

NIKOLÉNYI ALIZ DR., PHD

# A korai emlőrák kezelése CDK4/6-inhibitorokkal

A hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív korai emlőrák a leggyakoribb emlőrákaltípus, amelynek kezelése továbbra is kihívást jelent a klinikai gyakorlat számára. Bár a multidiszciplináris ellátásnak köszönhetően a túlélési eredmények jelentősen javultak az elmúlt évtizedekben, továbbra is jelentős és hosszú távú kiújulási kockázattal kell számolnunk a közepes és magas rizikójú betegek-nél. Ezekben az esetekben a terápia eszkalációja új célpontok felhasználásával és innovatív terápiák integrálásával nélkülözhetetlen. Ezt a kérdéskört fókuszba helyezve, a CDK4/6-gátlók adjuváns alkalmazásával kapcsolatban publikált klinikai vizsgálatokról ad áttekintést az összefoglaló.

## Bevezetés

Az emlőrák a leggyakoribb daganatos megbetegedés világszerte a nők körében, évente mintegy 2,3 millió új esetet diagnosztizálnak, és csaknem 700 ezer nő hal meg a betegséggel összefüggésben (1). Az esetek több mint 90%-ában a betegséget nem áttétes stádiumban diagnosztizálják, amelynek körülbelül kétharmada az emlőre lokalizált, egyharmada pedig nyirokcsomóáttétet adó, lokoregionálisan előrehaladott betegség (2). Az emlőrák kimutatható távoli áttétek nélkül potenciálisan gyógyítható a napjainkra jellemző multidiszciplináris szemléletnek köszönhetően. A fő cél a tumor lokoregionális eradikálása után a kiújulás megelőzése, amelyben elengedhetetlen szerepük van a szisztémás onkológiai kezeléseknek.

Az emlődaganatok 70-75%-a a hormonreceptor-pozitív (HR), humán epidermális növekedésifaktor-receptor 2 (HER2-) negatív altípusba tartozik (3), szisztémás kezelésének alappillére az adjuváns endokrin terápia (4). A

standard 5 év adjuváns endokrin terápia javítja a kimenetelt, azonban a távoli kiújulás kockázata az endokrin terápia befejezését követő 15 évben is egyenletes marad, amelynek legjelentősebb prediktora a kiindulási tumor méret és nyirokcsomóstátusz. A diagnózist követő 20 évben a II. stádiumú betegek 27-37%-ánál, a III. stádiumú betegek 46-57%-ánál jelentkezik kiújulás. A korai relapszusrizikó az első 2-3 évben a legmagasabb. A magas grade és Ki-67-érték, valamint a progeszteron-negativitás az első 5 évben mutat szoros összefüggést a távoli relapszus kockázatával (5). Fontos azt is szem előtt tartani, hogy a relapszusok több mint 50%-a ún. késői kiújulás, azaz a diagnózis után több mint 5 évvel jelentkeznek, ezért a késői kiújulási kockázat csökkentése is megfontolást igényel a gyakorlatban. A kockázatcsökkentés egyik opciója az adjuváns kemoterápia alkalmazása magas rizikójú esetekben, mely elsősorban az első 5 évben van hatással a kiújulási kockázatra, a késői kiújulásokra korlátozott az effektivitása

(6). A multigén-expressziós vizsgálatok nemcsak a HR+, HER2- emlőrák távoli kiújulását prognosztizálják, hanem a kemoterápia előnyét is prediktálhatják, ezért finomíthatják a személyre szabott kezelést (7). A késői relapszus kockázatának csökkentése céljából számos stratégiát elemeztek az endokrin terápia meghosszabbítására: 10 év tamoxifen, 10 év aromatózátgátló, 2-5 év tamoxifenterápiát követő 2-5 év aromatózátgátló-kezelés. Az újabb adatok alapján közepes rizikójú esetekben (N0-N1) az endokrin kezelés optimális időtartama 7-8 év, amely magában foglal 5 év aromatózátgátló-kezelést, és kizárólag nagyon magas rizikójú (N2-N3) esetekben fontolandó meg az endokrin terápia kiterjesztése 10 évre a marginális előny miatt (8). Mivel az 5-10 év endokrin terápia és kemoterápia ellenére is a betegek jelentős részénél alakul ki helyi vagy távoli relapszus, ezért elsősorban az endokrin rezisztencia áttörése céljából új útvonalakat célzó készítmények klinikai vizsgálatai kerültek fókuszba.

A ciklindependens kináz 4/6 (CDK4/6-) gátlók endokrin terápiával kombinálva forradalmasították a HR+, HER2-negatív előrehaladott emlődaganatok kezelését, és az áttető eredmények megalapozták a készítmények tesztelését adjuváns fázisban is. A ciklin D1 overexpressziója az emlődaganatok 67%-ában fordul elő, amely a ciklin D1-CDK4/6 komplex folyamatos aktivitásához vezet, így a sejtsztódást fokozza (9). Az útvonal kiváló célpont a daganatellenes kezelésben, mivel a CDK4/6 gátlása az Rb protein defoszforilációját idézi elő, amely az E2F transzkripció faktor és a sejtciklus blokkolásához vezet (10). Endokrin terápiával kombi-

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Onkoterápiás Klinika, Szeged

**1. táblázat. Klinikai vizsgálatok CDK4/6-gátlókkal adjuváns fázisban, hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív korai emlődaganat esetén**

	PENELOPE-B (21)	PALLAS (19)	monarchE (22, 23)	NATALEE (24, 28–30)
Randomizált beteg	1250	5796	5637	5101
Nem	Nő	Férfi és nő		
Betegpopuláció	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reziduális tumor neoadjuváns kezelést követően</li> <li>CSP-EG <math>\geq 3</math> vagy CPS-EG=2 és ypN+</li> <li>N0, N1, N2, N3</li> </ul>	St II, St III, N0, N1, N2, N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kohorsz -1: <math>\geq 4</math> N+ vagy 1-3 N+ és pT <math>\geq 5</math> cm és/ vagy grade 3</li> <li>Kohorsz 2: 1-3 N+ és ki67 <math>\geq 20\%</math></li> </ul>	St III (N0 és N1) St IIB és IIA N1 St IIA N0 G3 vagy N0 G2 + ki 67 $\geq 20\%$ , vagy magas genomikai kockázat
CDK4/6i-dózis	Plabociclib 12 mg/nap, 3 hét on/1 hét off		Abemaciclib 2x150 mg/nap folyamatosan	Ribociclib 400 mg/nap 3 hét on/1 hét off
CDK4/6i-időtartam	1 év	2 év		3 év
ET-partner	Standard ET			Lertrozol vagy anastrozol
Elsődleges végpont	iDFS	iDFS	iDFS	iDFS
Utolsó update	iDFS 3 évnél: 81,2% vs. 77,7% HR: 0,93; CI: 0,74–1,17 p=ns	iDFS 4 évnél: 84,2% vs. 84,5% HR: 0,96; CI: 0,81–1,14 p=ns	iDFS 5 évnél: 83,6% vs. 76% HR: 0,68; CI: 0,599–0,772 p<0,001	iDFS 3 évnél: 90,4% vs. 87,1% HR: 0,75; CI: 0,62–0,91 p=0,003
<i>Rövidítések:</i> CDK4/6i: ciklindependens kináz 4/6 gátló; CPS-EG: clinical-pathological stage estrogen/grade; ET: endokrin terápia; st: stádium; iDFS: invazív betegségmentes túlélés				

nálva az ösztrogén útvonal gátlás alá kerül, amely a ciklin D1 downregulációjához vezet, és csökkenti a CDK4 és CDK6 kinázokkal a komplex képződést (11). Egyre több bizonyíték van arra is, hogy a CDK4/6-gátlók a sejtciklus-blokkolás mellett immunmoduláns hatással is rendelkeznek: fokozzák a daganatsejtek antigénprezentálását, valamint a T-sejt-aktivációt, és gátolják a regulatoros T-sejteket (12). Hatásmechanizmusuk összetettsége megalapozza hatékonyságukat mind a korai, keringő tumorsejtekhez köthető, mind a késői, alvó daganatsejtek felébredéséhez köthető kiújulás megelőzésében (13). Európában három CDK4/6-gátló, a palbociclib (PALBO), a ribociclib (RIBO) és az abemaciclib (ABEMA) törzskönyvezett az áttétes emlődaganatok kezelésére. A három készítmény különbözik egymástól farmakokinetikai és farmakodinamikai szempontból egyaránt. Az abemaciclibet folyamatosan adagoljuk, naponta kétszer a rövidebb felezési idő miatt és a felszívódás javítása érdekében, míg a palbociclibet és a ribociclibet 3 hét/1 hét intermittáló séma szerint, elsősorban a hematológi-

ai mellékhatások csökkentése céljából (14–16). Gyors felszívódás és eloszlás után mindhárom CDK4/6-inhibitor főként a CYP3A4 által metabolizálódik, amelyet fontos szem előtt tartani elsősorban CYP3A4-inhibitor konkomitáns gyógyszerek esetében a toxicitás potenciális emelkedése miatt. Preklinikai adatok támasztják alá, hogy az ABEMA lipofil tulajdonságának köszönhetően hatékonyabban penetrál a vér-agy gáton, mint a RIBO és a PALBO (17). A CDK4 az emlődaganat egyik jelentős onkogén drivere, míg a CDK6 a haemopoeticus őssejtek differenciációjában játszik alapvető szerepet (18). A palbociclib hasonló mértékben gátolja a CDK4-et és a CDK6-ot, míg a ribociclib és az abemaciclib négyszer, illetve ötször erősebb CDK4-gátló hatással rendelkezik, mint CDK6-gátló hatással, így ezeknél a hematológiai toxicitás kevésbé kifejezett. Emellett az ABEMA egyéb kinázok széles skáláját is gátolja, mint például a CDK2-t.

A cikk a három CDK4/6-gátló hatékonyságát és biztonságosságát adjuváns fázisban értékelő klinikai vizsgálatokról ad áttekintést. A klinikai vizsgálatok

legfontosabb szempontjait az 1. táblázat összegzi.

### Klinikai vizsgálatok CDK4/6-gátlókkal adjuváns fázisban

A PALLAS klinikai vizsgálat egy III. fázisú, nyílt vizsgálat, amelybe II–III. stádiumú, HR+, HER2– emlődaganatos betegeket randomizáltak 1:1 arányban endokrin terápia (ET) vagy ET + 2 év, 3 hét/1 hét séma szerint adagolt, 125 mg/nap palbociclibterápiás karra (19). A vizsgálat elsődleges végpontja az invazív betegségmentes túlélés (iDFS) összehasonlítása volt a két kar között, másodlagos végpontok az invazív betegségmentes túlélés a nem emlőeredetű második daganat kivételével, a távoli relapszusmentes túlélés (DRFS), a lokoregionális relapszusmentes túlélés (LRRFS) és a teljes túlélés (OS). A transzlációs vizsgálatok elsődleges célja a genomikai alcsoportok prediktív és prognosztikus értékének meghatározása volt az iDFS és az OS vonatkozásában. A vizsgálatba 5760 beteget vontak be, 1013 beteg (17,6%) volt IIA, 4729 beteg (82,1%) IIB vagy III. stádiumú. A betegek egyharmada volt IIB, és körülbelül

a fele III. stádiumú. Magas rizikójú volt a betegek 58,7%-a ( $\geq 4$  nyirokcsomó-pozitív vagy 1-3 nyirokcsomó-pozitív ÉS T3/T4 vagy grade 3 betegség). A vizsgálat végső analízise alapján az elsődleges végpontként meghatározott iDFS tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két kar között, a 4 éves iDFS-arány 84,2% és 84,5% volt a palbociclib + ET vs. ET-karon (HR: 0,96; 95% CI: 0,81–1,14;  $p=0,65$ ). A másodlagos végpontok vonatkozásában sem igazolódott szignifikáns különbség. A klinikopatológiai alcsoportok elemzésével, beleértve a magas rizikójú betegcsoportot is, nem azonosítottak olyan betegcsoportot, amelynél az adjuváns palbociclibterápia előnyt hozott. A 2 éves kezelési periódus alatt a betegek 55,2%-ánál volt szükség első szintű dóziscsökkenésre (100 mg) és 33,4%-ánál kellett a dózist 75 mg-ra csökkenteni. A palbociclibterápiát a betegek 44,9%-ánál függesztették fel véglegesen, amelynek leggyakoribb oka a neutropenia volt. Az elemzések azonban nem igazoltak iDFS-előnyt a hosszabb ideig terápian maradó betegek esetében sem. A PAM50 intrinszik altípus-meghatározásos biomarker-elemzés szerint a leggyakoribb molekuláris altípus a LumA volt ( $>70\%$ ). A legkedvezőbb kimenetelt ebben az altípusban találták, de szignifikáns összefüggés iDFS vonatkozásában nem igazolódott a PAM50 altípus és a palbociclibterápia között (20).

A PENELOPE-B kettős vak, placebo-kontrollált, III. fázisú klinikai vizsgálatba olyan HR+, HER2– korai emlődaganatos betegeket vontak be, akiknél a neoadjuváns kemoterápia után nem alakult ki patológiai komplett regreszió, és a kiújulási kockázat magas volt (21). A magas relapszusrizikót CPS + EG score (clinical-pathological stage estrogen/grade) alapján határozták meg, amely a klinikai tumorstádium, valamint a preoperatív kezelést követő patológiai tumorstádium mellett figyelembe veszi – mint kockázati tényezőt – az ösztrogénreceptor-státuszt (pozitív/negatív) és a nukleáris grade-et. A vizsgálatba CPS-EG  $\geq 3$  vagy CPS-EG =2 ÉS ypN-pozitív betegeket vontak be.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták 13 ciklus 125 mg/nap dózisú palbociclib + ET vagy standard ET-karra. A vizsgálat elsődleges végpontja az invazív betegségmentes túlélés volt. Másodlagos végpontok az invazív betegségmentes túlélés a nem emlőeredetű második daganat kivételével, a távoli betegségmentes túlélés (DDFS), a lokoregionális relapszusmentes túlélés (LRFI), a teljes túlélés és a biztonságosság voltak. A vizsgálatba 1250 beteget randomizáltak, a betegek jelentős részénél a CPS-EG score 3 vagy magasabb volt (59,4%). Medián 42,8 hónap utánkövetési idő után 152 (24,1%) iDFS-eseményt rögzítettek a vizsgálati karon, és 156 (25,2%) eseményt a placebokaron. A legtöbb iDFS-esemény ( $n=227$ , 73,7%) távoli kiújulás volt. A másodlagos végpontok tekintetében szintén nem volt szignifikáns különbség a karok között. Az egyetlen alcsoport, amely az elemzések szerint a lokoregionális relapszusmentes intervallum tekintetében profitál a palbociclibkezelésből, a neoadjuváns kezelésre nem reagáló (stabil vagy progrediáló) betegek alcsoportja (HR: 0,2; 95% CI: 0,04–0,95;  $p=0,043$ ). A mellékhatások konzisztensek voltak a korábbi palbociclibet tesztelő klinikai vizsgálatok mellékhatásaival. A vizsgálati készítmény adását 219 beteg (17,5%) esetében állították le véglegesen, 38 esetben toxicitással összefüggésben, 64 beteg hagyta abba idő előtt az ET szedését. A palbociclibkaron 301 betegnél (47,6%) volt szükség legalább egy alkalommal dóziscsökkenésre, míg ez az arány a kontrollkaron 1,8% ( $n=11$ ) volt.

A monarchE klinikai vizsgálat egy nyílt, III. fázisú klinikai vizsgálat, amelyben magas rizikójú, HR+, HER2– korai emlődaganatos betegeket randomizáltak 1:1 arányban ET vagy ET + 2 év,  $2 \times 150$  mg/nap abemaciliberápia-karra (22). A magas rizikó definiálása a következő kritériumok alapján történt: 1. kohorsz:  $\geq 4$  nyirokcsomó-pozitív vagy 1-3 nyirokcsomó-pozitív ÉS T  $\geq 5$  cm vagy G3; 2. kohorsz: 1-3 nyirokcsomó-pozitív ÉS ki67  $\geq 20\%$ . A vizsgálat elsődleges végpontja az iDFS összehasonlítása volt a két kar között, másod-

lagos végpontok a DRFS, az OS, a biztonságosság, a farmakokinetika és a patient-reported outcomes (PROs) voltak. A vizsgálatba 5637 beteget vontak be. Medián 54 hónap utánkövetési idő után minden beteg befejezte már az ABEMA-kezelést, az invazív betegségmentes túlélés szignifikánsan javult: az 5 éves iDFS-arány 83,6% vs. 76% (HR: 0,680; 95% CI: 0,599–0,772;  $p<0,001$ ) volt az ABEMA + ET vs. ET-karon. Az iDFS Kaplan–Meier-görbéinek folyamatos és egyre nagyobb mértékű szétválása látható az utánkövetési idő növekedésével, 5 évnél 7,6% abszolút különbséget eredményezve, amely 6%, 4,8% és 2,8% volt 4, 3 és 2 évnél. Ezek az adatok – az endokrin terápiához hasonlóan – a terápia befejezése után a CDK4/6-gátló carry over effektusára engednek következtetni. A DRFS szintén szignifikánsan jobb volt az ABEMA + ET karon: az 5 éves DRFS-arány 86,0% vs. 79,2% volt (HR: 0,675; 95% CI: 0,588–0,774;  $p<0,001$ ). Az abszolút különbség DRFS vonatkozásában szintén növekszik: 6,7% 5 évnél, 5,3%, 4,1% és 2,5% 4, 3 illetve 2 évnél. Az interim analízis időpontjában 208 (7,4%) beteg halt meg a vizsgálati karon, és 234 beteg (8,3%) az ET-karon. Bár kevesebb beteg halt meg az ABEMA-karon, a teljes túléléskülönbség egyelőre nem érte el a statisztikai szignifikancia határát. A hosszabb utánkövetés várhatóan a túlélés tekintetében is nagyobb differenciát fog eredményezni, mivel az elemzés időpontjában az ET-karon 269 beteg élt még áttétes betegséggel, míg az ABEMA-karon csak 138 beteg. A kombinációs kezelés minden alcsoportban előnyösebb volt, mint az ET, függetlenül az ER, a PR és a ki67 értékétől. Az előny a ki67  $\geq 20\%$  betegek kohorszában még jelentősebb, mind iDFS, mind DRFS és OS vonatkozásában. Bár az ER+, PR– betegcsoport prognózisa rosszabb, az abemaciliberápia hatékonysága konzisztens ebben a betegpopulációban is (23). A mellékhatások többsége a kezelés korai fázisában jelentkezik, többnyire alacsony fokozatúak és jól kezelhetők. Összességében véve a grade  $\geq 3$  mellékhatások aránya magasabb volt az ABEMA-karon (49,7% versus 16,3%),

amelyek elsősorban laboratóriumi eltérések: neutropenia (19,6% vs. 0,8%), leukopenia (11,3% vs. 0,4%). A betegek 25,8%-ánál állították le az abemaciclibet véglegesen nem kiújulás miatt, 18,5%-ban adverse eseménnyel összefüggésben. Az abemaciclibel kezelt betegek 83,5%-ánál lépett fel hasmenés, amely csupán 7,8%-ban volt grade 3 vagy magasabb fokozatú. A hasmenés leggyakrabban a kezelés korai szakaszában jelentkezett, és előfordulási gyakorisága idővel csökkent. Dóziscsökkentés hasmenés miatt 479 beteg esetében (20,5%) történt, a terápia végleges felfüggesztése 147 (5,3%) esetben. Fontos kihangsúlyozni, hogy a végleges terápiafelfüggesztések 84%-ban grade 1/2 hasmenés miatt történtek (nem volt protokoll előírás), 74%-ban megelőző dóziscsökkentés nélkül. Vénás tromboembóliát (VTE) 71 betegnél (2,5%) közöltek az abemaciclibkaron, és 17 betegnél (0,6%) az endokrin karon. Magasabb volt a VTE aránya tamoxifen + ABEMA mellett, mint AI + ABEMA mellett (4,3% vs. 1,8%). A kockázati tényezőt a magas BMI képezte a hosszas immobilizáció, portkatéter viselése és a repülés mellett. Hospitalizációt igénylő tüdőembólia ritka volt (0,7%). A transzaminázérték abemaciclibterápia mellett a betegek 15,5%-ánál emelkedett, a legalább grade 3 emelkedés nem volt gyakori (3,5%), a legtöbb esetben átmeneti terápiai szünettel és dóziscsökkentéssel kezelhető volt. 65 év feletti betegeknél ~5%-kal magasabb volt a grade 3 és az azt meghaladó mellékhatások aránya, amely elsősorban a hasmenés (11,9% versus 7,1%) és a fáradtság (5,6% versus 2,4%) vonatkozásában tapasztalt különbségből adódott. A dóziscsökkentés nem befolyásolta negatívan az abemaciclibterápia hatékonyságát.

A NATALEE egy III. fázisú, nyílt klinikai vizsgálat, amelyben az adjuváns ribociclib + nem szteroid aromatózázgátló (NSAI) vs. adjuváns NSAI hatékonyságát és biztonságosságát értékelték (24). A vizsgálatba II. és III. stádiumú betegeket vontak be, azzal a megkötéssel, hogy IIA stádiumú, nyirokcsomó-negatív beteget abban az esetben választhattak be, ha a daganat grade 3 volt,

vagy grade 2 esetében akkor, ha a ki67  $\geq 20\%$ , vagy a genomikai score magas kiújulási kockázatot igazolt (oncotype DX recurrence score  $\geq 26$  vagy Prosigna/PAM50, MammaPrint vagy EndoPredict EPclin magas rizikóscore). A IIB és III stádiumú betegek nyirokcsomóstátusztól függetlenül beválogathatók voltak. Fontos hangsúlyozni, hogy a magas kockázatú, nyirokcsomó-negatív, IIA és a nyirokcsomó-negatív IIB vagy III. stádiumú emlődaganatos betegek száma a teljes emlődaganatos betegpopulációban igen jelentős, és a relapszusrizikójuk sem elhanyagolható, így ebben a betegkörben is megalapozott a kockázatsökkentés lehetőségének kutatása. A betegeket 1:1 arányban randomizálták NSAI vs. NSAI + 3 évig alkalmazott, 3 hét/1 hét séma szerint adagolt, 400 mg/nap ribociclibterápiás karokra. A férfi és a premenopauzális nőbetegek 28 naponta goserelint is kaptak. Az alacsonyabb ribociclibkezdődózis célja a dózisfüggő mellékhatások csökkentése, és ezáltal a tolerálhatóság és az adherencia javítása (25), amely azonban tumorterhelés hiányában a hatékonyságot várhatóan nem fogja negatívan befolyásolni. A koncepciót a MONALEESA-vizsgálatok poolozott analízise is alátámasztja, mivel a 600 mg kezdődózis után dóziscsökkentést igénylő betegeknél is egyértelmű a túlélési előny (26, 27). A ribociclibterápia időtartamát a keringő tumorsejtekre kifejtett hatás maximalizálása érdekében választották a korábbi klinikai vizsgálatokhoz viszonyítva hosszabbnak, feltételezve, hogy a hosszabb sejtciklusblokkolás mind a korai, mind a késői relapszusok kockázatát csökkenteni fogja. A vizsgálat elsődleges végpontja az iDFS volt, a másodlagos végpontok között szerepelt a rekurrenciamentes túlélés (RFS), a távoli betegségmentes túlélés (DDFS), az OS, a biztonságosság, a tolerálhatóság, az életminőség (QoL) és a farmakokinetika. A tervezett biomarker-vizsgálatok célja a ribociclib hatékonyságát prediktáló faktorok azonosítása és a HR+, HER2-negatív emlődaganatra jellemző, valamint a sejtciklussal összefüggő génelterések elemzése.

A vizsgálatba 5101 beteget randomizáltak, 1000 beteg volt IIA, 1045 beteg IIB, és 3040 beteg III. stádiumú. Medián 33,3 hónap utánkövetési idő után, a végső iDFS-analízis alapján, az invazív betegség, kiújulás vagy halál kockázata szignifikánsan (25,1%) alacsonyabb volt a ribociclibkaron. A 3 éves invazív betegségmentes túlélés 90,7% volt a ribociclibkaron, 87,6% az ET-karon, abszolút 3,1% előnyt eredményezve (HR: 0,749; 95% CI: 0,628–0,892;  $p=0,0006$ ). Az iDFS-előny a II. és III. stádiumú betegek csoportjában, valamint a nyirokcsomó-negatív és nyirokcsomó-pozitív betegek esetében egyaránt konzisztens volt. Az invazív betegség kockázata II. stádiumú betegeknél 30%-kal, III. stádiumú betegeknél 245%-kal csökkent a ribociclib terápia mellett (28). A RIB + NSAI javítja az iDFS-t (HR: 0,72; 95% CI: 0,41–1,27; 3 éves arány: RIB + NSAI vs. NSAI; 93,2% vs. 90,6%), a távoli betegségmentes túlélést (DDFS; HR: 0,70; 95% CI: 0,38–1,29; 3 éves arány: 94,3% vs. 91,5%), és a távoli rekurrenciamentes túlélést (DRFS; HR: 0,58; 95% CI: 0,29–1,17; 3 éves arány, 96,3% vs. 92,5%) magas rizikójú, de nyirokcsomó-negatív betegek esetén is (29). A teljes túlélési adatok még éretlenek.

A RIBO + NSAI karon 1997 beteg (79,1%) hagyta abba a ribociclibterápiát, közülük 1091 (43,2%) beteg már komplettálta a 3 éves RIBO-terápiát, míg 906 beteg (35,9%) esetében a tervezett 3 évnél hamarabb állították le, 498 betegnél (19,7%) adverse esemény miatt. A NSAI-karon 695 beteg (28,5%) hagyta abba a tervezett 5 évnél korábban az endokrin terápiát, 113 esetben (4,6%) adverse esemény miatt. A 400 mg-os RIBO-dózis mellett a dózisfüggő mellékhatások (neutropenia és QT-megnyúlás) incidenciája alacsonyabb volt, mint a 600 mg-os dózis mellett. Grade  $\geq 3$  neutropenia 1118 betegnél (44,3%) alakult ki, amely miatt 14,2%-ban történt dóziscsökkentés a ribociclibnél, és 1,1%-ban a terápia végleges felfüggesztése. Grade  $\geq 3$  QT-intervallum-megnyúlást 26 betegnél észleltek, nagyon ritka volt a dóziscsökkentés (0,1%) és a végleges terápiafelfüggesztés

aránya (0,4%) ezzel összefüggésben. Grade  $\geq 3$  májtoxicitás 217 (8,6%) betegnél lépett fel, és a RIBO-terápia végleges felfüggesztésének leggyakoribb oka volt (ALT-emelkedés miatt 7,1%, AST-emelkedés miatt 2,8%). A mellékhatások többsége a kezelés korai fázisában jelenik meg, így dóziscsökkentéssel jól menedzselhető, és a rendelkezésre álló adatok alapján a hatékonyságot nem befolyásolja kedvezőtlenül (30).

### Összefoglalás

Számos metaanalízis igazolja, hogy HR+, HER2- emlődaganat esetén 6 betegből 1 betegnél kiújul a daganat az endokrin kezelés első 5 évében, amelynek csúcsa 1 és 3 év között figyelhető meg (31). Ezek az adatok felhívják a figyelmet arra, hogy a magas kockázatú betegek esetében a terápia eszkalációja új célpontok felhasználásával és innovatív terápia integrálásával kulcsfontosságú a túlélési eredmények javítása érdekében. Az áttétes emlőrák kezelésében történelmi változást hozó CDK4/6-gátlók közül az abemaciclib és a ribociclib adjuvánsan alkalmazva az endokrin kezelés kezdeti szakaszában szignifikánsan javítja az elsődleges végpontként meghatározott iDFS-t, míg palbociclib esetében a vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak.

Az eredmények közötti eltérésekre számos szakértőcsoport igyekezett választ találni.

A monarchE-vizsgálatba magasabb kockázatú, kizárólag nyirokcsomó-pozitív betegeket választottak be, ahol a terápiaeszkálációtól nagyobb előny várható. Ugyanakkor sem a PALLAS klinikai vizsgálat magas rizikójú betegcsoportjában, sem a magasabb rizikójú betegcsoportot megcélzó PENELOPE-B-vizsgálatban nem értek el előnyt a palbociclib + ET kombinációval. Kérdés, hogy a PENELOPE-B-vizsgálatban választott rövid, 1 éves palbociclibterápia hogyan befolyásolja ezeket az eredményeket. Emellett a NATALEE-vizsgálatban az alacsonyabb kockázatú, II. stádiumú és a nyirokcsomó-negatív betegek körében is már 3 évnél iDFS- és DDFS-, DRFS-előny látható. A kontroll ET-karok 3 éves iDFS-arányának diffe-

renciája megerősíti, hogy a randomizált betegpopuláció eltérést mutat a relapszus kockázata szempontjából: a monarchE-vizsgálatban 84,4%, míg az alacsonyabb kockázatú betegek beálo-gatását is lehetővé tevő NATALEE-vizsgálatban ez az arány magasabb: 87,6%, a PALLAS-vizsgálatban pedig 89,3%. A vizsgálatokban a standard endokrin terápia partner sem egységes: a NATALEE-vizsgálatban minden beteg NSAI-terápiát kapott, a premenopauzális betegek LH-RH-analóggal kiegészítve, míg a PALLAS-, a PENELOPE-B- és a monarchE-vizsgálatokban tamoxifen-terápia is választható volt, az AI szuperioritása pedig bizonyított a magas rizikójú betegcsoportban.

A PALLAS-vizsgálatban kedvezőtlenebbül alakult a korai, végleges terápia-felfüggesztések aránya, mint a monarchE- és a NATALEE-vizsgálatokban: míg a PALLAS-vizsgálatban a betegek 44,9%-ánál történt a 2 éves palbociclibkezelés befejezésénél korábban végleges terápia-felfüggesztés, addig ez az arány az abemaciclib esetében 25,8%, a ribociclib esetében 35,9%, bár a NATALEE-vizsgálatban még az elemzés időpontjában a betegek 20,9%-ánál folyamatban volt a ribociclibkezelés. Alapvető lehet a betegadherencia javítása korai emlődaganatos betegek esetében, amelyben az orvos-beteg kommunikáció és a megfelelő beteg-tájékoztató szerepe jelentős, hiszen a mellékhatások nagy része a kezelés kezdeti szakaszában lép fel, és dóziscsökkentéssel kiválóan menedzselhető, így a mellékhatással összefüggő terápia-felfüggesztések száma igen kedvező, alacsony szinten tartható. Ezenkívül meg kell említeni a CDK4/6-gátlók különböző farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságait, a különböző adagolási sémát, időtartamot és a készítmények eltérő affinitását a CDK-enzimekhez, amelyek hatással lehetnek a készítmények effektivitására az okkult metastázisok eradikálása szempontjából.

A NATALEE-vizsgálat 3 éves és a monarchE-vizsgálat 5 éves eredményei alapján az ASCO javasolta a klinikai irányelvek frissítését a CDK4/6-gátlók

adjuváns alkalmazására vonatkozóan, amely szerint a szakértői panel II/III. stádiumú emlődaganatos betegek esetében ajánlja az abemaciclib- vagy a ribociclibterápiát a standard endokrin kezelés kiegészítéseként a klinikai vizsgálatok beválasztási kritériumainak megfelelő betegcsoportokban. A hosszabb utánkövetési adatok és a folyamatban lévő korai emlődaganatos betegekre fókuszáló klinikai vizsgálatok eredményei a jövőben segíthetik a (neo)adjuváns terápia döntések individualizálását.

### IRODALOM

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–49.
2. Program S. SEER cancer statistics review (CSR) 1975–2012. 2012.
3. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(5): dju055.
4. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early Breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2024; 35: 159–182.
5. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017; 377: 1836–46.
6. Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
7. Barbi M, Makower D, Sparano JA, et al. The clinical utility of gene expression assays in breast cancer patients with 0–3 involved lymph nodes. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13: 1–14.
8. Bekes I, Huober J. Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Breast Cancer Patients – Review and Perspectives. *Cancers* 2023; 15: 4190.
9. Musgrove E, Caldon C, Barraclough J, et al. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(8): 558–572.
10. Johnson J, Thijssen B, McDermott U, et al. Targeting the RB-E2F pathway in breast cancer. *Oncogene* 2016; 35(37): 4829–35.
11. Scott SC, Lee SS, Abraham J. Mechanisms of therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer. *Semin Oncol* 2017; 44(6): 385–94.
12. Lelliott EJ, Kong IY, Zethoven M, et al. CDK4/6 inhibition promotes antitumor immunity through the induction of T-cell memory. *Cancer Discov* 2021; 11: 2582–2601.
13. Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer* 2021; 124: 13–26.

A teljes irodalomjegyzék megtalálható a szerkesztőségben, valamint az [onkologia.olo.hu](http://onkologia.olo.hu) webloldalon.