

**Roman Dubiański, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Zbigniew Nowecki**

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the treatment of advanced oestrogen receptor-positive breast cancer

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Dubiański R, Jagiełło-Gruszfeld A, Nowecki Z. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the treatment of advanced oestrogen receptor-positive breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 209–214. DOI: 10.5603/OCP.2016.0017.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Lek. Roman Dubiański  
 Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii  
 Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii  
 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 ul. Roentgena 5, Warszawa  
 e-mail: r.dubianski@hotmail.com

**STRESZCZENIE**

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i główną przyczyną zgonu w tej grupie chorych mimo istotnej poprawy w jego wczesnym rozpoznawaniu i leczeniu. W raku piersi z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego bardzo często występuje aktywacja osi CDK4/CDK6/E2F, a jednym z mechanizmów działania terapii hormonalnych jest supresja aktywności kinaz CDK4 i CDK6. Hamowanie kinaz CDK jest ważnym celem działania nowych leków. W niniejszej pracy omówiono dwa inhibitory CDK4/6, które, jak wskazują obiecujące wyniki opublikowanych w ostatnim czasie badań, cechują się skutecznym działaniem: palbocycylib i rybocycylib. W badaniach III fazy z palbocycylibem i rybocycylibem uzyskano wyniki mające wpływ na zmianę praktyki klinicznej, ponieważ wykazały one, że dołączenie tych leków do standardowej terapii hormonalnej w ramach leczenia pierwszej linii powoduje imponującą poprawę przeżycia wolnego od progresji u chorych z ER-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi.

**Słowa kluczowe:** inhibitor CDK4/6, rak piersi, palbocycylib, rybocycylib, abemacycylid

**ABSTRACT**

Breast cancer remains the most frequent cancer among women in Poland with malignancies, despite significant improvement in early detection and treatment. In oestrogen receptor-positive breast cancers activation of the CDK4/CDK6/E2F axis is very common, and one of the mechanisms of action of the endocrine therapies is the suppression of CDK4 and CDK6 activity. The inhibition of CDKs is an important target for novel agents. This article concentrates on two CDK4/6 inhibitors, which showed promising efficacy in recently published studies: palbociclib and ribociclib. The phase 3 studies with palbociclib and ribociclib produced practice-changing results, improving the progression-free survival in the first-line setting in ER-positive HER2-negative advanced breast cancer when added to standard endocrine therapy.

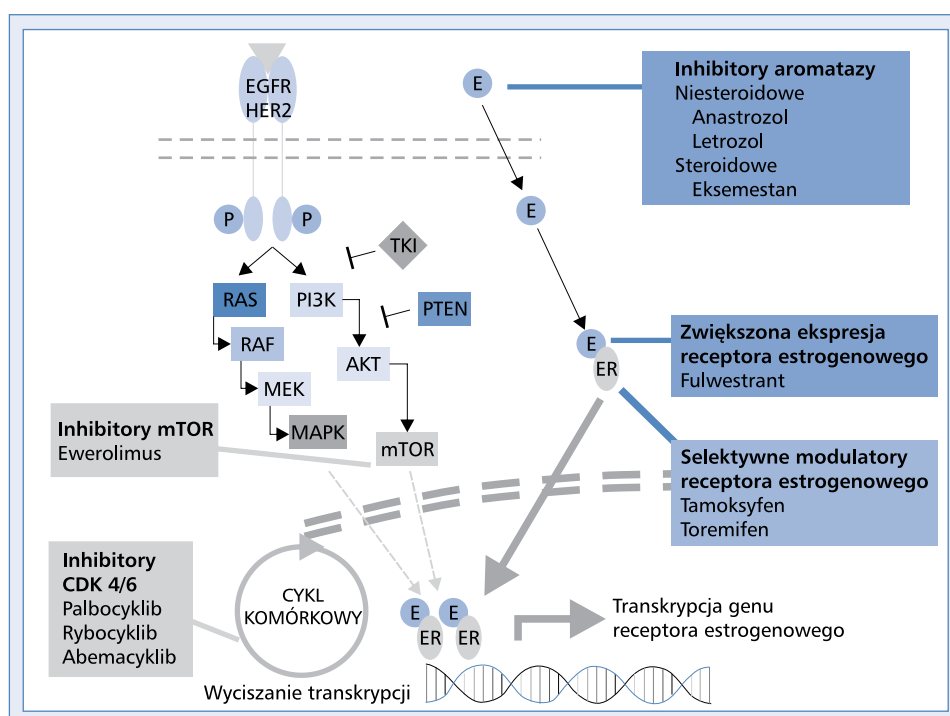
**Key words:** CDK4/6 inhibitor, breast cancer, palbociclib, ribociclib, abemaciclib

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska  
 Copyright © 2016 Via Medica  
 ISSN 2450–1646

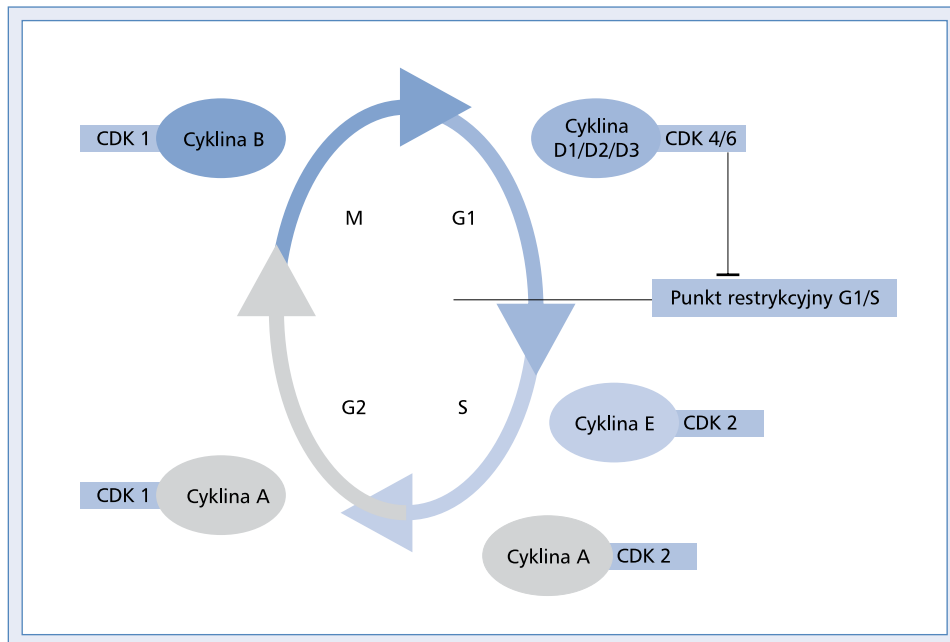
## Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym i najczęstszą przyczyną zgonu u kobiet chorujących na nowotwory złośliwe w Polsce, mimo istotnej poprawy w zakresie jego wczesnego rozpoznawania i leczenia [1]. W ciągu ostatnich lat nastąpił rozwój wiedzy na temat podtypów molekularnych i heterogenności choroby, co przyczyniło się do opracowania terapii celowanych, na przykład terapii hormonalnej dla chorych z rakiem piersi z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego i/lub progesteronowego lub terapii z zastosowaniem przeciwciał przeciw receptorowi HER-2. Istnieje kilka szlaków molekularnych, które są celem działania leków w zaawansowanym raku piersi (niektóre z nich przedstawiono na ryc. 1). Jednak mimo tych postępów nadal u wielu chorych rozwija się oporność na wymienione powyżej terapie celowane. Ta lekooporność jest poważnym problemem klinicznym, a mechanizmy jej powstawania stały się w ostatnim czasie przedmiotem zainteresowania wielu badaczy. W kilku badaniach [2–4] wykazano, że podstawowe znaczenie w rozwoju oporności na leczenie ma oddziaływanie sygnałów (*cross-talk*) przekazywanych w ramach szlaków sygnałowych z różnymi receptorami estrogenowymi oraz niektóre mutacje. W typie luminalnym raka piersi bardzo często obserwuje się aktywację osi CDK4/CDK6/E2F. Z kolei ponowna aktywacja tych kinaz odgrywa ważną rolę

w oporności na leczenie hormonalne. Geny warunkujące cykl podziału komórek (CDC, *cell division cycle*) są głównymi regulatorami podziałów komórkowych [5], a złożone współdziałania między cyklinami i związanymi z nimi kinazami zależnymi od cyklin (CDK, *cyclin-dependent kinase*) sterują cyklem życiowym komórek (ryc. 2). Zmiany cyklu komórkowego są typowe dla nowotworów złośliwych. U chorych na raka piersi opisywano zmiany dotyczące białek regulatorowych, w tym cyklin czy produktu genu RB (pRB, *RB gene product*), i zaburzenia regulacji osi cykliny D1:CDK4/6 [6–8]. CDK4/6 i cykliny D odgrywają bardzo ważną rolę w regulacji cyklu komórkowego i przechodzenia z fazy G1 do S, a hamowanie kinaz CDK jest ważnym celem terapeutycznym nowych leków. Rezultaty badań ze stosunkowo nieselektywnymi inhibitorami CDK pierwszej generacji były rozczarowujące, ale inhibitory CDK drugiej generacji ukierunkowane na szlak CDK4/6 przyniosły obiecujące wyniki. Dane z badań przedklinicznych wskazały kinazy CD4 i CD6 jako potencjalny cel terapeutyczny nowych leków przeciwnowotworowych [9, 10]. W raku piersi występuje amplifikacja genu CDK4/6, zwłaszcza w przypadku guzów ER-dodatnich, a hamowanie CDK4/6 jest alternatywnym sposobem zmniejszania proliferacji komórek u chorych opornych na terapię hormonalną [11]. W artykule przedstawiono mechanizm działania inhibitorów CDK4/6 oraz wyniki najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem leków z tej grupy.



Rycina 1. Szlaki molekularne i cele terapeutyczne w raku piersi



Rycina 2. Cykl podziału komórki i złożone oddziaływania między cyklinami i związanymi z nimi kinazami zależnymi od cyklin (CDK)

### Inhibitory CDK pierwszej generacji

Większość inhibitorów CDK pierwszej generacji to inhibitory typu „pan-CDK”, co oznacza, że nie są one swoiste w stosunku do określonej kinazy zależnej od cyklin. Te nieselektywne inhibitory cechowały się niewielką skutecznością w monoterapii [9], a ich stosowanie wiązało się z poważnymi działaniami toksycznymi wywołanymi niezamierzonymi interakcjami z kinazami, które w założeniu nie miały być punktem wiązania (interakcje *off-target*) [12]. Najlepiej zbadanym inhibitorem z grupy nieswoistych inhibitorów CDK jest syntetyczny flawonoid, flawopirydol, który w badaniach klinicznych I i II fazy wykazał minimalną skuteczność w monoterapii. Rezultaty stosowania flawopirydolu w terapii skojarzonej z docetakselem u chorych z przerzutowym rakiem piersi również okazały się gorsze od oczekiwanych, a stosowanie tej cząsteczki wiązało się z toksycznością w stosunku do przewodu pokarmowego i ciężką neutropenią [13–15]. Inny nieswoisty inhibitor CDK, dynacyklib, jest uważany za bardziej skuteczny niż flawopirydol pod względem hamowania fosforylacji Rb [9], jednak badanie II fazy porównujące dynacyklib z kapecytabiną u 30 chorych z zaawansowanym rakiem piersi zostało przedwcześnie przerwane po przeprowadzeniu wstępnej analizy, w której wykazano mniejszą skuteczność terapii dynacyklibem na podstawie krótszego czasu do progresji choroby (2,7 vs. 4,2 miesiąca) [16].

### Inhibitory CDK drugiej generacji

Niesatysfakcjonujące wyniki stosowania inhibitorów CDK pierwszej generacji wynikały głównie z niedostatecznej znajomości mechanizmu ich działania, małej swoistości w stosunku do kinaz oraz braku biomarkerów pozwalających wytypować odpowiednią grupę chorych. To sprawiło, że opracowano drugą generację inhibitorów CDK charakteryzujących się bardziej wybiórczym działaniem. W niniejszej pracy przeglądowej omówiono dwa inhibitory CDK4/6, które w ostatnio opublikowanych badaniach wykazały obiecującą skuteczność, palbocyklib i rybocyklib, oraz inhibitor, który nadal jest w fazie badań, abemacyklib.

### Palbocyklib

Palbocyklib to podawany doustnie lek drobnocząsteczkowy, który jest odwracalnym, silnym i selektywnym inhibitorem CDK4/6. W badaniach przedklinicznych wykazano silne hamujące działanie palbocyklibu na proliferację komórek w liniach komórkowych ER+ lub z amplifikacją genu HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) [17, 18] oraz jego aktywność w modelach oporności na tamoksyfen, czego następstwem było przeprowadzenie badań klinicznych oceniających stosowanie palbocyklibu w połączeniu z terapią hormonalną.

Przeprowadzono trzy randomizowane badania oceniające stosowanie palbocycylibu w zaawansowanym raku piersi: PALOMA-1 — randomizowane badanie II fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, w którym porównano terapię skojarzoną palbocycylibem i letrozolem z monoterapią letrozolem [19], PALOMA-2 — badanie III fazy [20] zaprojektowane w celu potwierdzenia wyników poprzedniego badania oraz PALOMA-3 — wieloośrodkowe badanie III fazy przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównano leczenie w grupach przyjmujących palbocycylib plus fulwestrant i fulwestrant plus placebo [21]. We wszystkich trzech badaniach dołączenie palbocycylibu do terapii hormonalnej spowodowało istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*).

Badanie PALOMA-1 to randomizowane badanie II fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, w którym uczestniczyły kobiety po menopauzie z ER-dodatnim i HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi. Pacjentki podzielono na 2 kohorty: do kohorty 1. kwalifikowano osoby wyłącznie na podstawie ekspresji receptorów estrogenowego i HER-2, natomiast podstawą włączenia do kohorty 2. była obecność amplifikacji genu cykliny D1, utrata aktywności genu p16 lub obydwie cechy. Chore przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej letrozol w dawce 2,5 mg/d. doustnie lub do grupy poddanej terapii skojarzonej z letrozolem w dawce 2,5 mg/d. doustnie plus palbocycylib w dawce 125 mg doustnie przez 3 tygodnie w cyklach 28-dniowych. W związku z wynikami cząstkowej analizy przerwano rekrutację do kohorty 2. i przeprowadzono łączną analizę pierwszorzędnego punktu końcowego — PFS. W tym badaniu w okresie od grudnia 2009 r. do maja 2012 r. poddano randomizacji 165 chorych. Mediana okresu obserwacji wynosiła 27,9 miesiąca w grupie przyjmującej letrozol w monoterapii (grupa kontrolna) i 29,6 miesiąca w grupie eksperymentalnej. Grupy były dobrze zbalansowane — charakterystyka pacjentów była podobna w obu z nich. Mediana czasu przeżycia bez progresji wynosiła w grupie kontrolnej 10,2 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 5,7–12,6], a w grupie przyjmującej palbocycylib plus letrozol — 20,2 miesiąca [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,488; 95% CI 0,319–0,748;  $p = 0,0004$ ]. W grupie eksperymentalnej stwierdzono znacznie więcej działań niepożądanych 3. i 4. stopnia, w tym częstsze występowanie neutropenii (54% chorych vs. 1% w grupie kontrolnej) i leukopenii. Jednak neutropenii nie towarzyszyły poważne powikłania, takie jak gorączka neutropeniczna i/lub ciężkie zakażenia. Wszystkie działania niepożądane były przewidywalne i poddawały się leczeniu.

Opierając się na korzystnych i obiecujących wynikach badania PALOMA-1, zaprojektowano duże badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i profili bezpieczeństwa palbocycylibu w leczeniu zaawansowa-

nego ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi. Badanie to (nazwane PALOMA-2) było przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 666 chorych, które przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grup przyjmujących: palbocycylib w połączeniu z letrozolem lub letrozol plus placebo. Schemat dawkowania i dawki leków były takie same jak w badaniu PALOMA-1. Chore, które stosowały wcześniej jakiegokolwiek leczenie w zaawansowanym stadium choroby, nie mogły uczestniczyć w badaniu. Wyniki badania zaprezentowano na dorocznym zjeździe *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w Chicago w czerwcu 2016 r. i opublikowano w listopadzie 2016 r. Nie było niespodzianką, że również w tym badaniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę czasu przeżycia bez progresji w związku ze stosowaniem eksperymentalnego leku: 24,8 miesiąca w grupie przyjmującej palbocycylib plus letrozol i 14,5 miesiąca w grupie kontrolnej (HR 0,58; 95% CI 0,46–0,72;  $p < 0,001$ ). Obiektywną odpowiedź na leczenie (OR, *objective response*) w grupie eksperymentalnej stwierdzono u 42,1% (95% CI 37,5–46,9), a w grupie przyjmującej placebo i letrozol u 34,7% chorych (95% CI 28,4–41,3). W czasie przeprowadzania analizy nie były jeszcze dostępne pełne dane dotyczące przeżycia całkowitego. Profil bezpieczeństwa terapii w grupie stosującej palbocycylib plus letrozol był podobny jak w badaniu PALOMA-1: najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia (wystąpiła u 66,4% chorych w grupie eksperymentalnej vs. 1,4% chorych w grupie przyjmującej letrozol i placebo), leukopenia (24,8% vs. 0%), niedokrwistość (5,4% vs. 1,8%) i zmęczenie (1,8% vs. 0,5%). Warto podkreślić, że neutropenia jest prawdopodobnie wywołana przez hamowanie CDK4/6 w komórkach progenitorowych szpiku i dlatego nie towarzyszą jej ciężkie powikłania. W badaniu PALOMA-2 gorączka neutropeniczna wystąpiła tylko u 1,8% chorych w grupie eksperymentalnej.

Trzecim badaniem oceniającym palbocycylib u chorych z przerzutowym rakiem piersi było badanie PALOMA-3, w którym ten inhibitor CDK4/6 stosowano w skojarzeniu z innym lekiem hormonalnym — fulwestrantem, antagonistą receptora estrogenowego całkowicie pozbawionym działania agonistycznego. Było to również duże wieloośrodkowe badanie III fazy przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby u kobiet z ER-dodatnimi, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, u których stwierdzono nawrót choroby w trakcie hormonalnej terapii adiuwantowej lub 12 miesięcy po jej zakończeniu lub progresję choroby w trakcie terapii zaawansowanego raka piersi lub w ciągu miesiąca po jej zakończeniu. Protokół badania dopuszczał zastosowanie jednej linii chemioterapii paliatywnej przed rozpoczęciem leczenia i 75% chorych poddanych randomizacji przeżyła takie leczenie. Chore przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej doustnie palbocycylib w dawce 125 mg/d. przez 3 tygodnie w cyklu 28-dniowym

w skojarzeniu z domięśniowymi iniekcjami fulwestrantu w dawce 500 mg w 1. i 15. dniu cyklu 1., a następnie w dniu 1. w cyklu 28-dniowym lub do grupy przyjmującej placebo i fulwestrant. W badaniu uczestniczyło ponad 500 (n = 521) chorych. Dostępne są zaktualizowane dane dotyczące PFS w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 8,9 miesiąca, opublikowane w kwietniu 2016 r. [22]. Obserwacja w celu oceny przeżycia całkowitego nadal trwa. W grupie eksperymentalnej mediana PFS wynosiła 9,5 miesiąca (95% CI 9,2–11,0), a w grupie stosującej sam fulwestrant — 4,6 miesiąca (HR 0,46; 95% CI 0,36–0,59; p < 0,001). Obiektywna odpowiedź na leczenie w grupie stosującej palbocycylib i fulwestrant wynosiła 24,6% (95% CI 19,6–30,2), natomiast w grupie kontrolnej — 10,9% (95% CI 6,2–17,3). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w czasie PFS między chorymi z mutacjami genu PIK3CA a osobami, u których te mutacje nie występowały — odpowiednio 5,8 miesiąca vs. 9,2 miesiąca (HR 1,26, 95% CI 0,94–1,68; p = 0,94). Najczęstszymi działaniami toksycznymi palbocycylibu były neutropenia, niedokrwistość i leukopenia, ale poddawały się one leczeniu.

W trzech opisanych powyżej badaniach [19–22] wykazano skuteczność palbocycylibu i na ich podstawie lek został zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) i amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do stosowania w zaawansowanym raku piersi z dodatnią ekspresją receptorów hormonalnych (HR, *hormone receptor*) i brakiem ekspresji ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) w ramach leczenia pierwszej linii w skojarzeniu z letrozolem lub fulwestrantem u chorych z progresją choroby po leczeniu hormonalnym. W ostatnim czasie, w marcu 2017 r., FDA zatwierdziła rybocycylib do stosowania w ramach leczenia pierwszej linii u kobiet po menopauzie z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.

## Rybocycylib

Innym inhibitorem CDK4/6 cechującym się aktywnością w leczeniu zaawansowanego raka piersi jest rybocycylib, znany również jako LEE011. W badaniach przedklinicznych wykazano, że ten doustny, selektywny inhibitor CDK4/6 jest skuteczny w hamowaniu RB-dodatnich linii komórek raka piersi [23]. Na podstawie tych wyników uzyskanych we wczesnej fazie procesu badawczo-rozwojowego [24, 25] rozpoczęto wiele trwających obecnie badań II fazy z tą cząsteczką, a wyniki badania MONALEESA-2 przedstawiono w trakcie dorocznego zjazdu *European Society for Medical Oncology* (ESMO) w Kopenhadze w październiku 2016 r., a następnie opublikowano w czasopiśmie *New England Journal of*

*Medicine* w listopadzie 2016 r. [26]. MONALEESA-2 to duże randomizowane badanie kontrolowane placebo oceniające leczenie pierwszej linii u kobiet po menopauzie z ER-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi. W badaniu mogły uczestniczyć osoby, które nie stosowały uprzednio leczenia systemowego w związku z chorobą przerzutową. Wzięło w nim udział 668 chorych, które przydzielono losowo do grupy przyjmującej doustnie rybocycylib w dawce 600 mg/d. przez 3 tygodnie w cyklu 28-dniowym w skojarzeniu z podawanym doustnie letrozolem w dawce 2,5 mg/d. lub do grupy przyjmującej letrozol i placebo. Grupy były dobrze zbalansowane; ponad połowa chorych w obu grupach stosowała wcześniej neoadiuwantową lub adiuwantową terapię hormonalną (52,4% w grupie przyjmującej rybocycylib i 51,4% w grupie przyjmującej placebo). W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby. Po 18 miesiącach obserwacji odsetek PFS w grupie przyjmującej rybocycylib wynosił 63% (95% CI 54,6–70,3), a w grupie kontrolnej 42,2% (95% CI 34,8–49,5). W grupie eksperymentalnej nie osiągnięto mediany czasu PFS, a w grupie placebo wynosiła ona 14,7 miesiąca (HR 0,56; 95% CI 0,43–0,72; p = 3,29 × 10<sup>-6</sup>). Ponadto stwierdzono statystycznie istotną różnicę w częstości odpowiedzi ogólnej na korzyść grupy eksperymentalnej — 40,7% w grupie przyjmującej rybocycylib i 27,5% w grupie przyjmującej placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były neutropenia (u 59,3% chorych w grupie stosującej rybocycylib i 0,9% chorych w grupie otrzymującej placebo) i leukopenia (odpowiednio 21% i 0,6%). Gorączka neutropeniczna wystąpiła tylko u 5 (1,5%) chorych w grupie leczonej rybocycylibem, a zakażenia zgłoszono u 50,3% chorych w grupie eksperymentalnej i 42,4% chorych w grupie kontrolnej, jednak w większości były one łagodne (stopień 1. lub 2.) i łatwo poddawały się leczeniu. W tym badaniu oceniającym terapię inhibitorem CDK4/6 i letrozolem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi stwierdzono podobną skuteczność i profil tolerancji jak w badaniu PALOMA-2, w którym stosowano inny inhibitor CDK4/6 — palbocycylib. Porównanie tych dwóch badań przedstawiono w tabeli 1.

## Abemacyylib

Trzecim lekiem z omawianej grupy jest będący nadal w fazie badawczo-rozwojowej drobnocząsteczkowy inhibitor CDK4/6, abemacyylib (LY2835219). Wyniki badania MONARCH 1 — badania II fazy, w którym stosowano abemacyylib u chorych z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi — przedstawiono na dorocznym zjeździe ASCO w Chicago w 2016 r. [27]. Do badania włączono 132 chorych po



**Tabela. 1** Porównanie dwóch badań z inhibitorami CDK4/6 stosowanymi w ramach leczenia pierwszej linii zaawansowanego ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi

	<b>PALOMA-2</b> palb + letr vs. letr	<b>MONALEESA-2</b> rib + letr vs. letr
PFS (miesiące)	24,8 vs. 14,5	no. vs. 14,7
HR	0,58	0,56
p	p < 0,001	p = 3,29 × 10 <sup>-6</sup>
<b>OR</b>		
Populacja ITT	42,1% vs. 34,7%	40,7% vs. 27,5%
Populacja z mierzalną chorobą	55,3% vs. 44,4%	52,7% vs. 37,1%
CB (ITT)	84,9% vs. 70,3%	79,6% vs. 72,8%

PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji choroby; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; no. — nie osiągnięto; OR (*overall response*) — odpowiedź ogólna (odpowiedź całkowita i częściowa); CB (*clinical benefit*) — korzyść kliniczna (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa i stabilizacja choroby przez 24 tygodnie lub dłużej); ITT (*intention to treat population*) — populacja objęta zamiarem leczenia; palb — palbocyklid; letr — letrozol; rib — rybocyklid

leczeniu hormonalnym. Chorym podawano doustnie 200 mg abemacyklidu co 12 godzin do wystąpienia progresji choroby. Warto wspomnieć, że w badaniu uczestniczyły osoby poddawane wcześniej intensywnemu leczeniu, u których doszło do progresji choroby w trakcie terapii hormonalnej lub po jej zakończeniu. U osób tych stosowano uprzednio chemioterapię z powodu stwierdzenia przerzutów. Głównym punktem końcowym badania była obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, *objective response*) oceniana przez badacza, natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi (DoR, *durability of response*), odsetek osób, które odniosły korzyści kliniczne z leczenia (CBR, *clinical benefit rate*) oraz PFS.

W końcowej analizie danych dotyczących odpowiedzi na leczenie (okres obserwacji minimum 12 miesięcy) ORR uzyskano u 19,7% chorych leczonych abemacyklidem (95% CI 13,3–27,5%), a mediana czasu odpowiedzi wynosiła 8,6 miesiąca. Mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wynosiła 6 miesięcy, a CBR — 42,4%. Leczenie było dobrze tolerowane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. stopnia nieocenianymi na podstawie parametrów laboratoryjnych, które wystąpiły w trakcie terapii, były biegunka (19,7%) i zmęczenie (12,9%). Nie odnotowano natomiast żadnych tego typu działań niepożądanych 4. stopnia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ocenianymi na podstawie parametrów laboratoryjnych były neutropenia (3. stopnia u 22,3%, 4. stopnia u 4,6% chorych) oraz leukopenia (3. stopnia u 27,4% chorych). Tylko 7,6% chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, 1% z powodu biegunki. Badanie to przyniosło obiecujące wyniki dotyczące aktywności abemacyklidu w monoterapii w ocenianej populacji uprzednio leczonych chorych. Trwają badania III fazy analizujące stosowanie abemacyklidu w skojarzeniu z terapią hormonalną.

## Wnioski i kierunki przyszłych badań

Jesteśmy świadkami nowej ery w leczeniu ER-dodatniego uogólnionego raka piersi. W badaniach translacyjnych zidentyfikowano nowy biologiczny cel terapeutyczny, którym jest szlak cykliny D/CDK4/6/białko retinoblastomy (rb), a w najnowszych badaniach klinicznych wykazano skuteczność inhibitorów tego szlaku. Przedstawione powyżej wyniki badań III fazy z palbocyklidem i rybocyklidem wpływają na zmianę praktyki klinicznej, ponieważ ich dołączenie do standardowej terapii hormonalnej w ramach leczenia pierwszej linii powoduje imponującą poprawę PFS u chorych z ER-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi. W przypadku obu inhibitorów CDK4/6 odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie był wyższy w grupach eksperymentalnych niż w grupach kontrolnych przyjmujących placebo. Profil bezpieczeństwa tych leków jest akceptowalny, a najczęściej występujące działania niepożądane poddają się leczeniu i ustępują po czasowym przerwaniu podawania leku lub zmniejszeniu dawki. Dotychczas nie zidentyfikowano biomarkerów predykcyjnych. Trwają dalsze analizy poszczególnych podgrup w celu wytypowania chorych, które mogą odnieść największe korzyści z leczenia. W związku z tymi korzystnymi wynikami rozpoczęto badania oceniające stosowanie inhibitorów CDK4/6 w leczeniu neoadiuwantowym i adiuwantowym. Oczekiwane są także wyniki badań nad trzecim lekiem — abemacyklidem. Trwające badania III fazy oceniające stosowanie inhibitorów CDK4/6 u chorych z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi to [28]: badanie PALLAS — randomizowane badanie porównujące leczenie palbocyklidem dołączone do standardowej terapii hormonalnej ze stosowaniem samej standardowej terapii hormonalnej u chorych z wczesnym stadium raka piersi; badanie PEARL — oceniające leczenie palbocyklidem w połączeniu

z eksemestaniem w porównaniu z leczeniem kapecytabiną u chorych z zaawansowanym rakiem piersi opornym na leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy; badanie MONALEESA-7 — randomizowane badanie oceniające efekty leczenia w grupach przyjmujących rybocyklid lub placebo w skojarzeniu z tamoksyfenem i gosereliną lub niesteroidowym inhibitorem aromatazy i gosereliną u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi; badanie MONARCH-2 — badanie III fazy dotyczące stosowania abemacyklidu w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi; badanie MONARCH-3, w którym stosuje się niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol lub letrozol) w połączeniu z abemacyklidem lub placebo w ramach leczenia pierwszej linii u kobiet po menopauzie z miejscowym nawrotem raka piersi. W toku są również ciekawe badania I/II fazy nad terapią trzylekową: badanie fazy Ib/II z rybocyklidem, letrozolem i inhibitorem kinazy fosfatydyloinozytynu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinase*), alpelisybem, oraz badanie fazy Ib z rybocyklidem, eksemestaniem i inhibitorem kinazy mTOR, ewerolimusem. Wyniki tych badań ustalą miejsce opisanych wyżej leków w leczeniu raka piersi i być może pozwolą wytypować podgrupy chorych, u których terapia tymi lekami przyniesie największe korzyści.

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Olasek P., Czuderna K., Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku, Ministerstwo Zdrowia, 2016; <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory2014.pdf>.
2. Sanchez C.G., Ma C.X., Crowder R.J. i wsp. Preclinical modeling of combined phosphatidylinositol-3-kinase inhibition with endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011; 13: R21.
3. Toy W., Shen Y., Won H. i wsp. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1439–1445.
4. Pritchard K.I. Endocrine therapy: is the first generation of targeted drugs the last? *J. Intern. Med.* 2013; 274: 144–152.
5. Hartwell L.H., Culotti J., Reid B. Genetic control of the cell-division cycle in yeast. I. Detection of mutants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1970; 66: 352–359.
6. Arnold A., Papanikolaou A. Cyclin D1 in breast cancer pathogenesis. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4215–4224.
7. Yu Q., Sicinska E., Geng Y. i wsp. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. *Cancer Cell* 2006; 9: 23–32.
8. Landis M.W., Pawlyk B.S., Li T., Sicinski P., Hinds P.W. Cyclin D1-dependent kinase activity in murine development and mammary tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 9: 13–22.
9. Asghar U., Witkiewicz A.K., Turner N.C., Knudsen E.S. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2015; 2: 130–146.
10. Cicenas J., Valius M. The CDK inhibitors in cancer research and therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011; 10: 1409–1418.
11. Heath E.I., Bible K., Martell R.E., Adelman D.C., Lorusso P.M. A phase I study of SNS-032 (formerly BMS-387032), a potent inhibitor of cyclin-dependent kinases 2, 7 and 9 administered as a single oral dose and weekly infusion in patients with meta-static refractory solid tumors. *Invest. New. Drugs* 2008; 1: 59–65.
12. Rizzolio F., Tuccinardi T., Caligiuri I., Lucchetti C., Giordano A. CDK inhibitors: from the bench to clinical trials. *Curr. Drug Targets* 2010; 3: 279–290.
13. Jessen B.A., Lee L., Koudriakova T. i wsp. Peripheral white blood cell toxicity induced by broad spectrum cyclin-dependent kinase inhibitors. *J. Appl. Toxicol.* 2007; 133–142.
14. Fornier M.N., Rathkopf D., Shah M. i wsp. Phase I dose-finding study of weekly docetaxel followed by flavopiridol for patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5841–5846.
15. Tan A.R., Yang X., Berman A. i wsp. Phase I trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol in combination with docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2004; 15: 5038–5047.
16. Mita M.M., Joy A.A., Mita A. i wsp. Randomized phase II trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (MK-7965) versus capecitabine in patients with advanced breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2014; 3: 169–176.
17. Fry D.W., Harvey P.J., Keller P.R. i wsp. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol. Cancer Ther.* 2004; 1427–1438.
18. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. i wsp. Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (BC). *Cancer Res.* 2012; 72 (Supl. 24): S1–S6.
19. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. i wsp. 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: 25–35.
20. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. i wsp. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1925–1936.
21. Turner N.C., Ro J., André F. i wsp. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 209–219.
22. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. i wsp. 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: 425–439.
23. Kim S., Loo A., Chopra R. i wsp. LEE011: an orally bioavailable, selective small molecule inhibitor of CDK4/6-Reactivating Rb in cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2013; 12 (Supl. 11): PR02, abstract.
24. Juric D., Munster P., Campone M. i wsp. Ribociclib (LEE011) and letrozole in estrogen receptor-positive (ER+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC): phase Ib safety, preliminary efficacy and molecular analysis. Presented at the 2016 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, June 3–7, 2016 (poster).
25. Infante J.R., Cassier P.A., Gerecitano J.F. i wsp. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22: 5696–5705.
26. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. i wsp. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1738–1748.
27. Dickler M.N., Tolaney S.M. i wsp. MONARCH1: Results from a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2- breast cancer, after chemotherapy for advanced disease. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl.; abstr 510).
28. <https://clinicaltrials.gov/>.