyklid i 0,9% w grupie otrzymującej placebo) oraz leukopenia (odpowiednio 21% i 0,6%) [4]. Innymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. w grupie przyjmującej ribocyklid z letrozolem było nadciśnienie tętnicze, podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej i limfopenia [4]. Przerwanie stosowania lub zmniejszenie dawki ribocyklidu odnotowano odpowiednio u 76,9% i 53,9% chorych, co pozwoliło u większości z nich utrzymać dotychczasowe leczenie [4].

Podczas Kongresu wyniki tego badania były szeroko komentowane. Inhibitory CDK4/6 zmieniają podejście w leczeniu raka piersi. Badania z użyciem abemacyklidu, trzeciego inhibitora CDK4/6, są w toku. Trwają między innymi badania fazy II neoMONARCH, MONARCH 1, nextMONARCH 1 i ABC-POP [3].

## Badanie FALCON

Podczas Kongresu prezentowano także wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania III fazy, z podwójnie ślełą próbą, porównującego skuteczność i tolerancję leczenia fulwestrantem z anastrozolem jako terapii hormonalnej u kobiet po menopauzie z zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych, których uprzednio nie poddawano terapii hormonalnej (FALCON) [1, 3, 9]. Chorzy przed randomizacją mogli otrzymać tylko jedną linię chemioterapii z powodu raka piersi [3].

U chorych leczonych fulwestrantem odnotowano znaczącą — o 21% — poprawę w zakresie PFS w porównaniu z leczonymi anastrozolem: odpowiednio 16,6 miesiąca i 13,8 miesiąca ( $p = 0,048$ ) [1, 9]. Jednak u chorych, u których nie stwierdzono przerzutów do wątroby i płuc, PFS wyniósł aż 22,3 miesiąca [1, 9]. Dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie obserwowano także w grupie przyjmującej fulwestrant [1, 9]. Badacze doszli do wniosku, że te wyniki potwierdzają większą skuteczność fulwestrantu niż anastrozolu [1, 9].

Jakość życia związanego ze zdrowiem była podobna zarówno w grupie chorych przyjmujących fulwestrant, jak i otrzymujących anastrozol, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle stawów (odpowiednio 16,7% vs. 10,3%) i uderzenia gorąca (odpowiednio 11,4% vs. 10,3%) [1, 9].

Ze względu na dobrą skuteczność i niewielką toksyczność tego rodzaju postępowanie może być szczególnie przydatne w leczeniu starszych chorych z ograniczoną chorobą przerzutową, bez zajęcia narządów trzewnych.

Podsumowując doniesienia badań MONALEESA-2 i FALCON, wydaje się, że jeszcze bardziej satysfakcjonujące powinny być wyniki dotyczące połączenia ribocyklibu z fulwestrantem (MONALEESA-3) [3]. Wspomniane badanie III fazy jest w toku [3]. Oczekiwane są także wyniki badania MONALEESA-7 oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kobiet przed menopauzą, u których stwierdzono zaawansowanego raka piersi wykazującego dodatnie receptory hormonalne, bez nadekspresji HER2 [3].

## Rola Ki-67

W trzecim badaniu, o którym warto wspomnieć, autorzy analizowali zależność pomiędzy Ki-67 a wielkością guza, wiekiem i zajęciem pachowych węzłów chłonnych u chorych na wczesnego raka piersi [10]. Białko Ki-67 zostało pierwotnie zidentyfikowane przez Gerdes i wsp. na początku lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku i jest uważane za dobry marker proliferacji [11, 12].

Badacze przeanalizowali ponad 1700 chorych leczonych z powodu raka piersi (T1-2 N0-1). Okazało się, że niezależnie od statusu receptora hormonalnego lub HER2 większa wielkość guza wiązała się z wyższymi wartościami Ki-67 u chorych w wieku 50 lat lub starszych [10]. W tej grupie prawdopodobieństwo przerzutów do pachowych węzłów chłonnych było większe [1]. Prawdopodobieństwo zajęcia węzłów chłonnych zwiększało się również wraz z wielkością guza we wszystkich typach raka piersi, z wyjątkiem potrójnie ujemnego [1].

Pomimo jednośrodkowego i retrospektywnego charakteru badania jego wyniki mogą mieć w przyszłości wpływ na praktykę kliniczną. Oczywiście, po pierwsze wyniki muszą zostać potwierdzone w badaniach klinicznych oceniających możliwość wyeliminowania operacji pachowych węzłów chłonnych i biopsji węzła wartowniczego. Na podstawie tego badania chorzy na raka piersi, np. w wieku powyżej 50 lat z małymi guzami i niskim Ki-67, wydają się najlepszymi kandydatami, by szukać odpowiedzi na pytanie, czy można u nich nie przeprowadzać niektórych procedur, posługując się stratyfikacją opierającą się na wyżej wspomnianych cechach [1, 10]. Interesujące jest to, że wyniki przyszłych badań mogą

wskazać grupę chorych, u których będzie można uniknąć biopsji węzła wartowniczego.

## Wnioski

Kongres umożliwił uczestnikom spotkanie się z najlepszymi ekspertami w dziedzinie onkologii i zdobycie aktualnej wiedzy w zakresie leczenia chorych na raka piersi. Jak można było przewidzieć, badania oceniające leczenie hormonalne z lub bez terapii celowanej (takiej jak zastosowanie inhibitorów CDK4/6) zdominowały wiele sesji, stanowiąc najważniejsze doniesienia. Nadal jest wiele do zrobienia u chorych z rakiem piersi i pewne jest, że wkrótce zostaną odkryte nowe przełomowe terapie.

## Piśmiennictwo

1. [www.esmo.org](http://www.esmo.org).
2. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
3. <https://clinicaltrials.gov>.
4. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. i wsp. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer 2016; DOI:10.1056/NEJMoa1609709.
5. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. i wsp. First-line ribociclib + letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; Copenhagen, Denmark; 2016; Abstract for LBA1\_PR.
6. Rader J., Russell M.R., Hart L.S. i wsp. Dual CDK4/CDK6 inhibition induces cell-cycle arrest and senescence in neuroblastoma. Clin. Cancer Res. 2013; 19: 6173–6182.
7. Kim S., Loo A., Chopra R. i wsp. LEE011: an orally bioavailable, selective small molecule inhibitor of CDK4/6–reactivating Rb in cancer. Mol. Cancer Ther. 2013; 12 (Supl. 11). Abstract PR02.
8. INTERVIEW: Gabriel Hortobagyi MD, Professor of Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, USA; <http://www.audiomedica.com/oncology/cyclin-dependent-kinase-inhibition-overcomes-endocrine-resistance-in-advanced-breast-cancer/>.
9. Ellis M.J., Bondarenko I., Trishkina E. i wsp. FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; Copenhagen, Denmark 2016. Abstract for LBA14\_PR.
10. Bregni G., Meneghini E., Galli G. i wsp. Breast cancer Ki67, tumor size and axillary nodes relationship: it's complicated. European Society for Medical Oncology (ESMO) Copenhagen, Denmark 2016; Abstract 163P.
11. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. J. Cell Physiol. 2000; 182: 311–322.
12. Gerdes J., Schwab U., Lemke H., Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int. J. Cancer 1983; 31: 13–20.

