



Uloga inhibitora CDK4/6 u liječenju hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke negativnog na HER-2

Role of CDK4/6 inhibitors in metastatic hormone positive HER2 negative breast cancer treatment

Marija Ban¹✉, Ante Strikić¹, Branka Petrić Miše¹, Eduard Vrdoljak¹

¹Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split

Deskriptori

TUMORI DOJKE – farmakoterapija, metabolizam, patologija, smrtnost; HORMONSKI OVISNI TUMORI – farmakoterapija, metabolizam, patologija, smrtnost; PROTUTUMORSKI LIJEKOVI – farmakologija, neželjeni učinci, terapijska primjena; RECEPTOR ERBB-2 – metabolizam; CIKLIN OVISNA KINAZA 4 – antagonisti i inhibitori, metabolizam; CIKLIN OVISNA KINAZA 6 – antagonisti i inhibitori, metabolizam; AROMATOZNI INHIBITORI – terapijska primjena; FULVESTRANT – terapijska primjena; INHIBITORI PROTEINSKE KINAZE – neželjeni učinci, terapijska primjena; TUMORSKE METASTAZE; PREŽIVLJENJE BEZ PROGRESIJE BOLESTI

Descriptors

BREAST NEOPLASMS – drug therapy, metabolism, mortality, pathology; NEOPLASMS, HORMONE-DEPENDENT – drug therapy, metabolism, mortality, pathology; ANTINEOPLASTIC AGENTS – adverse effects, pharmacology, therapeutic use; RECEPTOR, ERBB-2 – metabolism; CYCLIN-DEPENDENT KINASE 4 – antagonists and inhibitors, metabolism; CYCLIN-DEPENDENT KINASE 6 – antagonists and inhibitors, metabolism; AROMATOZNI INHIBITORI – therapeutic use; FULVESTRANT – therapeutic use; PROTEIN KINASE INHIBITORS – adverse effects, therapeutic use; NEOPLASM METASTASIS; PROGRESSION-FREE SURVIVAL

SAŽETAK. Primjena inhibitora CDK4/6 u liječenju hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke negativnog na HER-2 dovela je do bitnog poboljšanja kontrole bolesti, i to ponajprije znatnim produljenjem preživljenja bez progresije bolesti, uz prihvatljiv profil toksičnosti. Osnovno djelovanje inhibitora CDK4/6 jest odgađanje razvoja rezistencije na endokrinu terapiju, odnosno reverziju već nastale rezistencije. Medijani preživljenja bez progresije bolesti kreću se oko 20 i više mjeseci u prvoj liniji liječenja i 10-ak mjeseci i više u drugoj liniji. U prvoj liniji liječenja kombinirani su s aromataznim inhibitorima, a u drugoj s fulvestrantom. Produljenjem vremena bez napredovanja bolesti odgađa se primjena kemoterapije, a bolesnicama se osigurava bolja kvaliteta života. Zbog svega navedenoga ovi lijekovi u kombinaciji s endokrinom terapijom nova su, visokovrijedna terapijska opcija u liječenju metastatskog raka dojke. Međutim, ostaju brojna otvorena pitanja za svakodnevnu kliničku praksu kao što su optimalan odabir bolesnica za prvolinijsko i drugolinijsko liječenje, sekvenciranje drugih lijekova nakon progresije bolesti na inhibitore CDK4/6 te dostupnost i cijena liječenja.

SUMMARY. Implementation of CDK4/6 inhibitors in metastatic hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer treatment significantly improves progression free survival. CDK4/6 inhibitors are characterized by favorable toxicity profile. CDK4/6 inhibitor administration delays and/or overcomes endocrine therapy resistance in metastatic breast cancer. CDK4/6 inhibitors were tested in both first line treatment in combination with aromatase inhibitors, and in second line treatment in combination with fulvestrant. Progression free survival longer than 20 months in the first and longer than 10 months in the second treatment line has been achieved. Progression free survival prolongation may delay chemotherapy administration and consequently enable longer period with maintained quality of life. CDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy represent a new valuable treatment option for metastatic hormone receptor positive HER2 negative breast cancer. However, many questions such as optimal patient selection as well as positioning of the CDK4/6 inhibitors and other endocrine therapy options during the course of metastatic disease treatment, remain unanswered. Furthermore, availability and cost of CDK4/6 inhibitors are also important issues.

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest u žena od koje, gledajući u svjetskim okvirima, oboli 1,67 milijuna žena na godinu.¹ U razvijenim zemljama rak dojke drugi je uzrok smrtnosti, odmah nakon raka pluća, pa je zbog toga važan medicinski i javnozdravstveni problem.¹ Na *de novo* metastatski rak dojke otpada 6 – 10% svih dijagnosticiranih bolesnica.^{2,3} Nažalost, usprkos važnim iskoracima u adjuvantnom liječenju raka dojke, u 20 – 30% bolesnica dolazi do povrata bolesti.⁴ Rak dojke heterogena je bolest koju danas u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ovisno o izraženosti prediktivnih i prognostičkih čimbenika kao što su hormonski receptori (HR) (estrogenski (ER) i progesteronski (PR)), receptori HER-2 te proliferacijski indeks (Ki-67), svrstavamo u 4 imunofenotipa koji imaju različitu prognozu i, još važnije, različite terapijske pristu-

pe.⁴ Tako je medijan preživljenja bolesnica s tumorima HR+/HER-2- 40-ak mjeseci, s HER-2+ više od 51 mjeseca (vjerojatno oko 60 mjeseci), a onih s trostruko negativnim tumorima oko 14 mjeseci.⁵ S obzirom na to da je hormonski ovisan rak dojke najčešći, s udjelom od oko 70% svih karcinoma dojke, i mali pomaci u učinkovitosti liječenja imat će važan javnozdravstveni učinak.^{4,5} Posljednjih godina na podlozi našega boljeg razumijevanja biologije tumora svjedočimo pojavi znatnog broja inovativnih, ciljanih lijekova u liječenju gotovo svih vrsta tumora, pa tako i raka dojke. Nakon

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. M. Ban, Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split;
e-mail: ajiramm@net.hr

Primljeno 7. travnja 2018., prihvaćeno 3. prosinca 2018.

pojave i razvoja endokrine terapije (ET) u dvadesetom stoljeću prvi bitan iskorak u liječenju tumora HR+/HER-2- jest implementacija inhibitora kinaza ovisnih o ciklinima – CDK4/6 (engl. *cyclin-dependent kinase 4/6*). Cilj je ovoga preglednog članka opisati ulogu i mjesto primjene inhibitora CDK4/6 u suvremenom liječenju bolesnica s metastatskim rakom dojke HR+/HER-2-.

Liječenje hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke negativnog na HER-2

Hormonski ovisan metastatski rak dojke najbolje je liječiti ET-om, i to sekvencijski (jedna vrsta ET-a zamjenjuje se drugom nakon napredovanja bolesti), a odabir ovisi o dobi bolesnice, menopauzalnom statusu, komorbiditetima, preferencijama bolesnice, vrsti ET-a primljenog tijekom adjuvantnog liječenja te dostupnosti pojedinih lijekova.^{2,3} Iznimka je, inače rijetka, pojava metastatske bolesti s visceralnom krizom (simptomatska bolest, prijeteća disfunkcija organa) koja se liječi kemoterapijom. Isto tako, kemoterapija se uvodi nakon progresije bolesti na sve linije liječenja ET-om.^{2,3} Trenutačno su u Hrvatskoj dostupne sve poznate, prihvaćene opcije ET-a: selektivni modulatori estrogenskih receptora (tamoksifen), aromatazni inhibitori (AI) (nesteroidni: letrozol i anastrozol te steroidni: egzemestan), progestini (megestrol-acetat) i selektivni deregulatori estrogenskih receptora (fulvestrant). Jasno, tomu treba pridodati i kiruršku ili kemijsku (agonisti LHRH) kastraciju koju često provodimo zajedno s drugim, prije navedenim vrstama ET-a, ponajprije aromataznim inhibitorima i tamoksifenom, pri liječenju predmenopauzalnih bolesnica s tumorima HR+/HER-2-. Endokrina terapija najstarija je poznata ciljana terapija u onkologiji čija je primjena znatno poboljšala preživljenje bolesnica s hormonski ovisnim rakom dojke uz povoljan profil toksičnosti.^{6,7}

Nažalost, u većine će bolesnica, prije ili poslije, doći do progresije bolesti zbog rezistencije *de novo* ili stečene rezistencije na ET.⁸ Iako mehanizmi hormonske rezistencije nisu do kraja poznati i razjašnjeni, posljednjih su godina otkriveni ključni molekularni mehanizmi koji uzrokuju aktivaciju ER-a neovisnu o ligandu. Rezistencija je povezana s različitim molekularnim mehanizmima koji uključuju stečenu mutaciju ESR-1 (estrogenski receptor 1) kao odgovor na endokrinu deprivaciju, konstitutivnu aktivaciju CDK4/6, interakciju ER-a sa signalnim putovima potaknutima faktorima rasta, epigenetsku modifikaciju histon-deacetilaze, mutacije puta PI3K (fosfatidil-inozitol-3-kinaza)/Akt/mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) te interakciju tumorskog mikrookoliša i imunskog odgovora domaćina.⁹

Prvi dokaz mogućnosti reverzije stečene rezistencije na ET bila je učinkovita upotreba everolimusa u kom-

binaciji s egzemestanom ili tamoksifenom kod postmenopauzalnih bolesnica s tumorima HR+/HER-2- u kojih je bolest progredirala na AI u prvoj liniji liječenja. Tako je kombinacija inhibitora mTOR-a everolimusa i aromataznog inaktivatora egzemestana pokazala statistički značajno i klinički znatno produljenje medijana preživljenja bez progresije bolesti (engl. *Progression-free Survival* – PFS) (4,1 prema 10,4 mjeseca; HR: 0,36; $p < 0,001$), no bez učinka na produljenje ukupnog preživljenja (engl. *Overall Survival* – OS) (31,1 prema 26,6 mjeseci; HR: 0,89; 95%-tni CI (0,73 – 1,10); $P = 0,14$).¹⁰ Dodatak everolimusa tamoksifenu (studija TAMRAD, faza II) donio je znatno višu stopu kliničke dobrobiti (42%-tni tamoksifen prema 61%-tnom tamoksifenu/everolimusu; $P = 0,004$) i bitno dulje vrijeme do progresije bolesti (4,5 mjeseci tamoksifena prema 8,6 mjeseci tamoksifena/everolimusa; $P = 0,002$).¹¹ Biološka podloga za navedeni terapijski iskorak počiva na ulozi puta mTOR kao ključnog prijenosnika signala za rast i preživljavanje stanica pri razvoju rezistencije na ET.¹² Posljednjih nekoliko desetljeća istraživale su se kontrolne točke staničnog ciklusa radi pokušaja njihova boljeg razumijevanja, potencijalne uporabe u liječenju tumora općenito te svladavanja hormonske rezistencije. Danas se zna da je prijelaz staničnog ciklusa iz faze u fazu, među ostalim, reguliran ciklinima i kinazama ovisnim o ciklinima.^{13,14} S patogeneom raka dojke jasno je povezano nekoliko ciklina i kinaza ovisnih o ciklinima, prije svega ciklin D1 te CDK4 i CDK6.¹⁵ Ciklin D1 pojačano je izražen u više od 50% stanica raka dojke.¹⁴ Isto tako, poznato je da prijenos signala preko ER-a pojačava izraženost ciklina D1 i aktivnost CDK4/6.¹⁴ Ciklin D1 može aktivirati prijenos signala ER-a i bez estrogena.^{16,17} Kinaze ovisne o ciklinima 4 i 6, koje funkcioniraju u kompleksu s D-ciklinima, iniciraju fosforilaciju retinoblastomskog (Rb) proteina i time inhibiraju njegovu represivnu ulogu na stimuliranje staničnog ciklusa.¹⁵ U svojem hipofosforiliranom stanju Rb-protein čvrsto veže transkripcijski čimbenik E2F. Otpuštanje E2F od Rb-proteina potiče prepisivanje pojedinih gena koji su odgovorni za napredovanje staničnog ciklusa i prijelaz iz faze G1 u S-fazu. U zaključku, kompleks ciklin D1 – CDK4/6 ključni je regulator Rb-proteina te su ekspresija ciklina D1 i fosforilacija Rb-proteina povezane s hormonskom rezistencijom pri raku dojke pozitivnom na ER.¹⁸ Inhibicija CDK4/6 u terapijske svrhe dovodi do „utišavanja stanice“ i prestanka njezina rasta te razmnožavanja.

Rana klinička iskustva s prvom generacijom inhibitora CDK, sa širokim spektrom inhibicije kinaza, razočarala su zbog nespecifičnosti, izražene toksičnosti i posljedične slabe učinkovitosti.⁹ U novije vrijeme razvila se nova generacija inhibitora CDK usmjerenih na određene kinaze, poglavito CDK4 i CDK6, sa znat-

TABLICA 1. PREGLED STUDIJA S INHIBITORIMA CDK4/6 U PRVOJ I OSTALIM LINIJAMA LIJEČENJA HORMONSKI OVISNOGA METASTATSKOG RAKA DOJKE

TABLE 1. CLINICAL TRIALS OF CDK4/6 INHIBITORS IN METASTATIC HORMON RECEPTOR POSITIVE BREAST CANCER TREATMENT IN THE FIRST AND OTHER TREATMENT LINES

| Autor Author | Klinička studija Clinical Trial | Komparativne grane Comparator arms | Broj bolesnica Number of patients | Medijan PFS-a Median PFS |
|---|--------------------------------------|---|--|--|
| Linija liječenja / 1st treatment line | | | | |
| Finn ²⁰ | PALOMA-1, II | Letrozol/palbociklib prema letrozolu/placebu / Letrozole/palbociclib vs letrozole/placebo | 165 | 20,2 prema 10,2 mj./months (HR: 0,488; 95%-tni CI (0,319 – 0,748); P = 0,0004) |
| Finn ²¹ | PALOMA-2, III | Letrozol/palbociklib prema letrozolu/placebu / Letrozole/palbociclib vs letrozole/placebo | 666 | (24,8 prema 14,5 mj./months (HR: 0,58; 95%-tni CI (0,46 – 0,72); P < 0,001) |
| Hortobagy ²² | MONALEESA-2, III | Ribociklib/letrozol prema placebo/letrozolu / Ribociclib/letrozole vs placebo/letrozole | 668 | (HR: 0,56; 95%-tni CI (0,43 – 0,72); P = 3,29 × 10 ⁻³ za superiornost/for superiority |
| Di Leo ²³ | MONARCH-3, III | Abemaciclib/letrozol ili anastrozol prema placebo/letrozolu ili anastrozolu / abemaciclib/letrozole or anastrozole vs placebo/letrozole or anastrozole | 493 | PFS za abemaciclib/letrozol ili anastrozol nije dosegnut, PFS u grani placebo/AI iznosi 14,7 mj. (HR: 0,543; 95%-tni CI (0,409 – 0,723); P = 0,000021) / PFS for abemaciclib/letrozole or anastrozole was not reached, PFS in placebo AI arm was 14.7 months |
| Tripathy ²⁶ | MONALEESA-7, III | Goserelin/tamoksifen ili AI/ribociklib prema goserelinu/tamoksifenu ili AI-ju/placebu / Gosereline/tamoxifen or AI/ribociclib vs gosereline/tamoxifen or AI/placebo | 672 | 23,8 mj. s ribociklibom prema 13 mj. s placebom (HR: 0,55; 95%-tni CI (0,44 – 0,69); P < 0,001) / 23.8 months in ribociclib arm vs 13 months in placebo arm |
| Ostale linije liječenja / other treatment lines | | | | |
| Turner ²⁴ | PALOMA-3, III | Fulvestrant/palbociklib prema fulvestrantu/placebu* / fulvestrant/palbociclib vs fulvestrant/placebo* | 521 | 9,2 prema 3,8 mj. (months) (HR: 0,42; 95%-tni CI (0,32 – 0,56); P < 0,001) |
| Sledge ²⁵ | MONARCH-2, III, 2. linija / 2nd line | Fulvestrant/abemaciclib prema fulvestrantu/placebu / fulvestrat/abemaciclib vs fulvestrant/placebo | 669 | 16,4 prema 9,3 mj. (months) (HR: 0,553; 95%-tni CI (0,449 – 0,681); P = 0,001) |

* U studiju su uključene pacijentice kojima se bolest vratila tijekom primjene adjuvantnog ET-a, u godinu dana od njezina završetka i one u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom liječenja metastatske bolesti ET-om. Studijski protokol dopuštao je prethodnu primjenu jedne linije kemoterapije za liječenje uznapredovale/metastatske bolesti. / Patients who experienced relapse of the disease during adjuvant endocrine treatment, within one year after completing adjuvant endocrine treatment and patients whose disease had progressed during endocrine treatment for metastatic disease were included in the trial. One previous line of chemotherapy for advanced/metastatic disease was allowed per study protocol.

u onoj koja je primila samo AI: 93,1%, 93,3% i 7,1%; p < 0,001. Inhibitori CDK4/6 istražuju se i u drugim imunofenotipovima raka dojke te u kombinaciji s terapijom anti-HER-2, inhibitorom mTOR-a i kemoterapijom.¹³ Uloga inhibitora CDK4/6 u trećoj ili kasnijim linijama liječenja, a nakon ordinirane kemoterapije i ET-a, nije znatnije istraživana. S obzirom na povoljan profil toksičnosti te statistički značajnu i klinički znatnu učinkovitost pri drugolinjskom liječenju, pretpostavlja se da će i pretretirane bolesnice, koje su u većini slučajeva hormonski rezistentne, imati dobiti od liječenja inhibitorima CDK4/6 bilo u kombinaciji s ET-om bilo u monoterapiji. Danas raspoložemo s relativno malo podataka o rezultatima liječenja inhibitori-

ma CDK4/6 u pretretiranih bolesnica.^{28,29} Jedna od mogućnosti za stjecanje takvih spoznaja jesu prikupljanje i objavljivanje rezultata i iskustava liječenja iz svakodnevne kliničke prakse. Tako je u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split provedena retrospektivna analiza 24-ju bolesnica koje su liječene kombinacijom palbocikliba i ET-a nakon progresije bolesti na minimalno četiri linije liječenja, a u sklopu programa milosrdne primjene lijeka.³⁰ U toj skupini pretretiranih bolesnica stabilizacija bolesti postignuta je u njih 58,3%. Nijedna bolesnica nije imala djelomični ni potpuni odgovor na liječenje. Medijan PFS-a iznosio je 4,8 mjeseci, a medijan OS-a 11 mjeseci, s minimalnom toksičnošću, što je bolje od rezultata lije-

TABLICA 2. NAJUČESTALIJE NEŽELJENE POSLJEDICE LIJEČENJA INHIBITORIMA CDK4/6
TABLE 2. THE MOST COMMON ADVERSE EVENTS IN CDK4/6 INHIBITOR TREATMENT

| | Monoterapija abemaciclibom abemaciclib single agent (MONARCH-1) ³⁴ | | Palbociklib + letrozol palbociclib + letrozole (PALOMA-2) ²¹ | | Ribociklib + letrozol ribociclib + letrozole (MONALEESA-2) ²² | | Abemaciclib + fulvestrant abemaciclib + fulvestrant (MONARCH-2) ²⁵ | | Palbociklib + fulvestrant palbociclib + fulvestrant (PALOMA-3) ²⁴ | |
|--|---|--------------------------|---|--------------------------|--|--------------------------|---|--------------------------|--|--------------------------|
| | N = 132 | | N = 444 | | N = 334 | | N = 19 | | N = 345 | |
| Neželjene posljedice, % Adverse events, % | Svi stupnjevi all grades | Stupanj 3/4 Grade 3/4 | Svi stupnjevi all grades | Stupanj 3/4 Grade 3/4 | Svi stupnjevi all grades | Stupanj 3/4 Grade 3/4 | Svi stupnjevi all grades | Stupanj 3/4 Grade 3/4 | Svi stupnjevi all grades | Stupanj 3/4 Grade 3/4 |
| Neutropenija Neutropenia | 87,7 | 26,9 | | 66 | 74,3 | 59,3 | 42,1 | 31,6 | 78,8 | 62,0 |
| Anemija / Anemia | 68,5 | 0 | 24 | 5 | 18,6 | 1,2 | 15,8 | 10,5 | 26,1 | 2,6 |
| Trombocitopenija Thrombocytopenia | 41,4 | 2,3 | 16 | 1 | NA | NA | 15,8 | 0 | 19,4 | 2,3 |
| Leukopenija Leukopenia | 90,8 | 27,7 | 39 | 25 | 32,9 | 21,0 | 36,8 | 26,3 | 45,5 | 25,2 |
| Proljev / Diarrhea | 90,2 | 19,7 | 26 | 1 | 35,0 | 1,2 | 78,9 | 5,3 | 19,1 | 0 |
| Mučnina / Nausea | 64,2 | 4,5 | 35 | <1 | 51,5 | 2,4 | 63,2 | 0 | 29,0 | 0 |
| Povraćanje / Vomiting | 34,8 | 1,5 | 16 | <1 | 29,3 | 3,6 | 42,1 | 5,3 | 14,5 | 0,3 |

čenja monokemoterapijom kao terapijom izbora za navedenu skupinu bolesnica.³¹ Rezultati su usporedivi s prije objavljenim studijama koje su kombinaciju inhibitora CDK4/6 i ET-a primjenjivali u kasnijim linijama liječenja.^{28,29} U 20% pretretiranih bolesnica (medijan od 5 linija liječenja) vrijeme do progresije bolesti imalo je raspon između 15 i 25 mjeseci, što nameće potrebu definiranja pouzdanih biomarkera za selektiranje podskupine bolesnica koje imaju znatne dobrobiti od inhibitora CDK4/6.³⁰

Profil toksičnosti inhibitora CDK4/6 u liječenju hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke negativnog na HER-2

Inhibitori CDK 4/6 imaju relativno prihvatljiv sigurnosni profil.³² Toksičnost palbocikliba i ribocikliba pretežno je hematološka. Neutropenija uzrokovana inhibitorima CDK4/6 razlikuje se od one uzrokovane kemoterapijom.³³ Posljedica je antiproliferativnoga, a ne citotoksičnog djelovanja na prekursorske stanice u koštanoj srži.³³ Učestalost neutropenije visokoga gradusa relativno je velika, ali uz rijetku pojavnost febrilne neutropenije.³² U studiji PALOMA-1 neutropenija gradusa 3 i 4 zabilježena je u gotovo polovici bolesnica koje su primale palbociklib i letrozol u usporedbi s njih svega 1% u skupini koja je primala samo letrozol.²⁰ Leukopenija je zabilježena u 19% bolesnica na palbociklibu/letrozolu, dok u skupini koja je primala samo letrozol nije zabilježena. Učestalost umora iznosila je 4% u grani s kombinacijskom terapijom na-

spram 1% u kontrolnoj grani. Teške neželjene posljedice poput boli u leđima, plućne embolije i proljeva pojavile su se u 2%, 4% i 2% bolesnica koje su primile palbociklib. U ovoj studiji nije bilo slučajeva febrilne neutropenije. Prema studiji PALOMA-3, učestalost neželjenih posljedica bila je znatno veća u grani koja je primala kombinaciju palbocikliba i fulvestranta u odnosu prema samom fulvestrantu.²⁴ To se odnosilo na neutropeniju (62% naspram 0,6%), leukopeniju (25,2% naspram 0,6%), anemiju (2,6% naspram 1,7%), trombocitopeniju (2,3% naspram 0%) te umor (2% naspram 1,2%).²⁴ U studiji MONALEESA-2 najčešće prijavljene neželjene posljedice svih stupnjeva u skupini koja je primala ribociklib bile su neutropenija, mučnina, infekcije, umor i proljev.²² Nuspojave gradusa 3 i 4, koje su bile češće u ribociklipskoj grani nego pri placebo, jesu neutropenija (59,3% prema 0,9%) i leukopenija (21% prema 0,6%).²² U bolesnica koje su primile ribociklib zabilježen je porast vrijednosti aspartat transaminaze i alanin transaminaze. U 9% bolesnica koje su primale ribociklib došlo je do asimptomatskog produljenja QTC-intervalu.²² Za razliku od palbocikliba i ribocikliba, abemaciclib ima nešto veći afinitet za CDK4 i drugačiji sigurnosni profil.^{32,34} Češće su gastrointestinalne neželjene posljedice, prije svega proljev. Pojava proljeva, uglavnom blažeg stupnja, prisutna je u 81,3% bolesnica na abemaciclibu.²³ Teške neželjene posljedice prijavljene su u 27,5% bolesnica koje su primile abemaciclib naspram 14,9% njih liječenih letrozolom i anastrozolom.²³ Navedene neželjene posljedice inhibitora CDK4/6 mogu biti liječene simpto-

matsko-suportivnom terapijom, privremenom pauzom u liječenju i eventualnim snižavanjem doze lijeka.³³ Najučestalije nuspojave i njihova pojavnost zbrojno su prikazane na tablici 2.

U usporedbi s dosadašnjim ET-om koji smo primjenjivali u svakodnevnom radu poput AI-ja, tamoksifena ili fulvestranta, inhibitori CDK4/6 u skladu sa svojim profilom toksičnosti nalažu znatno veći nadzor i kontrolu bolesnica. Prije početka liječenja inhibitorom CDK4/6 treba prekontrolirati KKS, DKS i napraviti biokemijske pretrage krvi (jetreni enzimi). Nakon početka liječenja, a tijekom prvih dvaju ciklusa, nalazi krvi kontroliraju se svaka dva tjedna pa na početku svakog od sljedeća četiri ciklusa, a zatim prema kliničkoj indikaciji. EKG treba učiniti prije početka liječenja, 14 dana nakon početka liječenja te na početku drugog ciklusa, a zatim prema kliničkoj indikaciji. Ako se primijeti produljenje QTC-intervalu, EKG valja napraviti i češće.

Pozicioniranje inhibitora CDK4/6 kao terapijske opcije u liječenju hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke negativnog na HER-2

Dostupne terapijske opcije za liječenje hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke trebalo bi pozicionirati u kontekstu ciljeva liječenja navedene bolesti, a to su, prije svega, osiguranje maksimalne moguće kvalitete života i produljenje preživljenja. Smjernice danas preporučuju sekvencijski ET uz inhibitore CDK4/6, osim pri visceralnoj krizi.^{2,3} Odluke o načinu liječenja trebali bi donositi multidisciplinarni timovi na temelju evaluacije obilježja bolesti i same bolesnice, ali i brojnih drugih čimbenika poput dostupnosti i cijene pojedinih lijekova. Primjena inhibitora CDK4/6 otvorila je novu perspektivu u liječenju luminalnoga metastatskog raka dojke negativnog na HER-2. Kliničke su studije potvrdile njihovu učinkovitost u pogledu potencijalne odgode (studije u prvoj liniji liječenja), ali i nadilaženja već prisutne hormonske rezistencije (studije u drugoj liniji liječenja).^{20–26} U oba slučaja dodatak jednog od tri inhibitora CDK4/6 dovodi do statistički značajnog i klinički znatnog produljenja PFS-a uz dobru podnošljivost.^{20–26} Produljenje PFS-a u prvoj i/ili drugoj liniji liječenja omogućuje bolesnicama dulji period bez napredovanja bolesti, a time i odgodu novih terapijskih opcija, poglavito kemoterapije koja svojim profilom toksičnosti narušava kvalitetu života. Do sada nema podataka o statistički značajnom produljenju OS-a dodatkom inhibitora CDK4/6.³⁵

Ipak, usprkos znatnom broju kliničkih informacija iz prije opisanih registracijskih studija i dalje ćemo, a vjerojatno i trajno, imati brojna pitanja o tomu kako optimalno integrirati te lijekove u standardnu kliničku praksu, poglavito u tranzicijskim zemljama poput Hr-

vatske. Je li potrebno baš sve bolesnice liječiti kombinacijom inhibitora CDK4/6 i HT-a, osobito u prvolinijskoj terapiji? Možemo li dobrim selektiranjem bolesnica i nadalje u prvolinijskom liječenju rabiti samo ET? Tako vjerojatno bolesnice sa sporijim tijekom bolesti, dugačkim periodom bez bolesti (engl. *Disease-free survival* – DFS) nakon primjene adjuvantne terapije, malim tumorskim opterećenjem i izoliranom koštanom bolešću (gdje je učinkovit i ET), one starije dobi i sa znatnijim komorbiditetima treba započeti liječiti samo ET-om, a inhibitore CDK4/6 rezervirati za potencijalnu drugu liniju terapije.³² Suprotno, primjena inhibitora CDK4/6 snažno se preporučuje pri prvoj liniji liječenja u kombinaciji s AI (i LHRH u premenopausalnih bolesnica) u bolesnica s bržim tijekom bolesti, kraćim DFS-om, visceralnim rasadnicama, simptomima bolesti te mlađe dobi. Jedno od važnih pitanja na koje još nemamo siguran odgovor jest kako optimalno sekvencirati ET ili kemoterapiju nakon progresije na inhibitore CDK4/6 u liječenju hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke. Također, slično je pitanje kada u liječenje uvrstiti inhibitore mTOR-a kao nešto toksičniju, ali ipak učinkovitu opciju. Pri donošenju odluke pomogli bi nam, a i dalje nedostaju, kvalitetni prediktivni biomarkeri s pomoću kojih bismo probrali bolesnice s potencijalnom dobrobiti od terapije inhibitorima CDK4/6. Na samom kraju, ali ne manje važne, jesu dostupnost i cijena lijeka. Osim njih, poštovati treba i pojačano opterećenje zdravstvenog sustava jer primjena inhibitora CDK4/6 iziskuje i više posjeta liječniku i više laboratorijskih pretraga od dosadašnjega standardnog ET-a, što dodatno može povećati troškove liječenja. Postavljaju se i pitanja suradljivosti samih bolesnica, kao i većih zahtjeva prema obitelji i pratnji bolesnica.

Zaključno, inhibitori CDK4/6 (palbociklib, ribociklib i abemaciklib) vrijedan su klinički i javnozdravstveni iskorak u liječenju bolesnica s metastatskim rakom dojke HR+/HER-2-. Optimalna selekcija bolesnica koje trebaju primiti te lijekove u prvoj ili drugoj liniji liječenja trebala bi se temeljiti na odluci multidisciplinarnih timova.

LITERATURA

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent i sur. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
2. Cardoso F, Costa A, Norton L i sur. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014;25(10):1871–88.
3. Cardoso F, Costa A, Norton L i sur. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014;23:489–502.
4. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison

- of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 2009;7(1–2):4–13.
5. *Delaloge S, Ezzalfani M, Dieras V i sur.* Evolution of overall survival according to year of diagnosis (2008–2014) and subtypes, among 16703 metastatic breast cancer (MBC) patients included in the real-life “ESME” cohort. *J Clin Oncol* 2017; 35:1078–80.
 6. *Cole MP, Jones CT, Todd ID.* A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer* 1971;25(2):270–5.
 7. *Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP.* Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1285–91.
 8. *Osborne CK, Schiff R.* Mechanisms of Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Ann Rev Med* 2011;62(1):233–47.
 9. *Rugo HS, Vidula N, Ma C.* Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e40–54.
 10. *Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI i sur.* Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013;30:870–84.
 11. *Bachelot T, Bourgier C, Crozet C i sur.* Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Clin Oncol* 2012;30:2718–24.
 12. *Friend S, Royce M.* The Changing Landscape of Breast Cancer: How Biology Drives Therapy. *Medicines (Basel)* 2016;3(1):2.
 13. *Polk A, Kolmos IL, Kumler I, Nielsen DL.* Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO Open* 2017;1(6):e000093.
 14. *Dickson MA.* Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20:3379–83.
 15. *Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ.* Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):17.
 16. *Buckley MF, Sweeney KJ, Hamilton JA i sur.* Expression and amplification of cyclin genes in human breast cancer. *Oncogene* 1993;8:2127–33.
 17. *Zwijsen RM, Wientjens E, Klompaker R, van der Sman J, Bernardis R, Michalides RJ.* CDK-independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. *Cell* 1997;88(3):405–15.
 18. *Thangavel C, Dean JL, Ertel A i sur.* Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:333–45.
 19. *Barnes DM, Gillett CE.* Cyclin D1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:1–15.
 20. *Finn RS, Crown JP, Lang I i sur.* 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* 2014;16:25–35.
 21. *Finn RS, Martin M, Rugo HS i sur.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925–36.
 22. *Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA i sur.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738–48.
 23. *Di Leo A, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J i sur.; 236O_PR.* MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl._5):v605–49.
 24. *Turner NC, Ro J, Andre F i sur.* Palbociclib in Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 373:209–19.
 25. *Sledge GW Jr, Toi M, Neven P i sur.* MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2875–84.
 26. *Tripathy D, Im SA, Colleoni M i sur.* Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904–15.
 27. *Martin M, Hurvitz SA, Chan D i sur.* Final results of Neo-MONARCH: A phase 2 neoadjuvant study of abemaciclib in postmenopausal women with hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer (BC). The 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5–9. prosinca 2017.;PD5-01.
 28. *DeMichele A, Clark AS, Tan KS i sur.* CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):995–1001.
 29. *Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS i sur.* 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): 5218–24.
 30. *Ban M, Mise BP, Majic A, Drazic I, Vrdoljak E.* Efficacy and safety of palbociclib in heavily pretreated patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncol* 2018;14: 537–44.
 31. *Bakker JL, Wever K, van Waesberghe JH i sur.* What is the benefit of treatment with multiple lines of chemotherapy for patients with metastatic breast cancer? A retrospective cohort study. *Cancer Epid* 2015;39:848–53.
 32. *Xu H, Yu S, Liu Q i sur.* Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10:97.
 33. *Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A.* Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist* 2017;22:1039–48.
 34. *Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS i sur.* 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: 5218–24.
 35. *Echavarria I, Jerez Y, Martin M, Lopez-Tarruella S.* Incorporating CDK4/6 Inhibitors in the Treatment of Advanced Luminal Breast Cancer. *Breast Care* 2017;12:296–302.