

Postavenie inhibítorov cyklín-dependentných kináz 4/6 v 1. línii liečby metastatického karcinómu prsníka

MUDr. Katarína Krajcsovics, PhD.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

Metastatický karcinóm prsníka predstavuje napriek dosiahnutým pokrokom v terapii nevyliciteľné ochorenie. Najčastejším typom karcinómu prsníka je hormón-pozitívny (HR+), HER2-negatívny (HER2-) karcinóm. Podľa medzinárodných odporúčaní je základom systémovej liečby v prípade metastatickej choroby hormónová liečba. Významné zlepšenie terapeutických výsledkov priniesla inkorporácia troch inhibítorov cyklín-dependentných kináz 4/6. Palbociklib, ribociklib a abemaciclib predstavujú preparáty s dobrou toleranciou a priaznivým profilom toxicity, ktoré svoju účinnosť potvrdili vo viacerých významných klinických štúdiách.

Kľúčové slová: inhibítory CDK4/6, metastatický karcinóm prsníka, palbociklib, ribociklib, abemaciclib, hormón-pozitívny

Position of 4/6 cyclin-dependent kinase inhibitors in the 1st line of treatment of metastatic breast cancer

Despite many advances in treatment metastatic breast cancer remains incurable disease. Hormone receptor-positive (HR+) HER2- negative (HER2-) carcinoma is the most common type of breast cancer. According to the international guidelines hormonal therapy has been the main systemic treatment in the case of metastatic disease. Incorporation of three cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors has led to improvement of therapeutic results. Palbociclib, ribociclib and abemaciclib are agents with good tolerability and favourable toxic profile, their efficacy was demonstrated in several important clinical trials.

Key words: CDK4/6 inhibitors, metastatic breast cancer, palbociclib, ribociclib, abemaciclib, hormone receptor-positive

Onkológia (Bratisl.), 2019;14(4):262-267

Úvod

HR+, HER2- karcinóm prsníka tvorí 65 – 70 % všetkých prípadov metastatického karcinómu prsníka (mBC) s mediánom celkového prežívania (overall survival, OS) približne tri roky (1). S výnimkou rýchlo progredujúceho ochorenia a hroziacej viscerálnej krízy je v prípade HR+, HER2- karcinómu jednoznačne indikovaná hormónová liečba ako primárna terapeutická stratégia. Základný problém, ktorý modifikuje prognózu pacientok s HR+ karcinómom prsníka, je vznik primárnej alebo sekundárnej rezistencie na hormónovú liečbu. Inhibícia cyklín-dependentných kináz 4/6 (CDK4/6) predstavuje v súčasnosti najslubnejší prístup pri prekonávaní endokrinnej rezistencie a predstavuje nový smer v liečbe HR+, HER2- mBC.

Cyklíny, cyklín-dependentné kinázy a regulácia bunkového cyklu

Porucha regulácie bunkového cyklu, ktorá má za následok nekontrolovanú proliferáciu buniek, predstavuje základnú charakteristiku karcinogenézy (2). V rámci kontroly bunkového cyklu

je kritickým bodom predovšetkým prechod s G1 fázy do S fázy (DNA syntéza). Pri kontrole bunkového cyklu zohrávajú dôležitú úlohu rôzne typy proteínov a komplexy proteínov (napr. retinoblastóm(Rb)-E2F) vrátane cyklín-dependentných kináz a cyklínov (3). Rb proteín je produkt tumor supresorového génu, ktorý funguje ako hlavný G1 kontrolný uzol a inhibuje nádorovú progresiu (4). E2F je transkripčný faktor patriaci do E2F rodiny, ktorý rast nádoru stimuluje (5). Inhibičný vplyv Rb proteínu na E2F rodinu transkripčných faktorov je prerušený jeho fosforyláciou, komplexom tvoreným cyklínom D a CDK4/6 (6).

Stimulácia rastu HR+ karcinómu prsníka je závislá od cyklínu D1, ktorý je priamym transkripčným cieľom estrogénového receptora (ER). Cyklín D1 aktivuje CDK4/6 a uvedená interakcia vedie k hyperfosforylácii Rb proteínu, čo má za následok uvoľnenie transkripčného faktora E2F z komplexu Rb-E2F a posun bunkového cyklu z G1 do S fázy (7, 8) (obrázok 1). CDK4/6 sa teda priamo podieľajú na stimulácii bunkového cyklu prostredníctvom negatívneho regulačného vplyvu na Rb. Zvýšená aktivita dráhy cy-

klín D-CDK4/6-Rb-E2F je častým javom pri karcinóme prsníka, predovšetkým pri luminálnych podtypoch (9) (obrázok 2). Pri HR+ karcinómoch prsníka ER signalizácia zvyšuje hladiny cyklínu D a stimuluje tak viaceré signálne dráhy, čoho následkom je aj zvýšená aktivita CDK4/6 (10, 11). Okrem toho, cyklín D1 zvyšuje ER transkripčnú aktivitu, čo zvýrazňuje úlohu cyklínu D1 v stimulácii prechodu bunkového cyklu z G1 do S fázy, a tým aj potenciovanie proliferácie nádorových buniek. Tieto faktory predstavujú logické odôvodnenie použitia kombinácie endokrinnej liečby s inhibítormi CDK4/6. HR+ karcinómy prsníka vykazujú extenzívnu vzájomnú komunikáciu („cross-talk“) medzi ER a cyklínom D1 (kódovaným CCND1), pričom cyklín D1 predstavuje priamy transkripčný cieľ ER. CCND1 onkogén je nadmerne exprimovaný približne pri 50 % karcinómoch prsníka (12) a podieľa sa aj na vzniku endokrinnej rezistencie (13).

Mechanizmus účinku CDK4/6 inhibítorov

Inhibítory CDK sa skúmajú pri rôznych typoch nádorov a hodno-

tenie ich farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti je predmetom viacerých štúdií. Pan-CDK inhibítory prvej generácie nepreukázali významnejšiu účinnosť a navyše bolo ich podávanie asociované pomerne s výraznou toxicitou, čo viedlo k hľadaniu selektívnejšie pôsobiacich preparátov. Vývoj selektívne pôsobiacich inhibítorov CDK4/6 priniesol významný pokrok na poli CDK inhibície. Selektivita uvedených preparátov spočíva v priamej interakcii s ATP-väzbovým miestom CDK4 a CDK6. V prípade karcinómu prsníka sú k dispozícii výsledky pri troch inhibítoroch CDK4/6 – palbociklibu, ribociklibu a abemaciclibu. Ide o perorálne preparáty, ktoré inhibujú funkciu CDK4/6 prostredníctvom zásahu do fosforylácie Rb proteínu, ktorú blokujú. Uvedená inhibícia fosforylácie Rb proteínu vedie k zastaveniu bunkového cyklu medzi G1 fázou a S fázou. Vzhľadom na to, že zvýšená aktivita komplexu cyklín D1-CDK4/6 prispieva k rezistencii na endokrinnú liečbu, inhibícia tohto mechanizmu môže prispieť k zvýšeniu alebo reindukcii antiproliferačného účinku endokrinnnej liečby (14).

Možnosti využitia CDK4/6 inhibítorov v liečbe HR+, HER2- mBC

Účinnosť a bezpečnosť jednotlivých CDK4/6 inhibítorov v prvej, ale aj v neskorších líniiach liečby HR+, HER2- mBC bola predmetom viacerých klinických štúdií (tabuľka 1).

Palbociklib

Palbociklib je prvý inhibítor CDK4/6, ktorý bol predmetom viacerých randomizovaných štúdií. Jeho schválenie bolo založené na výsledkoch troch štúdií PALOMA, v ktorých bol hodnotený v kombinácii s hormónovou liečbou. Indikovaný je u pre- aj postmenopauzálnych pacientok v prvej aj neskorších líniiach liečby v kombinácii s inhibítorom aromatázy (IA) alebo fulvestrantom. V prípade premenopauzálnych pacientok je potrebná aj kombinácia s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

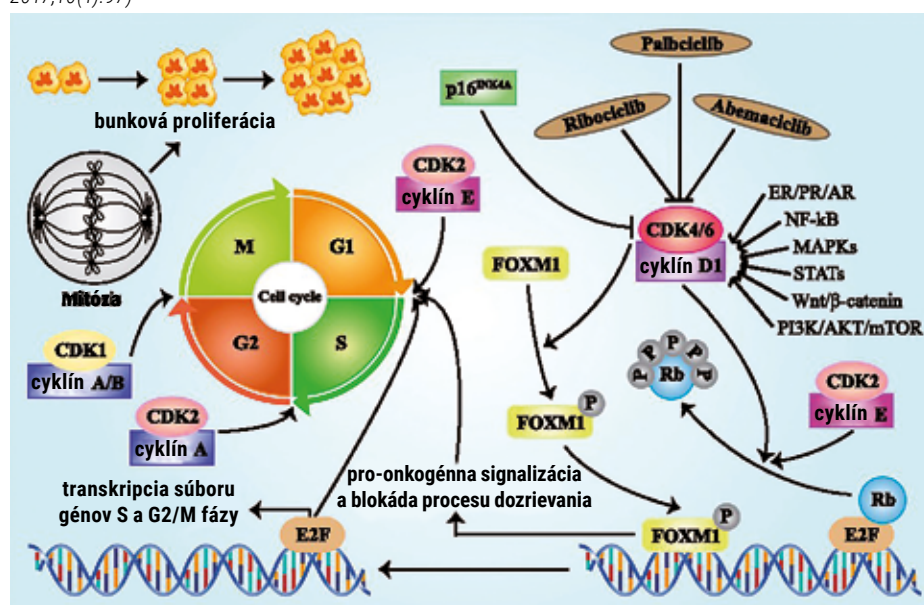
Štúdia fázy II PALOMA-1 porovnávala kombináciu palbociklib plus letrozol verus letrozol v monoterapii

Obrázok 1. Bunkový cyklus a inhibícia CDK4/6 (zdroj: Murphy CG, Dickler MN. *The Role of CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer. Oncologist* 2015;20:483–90)



Poznámka: Písmená G1, G2, M, ...používané na označenie jednotlivých fáz bunkového cyklu sú bežne používané aj v slovenčine – podľa mňa netreba preklad/vysvetlivky

Obrázok 2. Úloha a mechanizmus účinku CDK/6 inhibítorov pri karcinóme prsníka (zdroj: Xu H, Yu S, Liu Q, et al. *Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer. J Hematol Oncol.* 2017;10(1):97)



u nepredliečených pacientov. Potvrdila, že pridanie palbociklibu signifikantne zlepšilo prežívanie bez progresie ochorenia (progression free interval, PFS) – 10,2 vs 20,2 mesiaca a zvýšilo mieru objektívnych odpovedí na liečbu (objective response rate, ORR) z 33 % na 43 % u intent-to-treat (ITT) populácie (15). Najčastejšie pozorovanou nežiaducou udalosťou (adverse event, AE) bola neutropénia G3/4 (54 % v experimentálnom ramene vs 1 % v kontrolnom ramene).

Štúdia fázy III PALOMA-2 hodnotila 666 nepredliečených pacientov a potvrdila superioritu kombinácie palbociklib plus letrozol vs letrozol v monoterapii. Medián PFS bol pri kombinácii palbociklib plus letrozol plus placebo 14,5 mesiaca (16). Podskupinové analýzy PFS podľa strati-

tifikačných faktorov a východiskových kritérií potvrdili konštantný benefit kombinácie palbociklib + letrozol vo všetkých sledovaných podskupinách. Neutropénia G3/4 bola opäť najčastejšou AE (66,4 % v ramene s palbociklibom a 1,4 % v ramene s placebom), ale výskyt febrilnej neutropénie bol nízky (1,8 % v experimentálnom ramene a žiadny prípad v kontrolnom ramene). Pri predĺženom sledovaní bolo pozorované ďalšie zlepšenie PFS v prospech palbociklibu, ktoré bolo zachované aj v ďalších dvoch následných líniiach liečby a viedlo k oddialeniu podávania chemoterapie (17).

Štúdia fázy III PALOMA-3 porovnávala účinnosť kombinácie palbociklib plus fulvestrant verus fulvestrant plus placebo (18). Randomizovaných bolo 521 pacientok, ktorých ochorenie progresovalo počas alebo do 12 mesiacov od

Tabuľka. Prehľad štúdií fázy III s inhibítormi CDK4/6

Štúdia fázy III	PALOMA-2 (16,17)	PALOMA-3 (18,19)	MONALEESA-2 (23)	MONALEESA-3 (25)	MONALEESA-7 (26)	MONARCH-2 (30)	MONARCH-3 (32,33)
Dizajn	placebom kontrolovaná	placebom kontrolovaná	placebom kontrolovaná	placebom kontrolovaná	placebom kontrolovaná	placebom kontrolovaná	placebom kontrolovaná
Predchádzajúca liečba mBC	žiadna	akákoľvek HT, ≤ 1 CHT	žiadna	≤ 1 HT	≤ 1 CHT	≤ 1 HT	žiadna
Liečba	palbociklib + letrozol	palbociklib + fulvestrant	ribociklib + letrozol	ribociklib + fulvestrant	ribociklib + IA/tamoxifen	abemaciklib + fulvestrant	abemaciklib + AI
N	666	521	668	726	672	669	493
Medián PFS (mesiace)	27,6 vs 14,5	9,5 vs 4,6	25,3 vs 16,0	20,5 vs 12,8	23,8 vs 13,0	16,4 vs 9,3	28,18 vs 14,76
HR pre PFS	0,58	0,46	0,56	0,59	0,55	0,55	0,54

ukončenia adjuvantnej endokrinnnej terapie alebo počas alebo do 1 mesiaca od predchádzajúcej endokrinnnej liečby mBC. Povoľný bol aj jeden predchádzajúci chemoterapeutický režim. Premenopauzálne pacientky absolvovali ovariálnu supresiu goserelínom. Finálna analýza potvrdila medián PFS 9,5 mesiaca v ramene s palbociklibom a 4,6 mesiaca v ramene s placebom. Benefit pridania palbociklibu bol pozorovaný u všetkých hodnotených podskupín (19). AE G3/4 sa vyskytli u 73 % pacientov v ramene s palbociklibom a u 22 % pacientov v kontrolnom ramene, pričom najčastejšími bola neutropénia, anémia a leukopénia. Pozorované bolo aj zachovanie kvality života (quality of life, QoL) so skóre v prospech palbociklibu a zlepšenie miery kontroly bolesti (20). Benefit pridania palbociklibu bol pozorovaný aj v ďalších líniiach liečby, po progresii a bez ohľadu na typ preparátu zvolený pri progresii (21). Preto bola indikácia palbociklibu s fulvestrantom rozšírená aj na ďalšiu líniu liečby a jeho použitie je možné u post- aj premenopauzálnych pacientok (pri súbežnej ovariálnej supresii) (19). V rámci štúdie PALOMA-3 boli publikované už aj prvé údaje o mediáne OS, ktorý bol 34,9 mesiaca v ramene s palbociklibom a 28,0 v kontrolnom (p = 0,09). Hoci nebola dosiahnutá štatistická signifikantnosť, absolútny rozdiel 6,9 mesiaca kopíruje finálny PFS. U pacientov senzitivných na predchádzajúcu hormónovú liečbu bol absolútny rozdiel v OS 10 mesiacov (22).

Odporúčané dávkovanie palbociklibu je 125 mg jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby (schéma 3/1 – 28-dňový cyklus).

Ribociklib

Ribociklib predstavuje ďalší perorálny selektívny inhibítor CDK4/6, ktorý má indikáciu na liečbu HR+HER2- mBC v kombinácii s IA alebo fulvestrantom ako iniciálna liečba na endokrinnnej báze, alebo u žien, ktoré už dostávali predchádzajúcu endokrinnú liečbu. U pre- alebo perimenopauzálnych pacientok je potrebná kombinácia spolu s agonistom LHRH. Registrácia ribociklibu prebehla na základe výsledkov viacerých štúdií MONALEESA.

Štúdia fázy III MONALEESA-2 randomizovala 668 postmenopauzálnych pacientok s HR+, HER2- mBC na rameno ribociklib plus letrozol vs letrozol plus placebo (23). Výsledky potvrdili signifikantné predĺženie PFS, ktoré bolo primárnym cieľom štúdie. Aktualizovaná analýza preukázala zlepšenie PFS v ramene s ribociklibom o 9,3 mesiaca (25,3 vs 16,0 mesiaca) (24). Terapeutický benefit bol pozorovaný vo všetkých podskupinách pacientok vrátane starších pacientok (≥ 65 rokov), pacientok s viscerálnymi metastázami, len oseálnym postihnutím alebo u *de novo* pacientok s mBC. V ramene s ribociklibom bola dosiahnutá aj lepšia kontrola bolesti. Sekundárnym cieľom štúdie bolo OS a bezpečnosť liečby. Z hľadiska toxicity bola najčastejšou AE v ramene s ribociklibom neutropénia, ktorá je pri inhibítormi CDK4/6 očakávaná, s mediánom vzniku 16 dní po začatí liečby. Riziko vzniku febrilnej neutropénie bolo v ramene s ribociklibom nízke (1,5 %). Neutropénia bola najčastejšou príčinou redukcie alebo vynechania dávky. Najčastejšou príčinou prerušenia liečby bola elevácia aminotransferáz ALT (alanínaminotransferáza)

a AST (aspartátaminotransferáza) alebo vracanie. Ďalšou zachytenou AE bolo predĺženie QT intervalu (v priemere o 22,9 ms), s mediánom vzniku 15 dní od začatia liečby, ktoré však vyžadovalo úpravu dávky len u < 1 % pacientov (23). Vzhľadom na uvedené je u pacientov potrebný monitoring EKG.

Štúdia fázy III MONALEESA-3 hodnotila pridanie ribociklibu k fulvestrantu (25). Do štúdie boli zaradené postmenopauzálne pacientky s HR+, HER2- mBC, ktoré absolvovali najviac jednu predchádzajúcu líniu hormónovej liečby (n = 726). Uvedená štúdia zahŕňala pacientov nepredliečených, definovaných ako *de novo* metastatických, alebo s relapsom po viac ako 12 mesiacoch od ukončenia adjuvantnej hormónovej liečby. V ramene s ribociklibom bolo pozorované signifikantné predĺženie PFS v porovnaní so samotným fulvestrantom (20,5 mesiaca vs 12,8 mesiaca), bez podstatného rozdielu medzi pacientmi na prvo- a druholíniovej liečbe. Okrem signifikantného zlepšenia PFS v ramene s ribociklibom bolo nedávno oznámené aj dosiahnutie signifikantného predĺženia OS, prezentácia podrobných výsledkov je očakávaná v blízkej budúcnosti. Ide už o druhú štúdiu fázy III, ktorá potvrdila zlepšenie OS pri kombinácii hormónovej liečby s ribociklibom. U pacientov s merateľným ochorením bola v ramene s ribociklibom dosiahnutá aj vyššia miera ORR (40,9 % vs 28,7 %). Ide o prvú štúdiu, ktorá podporuje použitie inhibítora CDK4/6 s fulvestrantom v prvej línii. Najčastejšie pozorovanou AE v ramene s ribociklibom bola neutropénia – G3 u 46,6 % pacientov a G4 u 6,8 % pacientov.

Štúdia fázy III MONALEESA-7 hodnotila účinnosť ribociklibu u premenopauzálnych pacientok (26). Ide

o najväčšiu štúdiu fázy III v tejto intencii. Zaradených bolo 672 pacientok, ktoré boli randomizované na rameno s ribociklibom (600 mg denne 3 týždne, následne týždeň pauza) alebo placebom, v kombinácii s tamoxifénom (20 mg denne) alebo IA (letrozol 2,5 mg alebo anastrozol 1 mg denne), vždy v kombinácii s goserelinom (3,6 mg každé 4 týždne). Primárnym cieľom štúdie bolo PFS, ktoré bolo signifikantne zlepšené v ramene s ribociklibom (medián 23,8 mesiaca) v porovnaní s placebom (medián 13,0 mesiaca). Až 40 % pacientok malo *de novo* mBC a 57 % pacientok malo viscerálne metastázy. U pacientok s merateľnou chorobou bola v ramene s ribociklibom dosiahnutá vyššia miera ORR v porovnaní s placebom (51 % vs 36 %). Terapeutický benefit pridania ribociklibu bol pozorovaný vo všetkých sledovaných podskupinách pacientov, bez ohľadu na typ endokrinnnej liečby. Pozorované bolo aj zlepšenie kvality života. AE boli očakávané s najvyšším zastúpením neutropénie pozorovanej u 76 % pacientov v ramene s ribociklibom (vs 8 % v ramene s placebom). Neutropénia G3/4 bola zaznamenaná u 61 % pacientov liečených ribociklibom, ale u väčšiny pacientov bola asymptomatická. V prípade ribociklibu bola zachytená vyššia miera výskytu predĺženia QT intervalu (11 % vs 4 %), bez sprievodných klinických symptómov, pričom častejší výskyt bol pozorovaný v prípade kombinácie s tamoxifénom ako s IA (16 % vs 7 %). Veľmi dôležité informácie o účinnosti liečby priniesla nedávno publikovaná analýza OS (27). Kaplan-Meier odhad OS po 42 mesiacoch od začatia liečby v ramene ribociklib plus IA alebo tamoxifen bol 70 % v porovnaní so 46 % v ramene placebo plus IA alebo tamoxifen. Celkové prežítie bolo signifikantne dlhšie v ramene s ribociklibom a viedlo k zníženiu rizika smrti takmer o 29 % ($p = 0,00973$). Medián OS v ramene ribociklib + IA nebol dosiahnutý vs 40,7 mesiaca v ramene placebo + IA, HR = 0,70. Ide tak o prvú štúdiu, ktorá preukázala signifikantné zlepšenie celkového prežívania pri kombinácii cielenej liečby s inhibítormi CDK4/6 a hormonovej liečby v prvej línii liečby mBC. Vyššia pravdepodobnosť prítomnosti subtypu luminal B pri nižšej

expresii estrogénového receptora, ako aj agresívnejší priebeh ochorenia u premenopauzálnych žien by mohli vysvetľovať preukázanú efektívnosť ribociklibu v tejto skupine pacientok.

Realizovaná bola aj podskupinová analýza troch štúdií fázy III MONALEESA (ML-2, ML-3, ML-7), ktorá hodnotila kombináciu ribociklibu s endokrinnou liečbou v závislosti od prítomnosti viscerálnych metastáz a ktorá potvrdila zlepšenie mediánu PFS u všetkých pacientov, s vyšším počtom viscerálnych metastáz, ale aj bez ich prítomnosti (28).

Odporúčané dávkovanie ribociklibu je 600 mg perorálne jedenkrát denne po dobu 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby (28-dňový cyklus).

Abemaciklib

Abemaciklib je ďalší perorálny inhibitor CDK4/6 indikovaný na použitie s fulvestrantom alebo IA u žien s HR+, HER2- mBC ako počiatočná endokrinná liečba alebo po progresii na endokrinnnej liečbe. Účinnosť preukázal aj v monoterapii u pacientov predliečených hormonovou liečbou alebo chemoterapiou. Abemaciklib sa podobne ako ribociklib vyznačuje vyššou afinitou k CDK4 v porovnaní k CDK6. Jeho štruktúra je odlišná od palbociklibu aj ribociklibu a vyznačuje sa afinitou aj k ďalším kinázam. Na rozdiel od palbociklibu a ribociklibu, ktoré vyžadujú intermitentné podávanie pre regeneráciu hematologických parametrov, abemaciklib je podávaný kontinuálne. Od uvedených inhibítorov CDK4/6 sa odlišuje aj svojím toxickým profilom. Pri jeho podávaní bol zaznamenaný vyšší výskyt hnačky a únavy, kým miera výskytu neutropénie a trombocytopénie G2/3 je nižšia.

Jednoramenná štúdia fázy II MONARCH-1 hodnotila podávanie sóla abemaciklibu v dávke 200 mg 2-krát denne u 132 pacientov s HR+, HER2- mBC, ktorí mali progresiu ochorenia na alebo po endokrinnnej liečbe a absolvovali jednu až dve línie chemoterapie pre mBC, s mediánom troch línii predchádzajúcej systémovej liečby (29). V uvedenej predliečenej skupine pacientov bola dosiahnutá miera ORR 19,7 %, medián PFS 6,0 mesiaca a medián OS 17,7 mesiaca, pri-

čom 90,2 % pacientov malo viscerálne metastázy a len 7,6 % pacientov prerušilo liečbu pre AE. Uvedené výsledky preukázali účinnosť abemaciklibu v monoterapii.

V štúdiu fázy III MONARCH-2 bolo randomizovaných 669 pacientov s HR+, HER2- mBC, ktorí mali progresiu ochorenia na prvej línii endokrinnnej liečby pre mBC (nepredliečení chemoterapiou), alebo ktorí mali progresiu ochorenia v priebehu prvých 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej hormonovej liečby (30). Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na rameno abemaciklib plus fulvestrant vs placebo plus fulvestrant a stratifikovaní podľa charakteru metastatického rozsevu (viscerálne metastázy, len oseálne a iné) a typu rezistencie na predchádzajúcu endokrinnú liečbu (primárna vs sekundárna). Abemaciklib bol iniciálne podávaný v dávke 200 mg 2-krát denne, s následnou redukciou na 150 mg 2-krát denne po revízii údajov o bezpečnosti. Primárnym cieľom bolo PFS, ktorého medián bol 16,4 mesiaca v ramene s abemaciklibom a fulvestrantom vs 9,3 mesiaca pri kombinácii fulvestrantu s placebom. Nedávna analýza výsledkov potvrdila, že kombinácia fulvestrantu s abemaciklibom splnila aj sekundárny cieľ štúdie, ktorým bolo celkové prežítie. Prezentácia podrobných výsledkov týkajúcich sa OS je očakávaná v blízkej budúcnosti. V ramene s abemaciklibom bola zaznamenaná aj vyššia miera ORR (48,1 % vs 21,3 %) a benefit bol pozorovaný vo všetkých hodnotených podskupinách. Najčastejšími AE akéhokoľvek stupňa závažnosti boli pri abemaciklibe v porovnaní s kontrolou hnačka (86,4 % vs 24,7 %), neutropénia (46,0 % vs 4 %), nevoľnosť (45,1 % vs 22,9 %) a únava (39,9 % vs 26,9 %). Hnačka G3 sa vyskytla u 13,4 % pacientov, typicky počas prvého cyklu, s mediánom vzniku 6 dní od začatia liečby a u väčšiny pacientov (70,1 %) nevyžadovala modifikáciu liečby. Miera výskytu neutropénie bola nižšia v porovnaní s ostatnými inhibítormi CDK4/6, čo je pravdepodobne podmienené jeho už spomenutou vyššou afinitou k CDK4 (31).

Štúdia fázy III MONARCH-3 porovnávala abemaciklib alebo placebo plus nesteroidný IA (letrozol alebo anastrozol) u 493 postmenopauzálnych

pacientok s HR+HER2- mBC, ktoré neboli predliečené systémovou liečbou pre metastatickú chorobu (32,33). V ramene s abemaciklibom bolo u všetkých sledovaných podskupín pozorované signifikantné predĺženie PFS v porovnaní s placebom (28,18 vs 14,76 mesiaca). Miera ORR bola 61,0 % pri abemaciklibe a 45,5 % v prípade placeba. V prípade abemaciklibu bolo taktiež pozorované dlhšie trvanie liečebnej odpovede (27,39 vs 17,46 mesiaca). Profil AE bol zhodný s predchádzajúcimi výsledkami, pričom najčastejšími AE $G \geq 3$ bola neutropénia (23,9 % vs 1,2 %), hnačka (9,5 % vs 1,2 %) a leukopénia (8,6 % vs 0,6 %), ktoré boli vyššie v ramene abemaciklibom.

Dávkovanie abemaciklibu je 150 mg 2-krát denne kontinuálne v prípade kombinovanej liečby a 200 mg 2-krát denne kontinuálne v prípade monoterapie.

Prediktívne faktory na liečbu inhibítormi CDK4/6

Na rozhodnutie o liečbe inhibítormi CDK4/6 je kľúčová otázka, ktorí pacienti môžu mať z uvedenej liečby najväčší benefit. Identifikácia prediktívnych biomarkerov je mimoriadne dôležitá aj z finančného hľadiska a zároveň umožňuje vyselektovať pacientov, ktorí najviac profitujú z liečby od tých, ktorí z nej nemajú významnejší benefit, a tým ich ochrániť pred neželanou toxickou expozíciou. Treba zdôrazniť, že všetky podskupiny pacientov v prípade všetkých troch inhibítorov CDK4/6 z liečby profitovali. Intenzívne sú hľadané a skúmané potenciálne klinické, tkanivové aj sérové biomarkery. Z klinických faktorov bola hodnotená prítomnosť viscerálnych metastáz, prežívanie bez choroby, luminal-A a luminal-B ochorenie, ale dosiaľ nebolo preukázané, že by niektorý z uvedených biomarkerov jednoznačne definoval, ktorí pacienti majú z liečby inhibítormi CDK4/6 najväčší benefit (34). Preto zatiaľ jediným parametrom, ktorý zohráva úlohu pri rozhodovaní o pridani inhibítora CDK4/6 k endokrinnnej liečbe, zostáva hormónový status. Ďalšie skúmané biomarkery zahŕňajú amplifikáciu cyklínu D1, stratu p16, PIK3CA a TP53 mutačný status, expresiu Rb, hladinu Ki67, atď. V prípade palbociklibu sa

v rámci prospektívnej analýzy uvedených biomarkerov v štúdiu PALOMA-1 nepreukázala signifikantná asociácia s PFS (35). Iná štúdia naznačuje, že zvýšené hladiny RB a nízke Ki-67 alebo strata expresie p16 by mohli mať súvislosť s odpoveďou na liečbu (36), ale je potrebná validácia v ďalších klinických štúdiách.

Perspektívy a záver

Na základe výsledkov klinických štúdií fázy III všetky tri uvedené inhibítory CDK4/6 preukázali v kombinácii s endokrinnou liečbou pri HR+, HER2-mBC významné zlepšenie PFS v prvej aj neskorších líniiach liečby v porovnaní so samotnou hormónovou liečbou. Vďaka signifikantnému, takmer dvojnásobnému predĺženiu PFS a akceptovateľnej toxicite je pridanie inhibítorov CDK4/6 jednou z preferovaných terapeutických možností podľa ESO-ESMO odporúčaní u pre- a perimenopauzálnych žien (spolu s ovariálnou supresiou/abláciou), mužov (preferenčne spolu s LHRH agonistom) a postmenopauzálnych žien s HR+, HER2-mBC (1).

K dispozícii máme momentálne už aj údaje týkajúce sa zlepšenia OS. Prvé boli zo štúdie MONALEESA-7, kde u pre/perimenopauzálnych pacientok s HR+, HER2- mBC ribociklib v kombinácii s hormónovou liečbou preukázal 29 % relatívnu redukciu rizika úmrtia a štatisticky signifikantné zlepšenie OS. Aktuálne ďalšie dve štúdie potvrdili signifikantné zlepšenie OS v prospech kombinácie hormónovej liečby s inhibítormi CDK4/6 – MONALEESA-3 s ribociklibom a MONARCH-2 s abemaciklibom. V štúdiu PALOMA-3 s palbociklibom nebola dosiahnutá štatistická signifikantnosť v OS, ale absolútny rozdiel 6,9 mesiaca kopíruje finálny PFS. Vzhľadom na to, že pacienti s HR+ ochorením podstupujú viacero línii liečby, je potrebné dlhodobejšie sledovanie a očakávané sú ďalšie výsledky. Z hľadiska hodnotenia klinického benefitu je významné ESMO-MCBS skóre (European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale), ktoré okrem terapeutického efektu (PFS, OS) hodnotí aj kvalitu života pacientov, čo je jeden z najdôležitejších aspektov liečby. Uvedená škála hodnotí, aký klinický benefit možno

očakávať od novej liečby, a tak predstavuje nápomocný nástroj pri výbere konkrétneho preparátu, aj s ohľadom na často vysoké náklady súvisiace s liečbou. V prípade paliatívnej intencie je rozsah skóre od 5 (najlepšie) po 1 (najhoršie), pri kuratívnej liečbe je to od A (najlepšie) po C (najhoršie). Všetky tri inhibítory CDK4/6 dosiahli pri použití v 1. línii skóre 3 (štúdie PALOMA-2, MONALEESA-2 a MONARCH-2) z hľadiska účinnosti, keďže ešte nebolo pozorované zlepšenie OS a kvality života, ale predpokladaná je modifikácia podľa nedávnych, uvedených priaznivých výsledkov týkajúcich sa OS. Pri použití ESMO-MCBS 1.1. sa musia brať do úvahy v každej intencii pri každom preparáte účinnosť preparátu, pomer medzi toxicitou a kvalitou života (37). Problém je, že nie všetky štúdie hodnotia okrem účinnosti aj kvalitu života. Vývoj inhibítorov CDK4/6 zásadne modifikuje možnosti liečby HR+ mBC, ale naďalej zostáva ešte nezodpovedaných veľa otázok. Nepoznáme biomarkery, podľa ktorých by bolo možné presnejšie selektovať pacientov vhodných na liečbu, nie je známa optimálna sekvencia jednotlivých preparátov a modalít, či každý pacient vyžaduje od začiatku kombinovanú liečbu a ako postupovať v prípade progresie ochorenia. Významný faktor, ktorý limituje ich používanie v klinickej praxi, predstavujú náklady asociované s ich podávaním, čo obmedzuje ich dostupnosť vo viacerých krajinách. Veľmi prínosné budú ďalšie výsledky s inhibítormi CDK4/6 týkajúce sa OS, ktoré by mohli ďalej modifikovať ich indikačné kritériá. Zároveň prebiehajú aj klinické štúdie, ktoré hodnotia kombináciu CDK4/6 inhibítorov s ďalšími typmi systémovej liečby okrem endokrinnnej (mTOR inhibítory, anti-HER2 preparáty pri HER2+ BC, PI3K a MEK inhibítory, imunoterapia, atď.), a to nielen v paliatívnej, ale už aj (neo)adjuvantnej intencii. Záverom môžeme zatiaľ konštatovať, že inhibítory CDK4/6 palbociklib, ribociklib a abemaciklib potvrdili svoju účinnosť vo viacerých klinických štúdiách fázy III pri súčasne priaznivom profile toxicity a formujú tak nový štandard liečby u *de novo* aj u predliečených pacientok s HR+ mBC.

Literatúra

- Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-1657.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674.
- Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science*. 1996;274:1672-1677.
- Giacinti C, Giordano A. Rb and cell cycle progression. *Oncogene*. 2006;25(38):5220-5227.
- Chen HZ, Tsai SY, Leone G. Emerging roles of E2Fs in cancer: an exit from cell cycle control. *Nat Rev Canc*. 2009;9(11):785-797.
- Dukelow T, Kishan D, Khasraw M, Murphy CG. CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2015;26(8):797-806.
- O'Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(7):417-430.
- Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:129-138.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
- Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ, et al. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):17.
- 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*. 2012;14:R57.
- Eeckhoutte, J. A cell-type-specific transcriptional network required for estrogen regulation of cyclin D1 and cell cycle progression in breast cancer. *Gene Dev*. 2006;20(18):2513-2526.
- Stendahl M, Kronblad A, Rydén L, et al. Cyclin D1 overexpression is a negative predictive factor for tamoxifen response in postmenopausal breast cancer patients. *Br J Canc*. 2004;90(10):1942-1948.
- Prall OW, Sarcevic B, Musgrove EA, et al. Estrogen-induced activation of Cdk4 and Cdk2 during G1-S phase progression is accompanied by increased cyclin D1 expression and decreased cyclin-dependent kinase inhibitor association with cyclin E-Cdk2. *J Biol Chem*. 1997;272(16):10882-1094.
- 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.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925-1936.
- Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):719-729.
- Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in Hormone-ReceptorPositive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-219.
- 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.
- Harbeck N, Iyer S, Turner NC, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1047-1054.
- Turner NC, Cristofanilli M, Verma S, et al. Treatment post-progression in women with endocrine-resistant HR+/HER2-advanced breast cancer who received palbociclib plus fulvestrant in PALOMA-3. *SABCS*, P4-22-06 2016.
- Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-1936.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-1748.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541-1547.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-2472.
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Elsevier. 2018;19(7):904-915.
- Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa1903765. [Epub ahead of print]
- Yardley DA, Chan A, Nusch A, et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: Subgroup analysis of phase III MONALEESA trials [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res. 2019;79(4 Suppl):Abstract nr P6-18-07.
- Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR(+)/HER2(-) metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218-5224.
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH-2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER-2 advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-2884.
- Lallena MJ, Boehnke K, Torres R, et al. Abstract 3101: in vitro characterization of abemaciclib pharmacology in ER+ breast cancer cell lines. *Cancer Res*. 2015;75(3101-01)
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-3646.
- Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5.
- Hamilton, E. The elusive hunt for CDK inhibitor biomarkers. June 2018 (Paper presented at: ASCO Annual Meeting, IL, USA).
- Demichele A, Clark AS, Tan KS, et al. CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Canc Res*. 2014;21(5):995-1001.
- Clark A, Lal P, Tan K, et al. Abstract P2-16-20: biomarkers to predict response to the CDK 4/6 inhibitor, palbociclib (PD 0332991) in a single-agent phase II trial in advanced breast cancer: cancer Res. *Ann Assoc Canc Res*. 2013;73 (P2-16-20-P2-16-20).
- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical BenefitScale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2340-2366.

SK1909732708

MUDr. Katarína Krajcovicová, PhD.

Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
katarina.krajcovicova@ousa.sk