

Sylwia Dębska-Szmich, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi

Zastosowanie inhibitorów kinaz cyklicznych 4 i 6 u chorych na raka piersi — przegląd piśmiennictwa

Clinical use of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors in patients with breast cancer — literature review

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Dębska-Szmich S, Potemski P. Clinical use of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors in patients with breast cancer — literature review. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 281–294. DOI: 10.5603/OCP.2017.0034.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Sylwia Dębska-Szmich
 Klinika Chemioterapii Nowotworów
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi
 e-mail: sylwia.debska@o2.pl

STRESZCZENIE

Wśród chorych z rozpoznaniem raka piersi dominuje podtyp luminalny — w krajach uprzemysłowionych jego częstość sięga nawet 80% wszystkich przypadków. Ważnym elementem leczenia tych chorych jest hormonoterapia, którą stosuje się w ramach postępowania uzupełniającego po radykalnym zabiegu operacyjnym oraz w leczeniu choroby zaawansowanej. W tej drugiej sytuacji hormonoterapia jest postępowaniem preferowanym. Niestety, zarówno podczas hormonoterapii uzupełniającej, jak i paliatywnej obserwuje się oporność na leki. Zdefiniowano hormonooporność pierwotną i wtórną. Metody zapobiegania temu zjawisku i jego zwalczania opierały się głównie na kojarzeniu preparatów hormonalnych z różnymi lekami ukierunkowanymi molekularnie. Dotychczas największym sukcesem tej koncepcji okazało się zastosowanie inhibitorów kinaz cyklicznych 4 i 6 w połączeniu z hormonoterapią. Takie skojarzenie leków wykorzystane w ramach pierwszej lub kolejnych linii leczenia paliatywnego istotnie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i jest obciążone względnie małą toksycznością. Dotychczas zarejestrowano trzy preparaty z tej grupy do leczenia zaawansowanego raka piersi: palbociclib, rybociclib i abemaciclib. W niniejszym artykule omówiono mechanizm działania inhibitorów kinaz cyklicznych 4 i 6 oraz dokonano przeglądu najważniejszych badań klinicznych, które stały się podstawą do zarejestrowania tych leków.

Słowa kluczowe: inhibitory CDK 4 i 6, palbociclib, rybociclib, abemaciclib, hormonoterapia, rak piersi, kinazy cykliczne

ABSTRACT

Luminal subtype predominates in patients diagnosed with breast cancer — the incidence in developed countries is up to 80% of all cases. Hormonal therapy is an important part of the treatment; this is used as adjuvant treatment after radical surgery, and is also the preferred option of palliative systemic treatment. Unfortunately, during adjuvant hormonal treatment as well as palliative therapy, primary or secondary resistance may appear. To prevent and overcome these phenomena a strategy of combined pharmacological treatment was developed. In many clinical trials the effectiveness of doublets composed of hormonal and molecularly targeted drugs was assessed. So far, combination of hormonal therapy with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors appears to be the most successful. Such a combination used in the first or further lines of palliative treatment prolongs progression-free survival. Moreover, its toxicity is relatively low and manageable. Until now, three drugs have been approved for treatment of breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. This review describes the mechanism of action of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors and summarises the most relevant trials, which have become the basis of these drugs' approval.

Key words: CDK 4 and 6 inhibitors, palbociclib, ribociclib, abemaciclib, hormoneotherapy, breast cancer, cyclin-dependent kinase

Wstęp

Rak piersi jest heterogenną jednostką chorobową — obejmuje nowotwory o zróżnicowanej biologii i odmiennym przebiegu, różnej wrażliwości na leki i różnym rokowaniu. Wzorując się na klasyfikacji molekularnej dokonanej na podstawie analizy ekspresji genów, wyróżniono — na podstawie ocenionej immunohistochemicznie ekspresji receptorów hormonalnych (HRs, *hormone receptors*) HER2 i Ki67 — cztery podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2-zależny i potrójnie ujemny. Szacuje się, że w krajach zachodnich guzy z ekspresją receptorów hormonalnych stanowią ok. 80% przypadków raka piersi [1]. Nieodpowiednim elementem leczenia systemowego chorych z takimi rakami jest hormonoterapia. Ma ona zastosowanie zarówno w leczeniu radykalnym, jak i paliatywnym. Jest leczeniem pierwszego wyboru u chorych na zaawansowanego raka piersi bez cechy HER2, z wyjątkiem sytuacji, gdy choroba przebiega wyjątkowo dynamicznie i wiąże się z ryzykiem niewydolności krytycznych narządów miękkich. W hormonoterapii uzupełniającej chorych na raka piersi stosuje się: tamoksyfen (SERM, *selective estrogen receptor modulators*), analogi gonadoliberyny (LHRH, *luteinizing-hormone-releasing hormone analogues*), inhibitory aromatazy (AI, *aromatase inhibitors*) — zarówno steroidowe (eksemestan), jak i niesteroidowe (NSAI, *non-steroidal aromatase inhibitors*; anastrozol, letrozol). W chorobie rozsianej stosowane są ponadto: fulwestrant (selektywny antagonist receptoru estrogenowego; SERD, *selective estrogen receptor down regulator*), octan megestrolu i medroksyprogesteron. Inhibitory aromatazy i fulwestrant mogą być stosowane tylko u chorych z nieczynnymi hormonalnie jajnikami albo po naturalnej lub sztucznie wywołanej menopauzie [2, 3].

Istotnym problemem związanym z hormonoterapią jest pojawiająca się w różnym momencie leczenia oporność na leki. Według metaanalizy *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* [4] podczas hormonoterapii uzupełniającej tamoksyfenem w ciągu 5 lat dochodzi do nawrotu u ok. 15% chorych. Nawroty obserwuje się także wiele lat po zakończeniu leczenia: po 10 latach ich odsetek wzrasta do 25%, a po 15 latach — do 33%. Około 50–70% chorych z rozsianym rakiem piersi odnosi korzyść kliniczną z zastosowania pierwszej linii hormonoterapii, u pozostałych chorych obserwuje się pierwotną oporność na leczenie hormonalne [5]. W zasadzie u wszystkich chorych leczonych paliatywnie dochodzi do powstania oporności na leczenie, a wraz z kolejnymi liniami hormonoterapii skraca się czas trwania odpowiedzi na nią. Pierwotną hormonooporność definiuje się jako nawrót w ciągu pierwszych 2 lat trwania uzupełniającej hormonoterapii lub progresję w ciągu 6 miesięcy od włączenia paliatywnego leczenia hormonalnego. Jako wtórna hormonooporność określana jest natomiast

sytuacja, gdy nawrót występuje w trakcie uzupełniającej hormonoterapii, ale później niż 2 lata od jej rozpoczęcia, lub po jej zakończeniu bądź też do progresji dochodzi w trakcie leczenia paliatywnego później niż 6 miesięcy od jego włączenia [6].

W celu przeciwdziałania powstawaniu oporności na leczenie hormonalne podjęto próby skojarzenia hormonoterapii z lekami ukierunkowanymi molekularnie: — inhibitorami kinazy mTOR (kinaza ssaczego celu dla rapamycyny; *mammalian target of rapamycin kinase*): eksemestan z ewerolimusem [5], letrozol z temsyrolimusem [7], tamoksyfen z ewerolimusem [8]; — lekami anty-HER2: AI z trastuzumabem [9–11], letrozol z lapatynibem [12], fulwestrant z lapatynibem [13]; — inhibitorami kinazy 3 fosfatydyloinozytoli (PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*): fulwestrant z piktilizybem [14], fulwestrant z buparlizybem [15]; — inhibitorem 26S proteasomu: fulwestrant z bortezomibem [16]; — inhibitorem deacetylazy histonowej: eksemestan z entinostatem [17].

Większość tych prób zakończyła się jednak niepowodzeniem i leki te (poza ewerolimusem) nie weszły do praktyki klinicznej.

Dotychczas największym sukcesem okazało się skojarzenie leków hormonalnych z inhibitorami kinaz cyklozależnych 4 i 6 (CDK 4 and 6, *cyclin-dependent kinases 4 and 6*). Taka terapia nie tylko umożliwia istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z wyłącznym leczeniem hormonalnym, ale także jest obciążona względnie małą toksycznością. Niniejsza praca stanowi przegląd piśmiennictwa poświęconego zastosowaniu inhibitorów CDK 4 i 6 — palbocyklibu, rybocyklibu i abemacyklibu — u chorych na raka piersi, ze szczególnym uwzględnieniem aktywności tych leków u pacjentek z chorobą zaawansowaną z ekspresją receptorów hormonalnych bez cechy HER2.

Mechanizm działania inhibitorów CDK 4 i 6

Komórki nowotworowe charakteryzują się utratą kontroli namnażania i starzenia, co jest wynikiem zaburzenia czynności tzw. punktów kontrolnych cyklu komórkowego. Jednym z nich jest punkt kontrolny w fazie G1, w którym po sprawdzeniu obecności uszkodzeń DNA komórka przechodzi do fazy podziału lub zostaje zatrzymana w fazie spoczynkowej G0. Przejście przez ten punkt i postęp cyklu komórkowego zależą także od obecności korzystnych warunków metabolicznych komórki oraz wielu sygnałów promujących i hamujących wzrost, także pozakomórkowych. Po przejściu przez ten punkt kontrolny komórka kontynuuje cykl podziałowy niezależnie od obecności czynników wzrostu, dlatego

jest on także nazywany punktem restrykcyjnym [18]. Bezpośrednim regulatorem punktu kontrolnego w fazie G1, skupiającym wspomniane wcześniej sygnały, jest mechanizm, w którym centralną rolę odgrywa supresorowe białko siatkówcza (RB, *retinoblastoma protein*). Nieufosforylowane białko RB hamuje postęp cyklu komórkowego, natomiast jego fosforylacja za pośrednictwem kompleksu kinaz cyklozależnych 4 i 6 oraz cykliny D umożliwia przejście cyklu do kolejnej fazy [19, 20]. Tu właśnie mają punkt uchwytu leki z grupy inhibitorów CKD 4 i 6 — hamując fosforylację białka RB, uniemożliwiają postępu cyklu komórkowego. Mechanizm ten przedstawiono na rycinie 1. Badania przedkliniczne wykazały, że krótkotrwałe zahamowanie kinaz CDK 4 i 6 powoduje czasowe zatrzymanie cyklu komórkowego w punkcie kontrolnym fazy G1, następnie zaś cykl komórkowy postępuje. W przypadku długotrwałej inhibicji CDK 4 i 6 podtrzymane jest zahamowanie cyklu komórkowego, po czym inicjowana jest apoptoza lub następuje starzenie się komórki [21]. Badania nad hamowaniem aktywności kinaz cyklozależnych w komórkach nowotworowych rozpoczęto od związków o właściwościach nieselektywnych inhibitorów tych enzymów, takich jak flawopirydol (alwocyklib, hamuje CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, CDK7 i CDK9) czy roskowityna (selicyklib, hamuje CDK1, CDK2, CDK4, CDK7 i CDK9) [19]. Niestety, aktywność tych substancji wobec komórek guzów narządowych była ograniczona, a toksyczność duża, zwłaszcza mielotoksyczność.

Przełomem w tych badaniach było stworzenie selektywnych inhibitorów CDK 4 i 6, spośród których trzy związki wykazały szczególnie obiecujące właściwości i doczekały się kolejnych faz badań klinicznych uwieńczonej sukcesami. Palbocyklib (Ibrance, PD-0332991; Pfizer), rybocyklib (LEE011; Novartis) i abemacyklib (LY2835219; Eli Lilly & Company) są silnymi, selektywnymi inhibitorami CDK 4 i 6 i wcale lub w bardzo małym stopniu hamują inne kinazy cyklozależne (palbocyklib hamuje aktywność CDK1 1000 razy słabiej, abemacyklib — przynajmniej 160 razy słabiej, a rybocyklib — ponad 1000 razy słabiej). Leki te są inhibitorami kompetycyjnymi — współzawodniczą z cząsteczkami ATP o wiązanie z miejscem aktywnym kinaz [20]. Co ważne, stosuje się je doustnie. Palbocyklib i rybocyklib mają bardzo podobną strukturę chemiczną, amebacyklib różni się od nich budową i istnieją doniesienia, że ma większą zdolność przechodzenia przez barierę krew–mózg niż dwa pozostałe inhibitory, szczególnie palbocyklib [22].

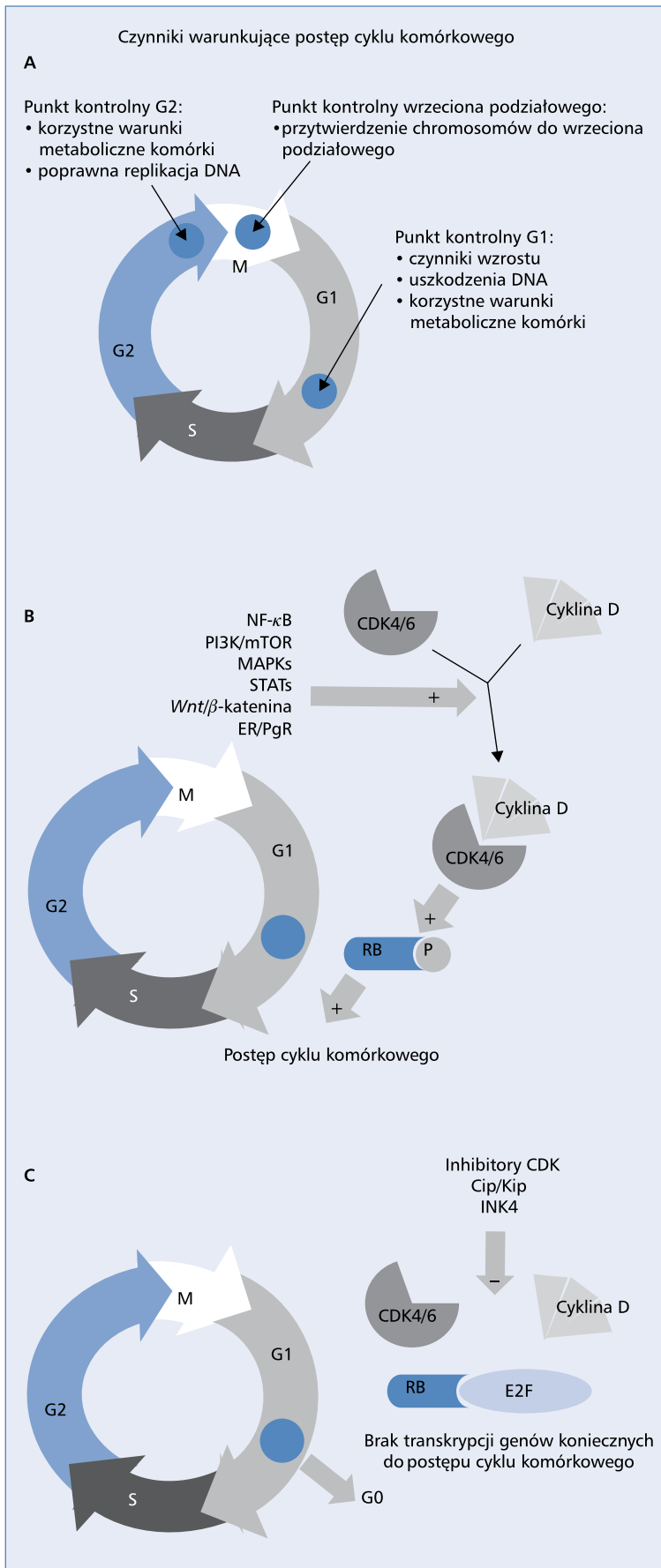
Tak jak w przypadku innych cytostatyków, właściwości przeciwnowotworowe inhibitorów CDK można wzmocnić poprzez ich skojarzenie z lekami z innych grup. Należy jednak zauważyć, że poprzez zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G1 inhibitory CDK 4 i 6 mogą wykazywać właściwości antagonistyczne wobec leków mających punkt uchwytu w fazie syntezy lub w mi-

tozie, a nawet wobec promieniowania jonizującego [23, 24]. Rozwiązaniem tego problemu może być podawanie dodatkowych leków w ustalonych punktach czasowych, tak aby zsynchronizować cykl komórkowy i uwrażliwić różne populacje komórek na ich działanie [20, 24]. Teoretycznie inhibitory CDK 4 i 6 mogą antagonizować działanie blokerów immunologicznych punktów kontrolnych, gdyż aktywowane limfocyty T potrzebują sprawnego działania kinaz cyklozależnych.

Dean i wsp. zbadali efekt zahamowania aktywności CDK 4 i 6 na liniach komórkowych poddanych działaniu promieniowania gamma [24]. Zaobserwowano istotne przesunięcie naprawy podwójnych pęknięć nici DNA z mechanizmu homologicznej rekombinacji (zapewniającego naprawę względnie wolną od błędów) w kierunku mechanizmu niehomologicznego łączenia końców (NHEJ, *non-homologous end joining*). Ten mechanizm jest obciążony większą liczbą błędów, co może powodować niestabilność genomu i generować lub przyspieszać karcynogenezę. Stąd z dużą ostrożnością należy podchodzić do planowania badań oceniających skojarzenie inhibitorów CDK z chemioterapią, szczególnie w ramach leczenia radykalnego.

Takie niebezpieczeństwo raczej nie dotyczy skojarzenia inhibitorów CDK 4 i 6 z lekami hormonalnymi. Po pierwsze, teoretycznie działanie estrogenów jako czynników pobudzających wzrost i namnażanie komórek napędza mechanizm zależny od cykliny D, kinaz cyklozależnych i białka RB. Po drugie, na modelach komórkowych i zwierzęcych udowodniono silne powiązanie między działaniem estrogenów a pobudzeniem wspomnianego mechanizmu: aktywowane receptory estrogenowe (ER, *estrogen receptors*) jako czynniki transkrypcyjne zwiększają ekspresję cykliny D, a w komórkach raka piersi z ekspresją ER dochodzi do silnej aktywacji CDK 4 i 6 za pośrednictwem tych receptorów oraz innych ścieżek sygnałowych uczestniczących w onkogenezie [20]. Dodatkowo, trwale zwiększona aktywność cykliny D1 i fosforylacja białka RB mają prawdopodobnie związek z powstawaniem hormonoporności komórek raka piersi [25]. Inhibitory CDK 4 i 6 wykazują działanie w komórkach z ekspresją białka RB i okazuje się, że cechą tą charakteryzuje się ponad 90% raków piersi ER+ [26]. U chorych na raka piersi odnotowano także zwiększenie aktywności pozostałych białek zaangażowanych w mechanizm oparty na działaniu białka RB. Amplifikację genu *CCND1*, kodującego cyklinę D1, odnotowano u 38% chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją HER2, u 58% chorych na raka luminalnego B i u 29% chorych na raka luminalnego A, natomiast zwiększenie liczby kopii *CDK4* — odpowiednio, u 24%, 25% i 14% [27].

Teoretyczne założenie, że leki hamujące CDK 4 i 6 powinny wykazywać efekt przeciwnowotworowy wobec komórek raka piersi z cechą ER i synergizm działania



Rycina 1A. Czynniki warunkujące przejście cyklu komórkowego przez punkty kontrolne; **B.** Przejście cyklu komórkowego przez punkt kontrolny w przypadku aktywnych kinaz cyklinozależnych 4 i 6: kompleks serynowo-treoninowych kinaz białkowych utworzony z cyklinozależnych kinaz 4 i 6 i ich aktywujących podjednostek — cyklin D1, D2 i D3 fosforyluje białko RB oraz pokrewne białka P107 i 130. Uniemożliwia to sekwestrację czynników transkrypcyjnych z rodziny E2F, co skutkuje ekspresją genów odpowiedzialnych za postęp cyklu komórkowego. Postęp cyklu komórkowego za pośrednictwem wspomnianego mechanizmu promują liczne ścieżki sygnałowe i czynniki wzrostu (NF- κ B, PI3K/mTOR, MAPKs, STATs, Wnt/ β -katenina, ER/PgR); **C.** Zatrzymanie cyklu komórkowego w punkcie kontrolnym w przypadku zahamowania kinaz cyklinozależnych: białko RB w stanie hipofosforylacji wiąże czynniki transkrypcyjne z rodziny E2F i uniemożliwia ekspresję genów zaangażowanych w przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do S. Wewnątrzkomórkowymi naturalnymi niespecyficznymi inhibitorami kinaz cyklinozależnych są białka z rodziny Cip-Kip, natomiast białka z rodziny INK4 specyficznie hamują CDK4 i 6. CDK 4/6 (*cyclin-dependent kinases 4/6*) — kinazy cyklinozależne 4/6; mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*) — kinaza ssaczego celu dla rapamycyny; NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) — jądrowy czynnik transkrypcyjny; MAPKs (*mitogen-activated protein kinases*) — kinazy aktywowane mitogenami; STATs (*signal transducers and activators of transcription*) — białka przekazujące sygnał i aktywujące transkrypcję; ER — receptor estrogenowy; PgR — receptor progesteronowy; Wnt — glikoproteina sygnałowa; PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*) — kinaza 3 fosfatydiloizotylozu; RB (*retinoblastoma protein*) — białko siatkówcza

z hormonoterapią, potwierdzono w badaniach na liniach komórkowych [28], modelach zwierzęcych [29, 30] oraz w badaniach klinicznych 1. fazy [28, 29]. Ich pozytywne wyniki stały się punktem wyjścia dla badań kolejnych faz.

Palbocyklib — badania rejestracyjne

Palbocyklib jest pochodną pirydopirymidyny. Lek wykazuje aktywność także wobec komórek raka piersi z cechą HER2, szczególnie gdy towarzyszy jej ekspresja ER [28]. Czas półtrwania leku wynosi ok. 26 godzin, rekomendowana dawka dobową to 125 mg, lek jest podawany w schemacie 3/1 (przyjmowany codziennie przez 3 tygodnie, następnie 1 tydzień przerwy). Przy takim dawkowaniu nadir liczby neutrofilów i płytek krwi obserwuje się zwykle w tygodniu, w którym lek nie jest przyjmowany, po czym następuje zwiększenie liczby krwinek [20]. Najczęściej obserwowane są hematologiczne działania niepożądane, natomiast do pozostałych należą: zmęczenie, biegunka, nudności, zaparcie; zwykle nie mają one dużego nasilenia.

Skuteczność palbocyklibu stosowanego w monoterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi oceniono w badaniu 2. fazy, które opublikowali DeMichele i wsp. [31]. Do badania włączono 37 chorych, u których w komórkach raka piersi potwierdzono immunohistochemicznie ekspresję białka RB. Trzydzieści jeden osób miało profil receptorowy ER+/HER2-, 2 — ER+/HER2+, a 4 — ER-/HER2-. Dwadzieścia cztery chore otrzymały wcześniej przynajmniej dwie linie hormonoterapii, a 28 — przynajmniej dwie linie chemioterapii. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były odpowiedź bezpośrednia i tolerancja leczenia, wtórnymi — czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i ocena potencjalnych czynników predykcyjnych (ekspresja/lokalizacja białka RB, ekspresja Ki67, utrata białka i amplifikacja *CCND1*). Korzyść kliniczną [częściowe odpowiedzi (PR, *partial response*) i stabilizacja choroby (SD, *stable disease*) przez co najmniej 6 miesięcy] odnotowano u 19% wszystkich chorych, a mediana PFS wyniosła 3,7 miesiąca. Wyniki te były numerycznie lepsze u chorych z ekspresją ER oraz u chorych, które otrzymywały wcześniej hormonoterapię. Niestety, nie udało się wykazać wartości predykcyjnej badanych biomarkerów. Wyniki badania potwierdziły skuteczność leku u chorych na zaawansowanego raka piersi i jeszcze raz zwróciły uwagę na grupę chorych z ekspresją ER jako szczególnych beneficjentek tej terapii. Monoterapia palbocyklibem u tych chorych umożliwiła osiągnięcie PFS zbliżonego do wyników hormonoterapii kolejnych linii.

Badania poświęcone skuteczności skojarzenia palbocyklibu z lekami hormonalnymi w kolejnych rzutach leczenia paliatywnego były opatrzone akronimem PA-

LOMA (*Palbociclib: Ongoing Trials in the Management of Breast Cancer*).

Badanie PALOMA-1

Do badania 2. fazy PALOMA-1/TRIO-18 włączono chore po menopauzie z profilem receptorowym ER+/HER2-, które nie otrzymały dotychczas paliatywnego leczenia systemowego [32]. Chore przydzielano kolejno do dwóch grup: kwalifikacja do grupy pierwszej opierała się jedynie na wspomnianym profilu receptorowym, przy kwalifikacji do drugiej oprócz cechy ER+/HER2- wymagana była także obecność amplifikacji genu kodującego cyklinę D1 (*CCND1*), utrata genu białka P16 (*INK4A/CDKN2A*) lub obie te cechy. Chore z obu grup przydzielano do dwóch ramion badania: otrzymującego letrozol (dawkowanie standardowe) lub letrozol w skojarzeniu z palbocyklibem (dawkowanie jak wyżej). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS oceniany przez badacza. Nabór do grupy drugiej zatrzymano po nieplanowanej doraźnej analizie wyników w grupie pierwszej, która wykazała znacznie większą skuteczność leczenia skojarzonego. Badacze doszli do wniosku, że dalszy nabór chorych na podstawie kryteriów molekularnych nie usprawni kwalifikacji chorych do badania w porównaniu z samą oceną stanu ER/HER2. Dopuszczono także łączną analizę PFS w obu grupach. Do badania włączono 165 chorych. Po ok. 28–29 miesiącach obserwacji mediany PFS wyniosły, odpowiednio, 10,2 i 20,2 miesiąca dla chorych leczonych letrozolem i obydwoma lekami [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 0,488; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,319–0,748; $p = 0,0004$]. W grupie pierwszej, liczącej 66 chorych, mediany PFS wyniosły, odpowiednio, 5,7 i 26,1 miesiąca (HR 0,299; 95% CI 0,156–0,572; $p < 0,0001$), a w grupie drugiej, liczącej 99 chorych — 11,1 i 18,1 miesiąca (HR 0,508; 95% CI 0,303–0,853; $p = 0,0046$).

Na podstawie tych wyników amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w lutym 2015 roku dokonała przyspieszonej rejestracji palbocyklibu w omawianym wskazaniu. W marcu 2017 roku lek zarejestrowano w normalnym trybie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej linii leczenia paliatywnego pomenopauzalnych chorych na raka piersi HR+/HER2-.

Było to możliwe dzięki potwierdzeniu znaczących wyników badania PALOMA-1 w badaniu 3. fazy PALOMA-2, dotyczącym pacjentek wcześniej nieleczonych systemowo z powodu zaawansowanej choroby.

Badanie PALOMA-2

Kryteria włączenia do badania PALOMA-2 były takie jak w przypadku grupy pierwszej omawianego wyżej badania PALOMA-1. Chore również przydzie-

lano do dwóch ramion — leczenia doświadczalnego (palbocyklid i letrozol) i standardowego (letrozol) w stosunku 2:1 [33]. Protokół badania nie zezwalał na procedurę zmiany ramienia badania po stwierdzeniu progresji (*crossover*). Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS oceniany przez badacza, wtórnymi punktami były czas całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, *overall response rate*), odsetek chorych uzyskujących korzyść kliniczną (CBR, *clinical benefit rate*), wyniki leczenia oceniane przez pacjentki, farmakokinetyka i bezpieczeństwo. Do badania włączono 666 chorych. Prawie połowa z nich miała przerzuty do narządów miękkich, 37% pacjentek chorowało na nowo rozpoznane rozlane raka piersi. Sześćdziesiąt trzy procent chorych otrzymało wcześniejsze leczenie systemowe jako składową leczenia radykalnego: prawie połowa wszystkich chorych chemioterapię, 56% — hormonoterapię (w tym 46% wszystkich chorych przyjmowało tamoksyfen, a 21% — NSAI). Mediany PFS wyniosły, odpowiednio, 24,8 i 14,5 miesiąca (HR 0,58; 95% CI 0,46–0,72; $p < 0,001$). Analiza podgrup wykazała większą skuteczność leczenia skojarzonego niezależnie od wieku (< 65 lat lub ≥ 65 lat), rasy (kaukaska lub azjatycka), lokalizacji przerzutów (trzewne lub inne), przebycia wcześniejszej uzupełniającej hormonoterapii czy chemioterapii, rodzaju ostatnio otrzymanego leku hormonalnego (AI lub antyestrogen) ani podtypu histologicznego (rak przewodowy lub zrazikowy), co potwierdziło wyniki uzyskane w badaniu PALOMA-1 [34]. Jakość życia chorych włączonych do badania oceniano na podstawie kwestionariusza FACT-B (*Functional Assessment of Cancer Therapy — Breast*) obejmującego całościową ocenę jakości życia (FACT-G, *FACT — General*) oraz jakości życia związanej z rakiem piersi (BCS, *The Breast Cancer-Specific Subscale*). Kwestionariusz oceniał pięć aspektów dobrostanu chorych: fizyczny, społeczny, emocjonalny, funkcjonalny i związany z chorobą (BCS). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianie jakości życia chorych podczas terapii palbocyklidem i letrozolem w porównaniu z samą hormonoterapią. Autorzy badania wnioskują, że leczenie skojarzone, podobnie jak standardowa hormonoterapia pierwszej linii, umożliwia utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQOL, *health related quality of life*) [35].

W momencie ukazania się wyżej omawianych publikacji w obu badaniach nie uzyskano jeszcze wyników dotyczących przeżycia całkowitego. Takie dane z badania PALOMA-1/TRIO-18 zaprezentowano na tegorocznym (2017) kongresie ASCO (*American Society of Clinical Oncology*). Do grudnia 2016 roku odnotowano 116 zgonów. Mediany OS wyniosły, odpowiednio, 37,5 i 34,5 miesiąca, a różnica w liczbach zgonów nie była istotna (HR 0,897; 95% CI 0,623–1,294; $p = 0,281$) [36].

Nie stwierdzono także różnicy, analizując oddzielnie przeżycie chorych z obu grup badania. Te rozczarowujące dane autorzy próbują wyjaśnić m.in. tym, że badanie 2. fazy nie było odpowiednio zaprojektowane do oceny OS, nieco więcej chorych leczonych w badaniu standardowo otrzymało potem dalsze leczenie przeciwnowotworowe (86% vs. 79%), więcej chorych otrzymało także co najmniej trzy linie leczenia paliatywnego (37% vs. 18%). Z drugiej strony, mniej niż 3% chorych było leczonych po progresji inhibitorem CDK 4 i 6. Z tym większą niecierpliwością oczekuje się wyników badania PALOMA-2 dotyczących OS, aczkolwiek z już nieco mniejszym optymizmem.

Badanie PALOMA-3

Wartość kliniczną palbocyklidu oceniono również u chorych wcześniej poddawanych hormonoterapii paliatywnej. Zagadnieniu temu poświęcono badanie 3. fazy PALOMA-3, w którym porównano skojarzenie palbocyklidu (dawkowanie standardowe) i fulwestrantu (500 mg, dawkowanie standardowe) z monoterapią fulwestrantem, a randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1 [37, 38]. Do badania włączono 521 chorych na zaawansowanego raka piersi z profilem receptorowym HR+/HER2–, które przebyły już wcześniej leczenie hormonalne: 40% chorych otrzymało wcześniej AI, 14% — tamoksyfen, a 46% — oba rodzaje leków. Trzydzieści trzy procent chorych otrzymało chemioterapię paliatywną, 37% chorych otrzymało dotychczas przynajmniej dwie linie jakiegokolwiek farmakologicznego leczenia paliatywnego. Co ważne, 21% pacjentek włączonych do badania było przed menopauzą — zastosowano u nich farmakologiczną supresję czynności jajników. Mediana czasu obserwacji wyniosła ponad 15 miesięcy. Leczenie skojarzone okazało się skuteczniejsze w odniesieniu do PFS, który był pierwszorzędnym punktem końcowym. Mediany PFS wyniosły, odpowiednio, 11,2 i 4,6 miesiąca (HR 0,50; 95% CI 0,40–0,62; $p < 0,0001$). Drugorzędnymi punktami końcowymi badania były m.in. czas całkowitego przeżycia, odsetek odpowiedzi obiektywnych, wynik leczenia oceniany przez pacjentki, farmakokinetyka, bezpieczeństwo leczenia i ocena biomarkerów w tkance guzów [mutacje genu *PIK3CA*, ilościowa ocena ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych (PR, *progesterone receptors*)] [38]. W momencie publikacji pierwszych wyników badania dojrzałe dane dotyczące OS nie były jeszcze dostępne, ale protokół badania nie zezwalał na zmianę ramienia badania po stwierdzeniu progresji (*crossover*), co pozwala oczekiwać wiarygodnych danych. Wśród wyników raportowanych przez chore znalazła się ocena jakości życia związana ze zdrowiem, mierzona kwestionariuszami EQ-5D (*The EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire*), EORTC QLQ-C30 [*The European*

Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Module] i QLQ-BR23 (The EORTC Breast Cancer Module). Leczenie skojarzone umożliwiło chorym utrzymanie ogólnej jakości życia, podczas gdy w grupie pacjentek leczonych fulwestrantem i placebo uległa ona istotnemu pogorszeniu ($p = 0,03$). Leczenie eksperymentalne umożliwiło także chorym poprawę funkcjonowania emocjonalnego w porównaniu z placebo ($p = 0,002$) [37]. Niestety, nie udało się zidentyfikować biomarkerów o wartości predykcyjnej dla terapii eksperymentalnej. Mutacje genu *PIK3CA* oceniane w krążącym we krwi nowotworowym DNA u 395 chorych włączonych do badania wykryto w 33% przypadków. Nie stwierdzono związku między stanem genu *PIK3CA* a skutecznością leczenia. Takiego związku nie znaleziono także dla stopnia ekspresji receptorów hormonalnych ani dla rodzaju stosowanego dotychczas leczenia hormonalnego czy odpowiedzi na nie [38].

Działania niepożądane palbocyklibu

W cytowanych wyżej badaniach najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były zaburzenia hematologiczne. Neutropenię odnotowano u 54% chorych leczonych palbocyklibem i letrozolem [32] i u 65% chorych leczonych palbocyklibem i fulwestrantem [37]. Dla porównania, po samym leczeniu hormonalnym odsetki te wyniosły po 1%.

Leukopenię odnotowano, odpowiednio, u 19% i 28% chorych leczonych przy zastosowaniu wymienionych wyżej terapii skojarzonych. Mimo tak częstych neutropenii chore leczone palbocyklibem rzadko doświadczały gorączki neutropenicznej — w badaniu PALOMA-1 nie odnotowano takich przypadków, a w badaniach PALOMA-2 i PALOMA-3 jej epizody wystąpiły, odpowiednio, u 8 (1,8%) i 3 chorych (1%) [32, 33, 37]. Poważne działania niepożądane w badaniach PALOMA-2 i PALOMA-3 wystąpiły, odpowiednio, u 20% i 13% chorych leczonych eksperymentalnie oraz u 10% i 14% leczonych standardowo. Odnotowane w obu badaniach inne niż hematologiczne działania niepożądane w 3.–4. stopniu, występujące u przynajmniej 1% chorych, obejmowały: zmęczenie, niedokrwistość, małopłytkowość, duszność. W obu cytowanych badaniach z powodu działań niepożądanych przerwano terapię w grupach leczonych doświadczalnie i standardowo, odpowiednio, u 9,7% i 5,9% oraz u 2,6% i 1,7%. Zatem dodanie palbocyklibu do hormonoterapii paliatywnej pierwszej lub kolejnej linii okazało się nie tylko skuteczną, ale także bezpieczną i względnie dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną.

Wyniki cytowanego wyżej badania PALOMA-3 umożliwiły zarejestrowanie przez FDA w lutym 2016 roku palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem do

leczenia chorych na raka piersi z cechą HR+/HER2– po niepowodzeniu wcześniejszej hormonoterapii.

Zgodnie z europejską rejestracją palbocyklibu lek można podawać chorym zarówno przed menopauzą, jak i po niej w pierwszej albo kolejnej linii. Rejestracja palbocyklibu w pierwszej linii hormonoterapii w skojarzeniu z AI u chorych przed menopauzą nie ma bezpośredniego potwierdzenia w badaniu klinicznym 3. fazy. U chorych przed menopauzą hormonoterapię należy skojarzyć z analogiem LHRH.

Palbocyklib — trwające badania kliniczne u chorych na raka piersi

Jakkolwiek palbocyklib doczekał się już rejestracji w dwóch wskazaniach u chorych na raka piersi, obecnie trwa ponad 50 badań klinicznych różnych faz oceniających jego skuteczność w poszczególnych grupach chorych z tym rozpoznaniem [39]. U chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2– ocenia się skojarzenie inhibitora CDK 4 i 6 z tamoksyfenem lub fulwestrantem w pierwszej linii leczenia. Bardzo interesujących wyników może dostarczyć badanie 3. fazy PEARL. W badaniu tym chore, które miały progresję w trakcie leczenia z użyciem NSAI albo wkrótce po jego zakończeniu, otrzymują palbocyklib skojarzony z eksemestanem lub fulwestrantem albo chemioterapię kapecytabiną. Badacze poświęcili też uwagę chorym przed menopauzą. Badanie FATIMA porównuje skuteczność skojarzenia palbocyklibu, eksemestanu i supresji czynności jajników ze skutecznością samej hormonoterapii. W innym badaniu u takich właśnie pacjentek porównano skojarzenie palbocyklibu z hormonoterapią do chemioterapii kapecytabiną. Kolejne interesujące badania, aczkolwiek fazy 1.b/2., oceniają skojarzenie palbocyklibu z nowymi lekami z grupy SERD, wykazującymi biodostępność po podaniu doustnym (SAR439859 i GDC0810). W fazie 1./2. znajduje się także badanie, które ocenia skuteczność skojarzenia palbocyklibu z hormonoterapią (anastrozol) i lekami anty-HER2 (trastuzumab z pertuzumabem) w pierwszej linii leczenia u chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2+. Z myślą o chorych z takim samym rozpoznaniem podjęto badanie 3. fazy PATINA, w którym pacjentki po wstępnej chemioterapii z trastuzumabem i pertuzumabem są włączane do terapii podtrzymującej z zastosowaniem obu przeciwciał i hormonoterapii z ewentualnym skojarzeniem z palbocyklibem. Ocenie klinicznej poddawana jest również aktywność palbocyklibu wobec przerzutów do mózgu u chorych HER2+. U chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptora androgenowego (AR, *androgen receptor*) oceniana jest skuteczność skojarzenia palbocyklibu z bikalutamidem. We wczesnych fazach są badania,

które oceniają aktywność skojarzenia palbocyklibu z inhibitorami mTOR (ewerolimus, AZD2014) czy PI3K (gedatolisyb, kopanlisyb). Ocenie poddano także palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią i ewentualnie z inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (awelumab, pembrolizumab) u chorych, które były już leczone lekiem z grupy CDK 4 i 6.

Palbocyklib jest również testowany w ramach leczenia przedoperacyjnego u chorych HR+/HER2– w skojarzeniu z hormonoterapią (PELOPS, PALLET). Interesująca jest konstrukcja badania NEOPAL, do którego są włączane chore z rozpoznaniem podtypu luminalnego raka piersi małego i średniego ryzyka, ocenionego na podstawie sygnatury genowej PAM50. U pacjentek tych porównuje się skuteczność skojarzenia palbocyklibu z letrozolem ze skutecznością chemioterapii 3 × FEC → 3 × docetaksel. Podobny zamysł legł u podstaw badania PREDIXLumB, choć w tym wypadku podtyp raka piersi jest oceniany na podstawie ekspresji ER, PgR i Ki67. Chore z podtypem luminalnym B albo luminalnym A z zajętymi węzłami chłonnymi lub w wieku poniżej 40. rż. są przydzielane do dwóch ramion: chemioterapii paklitaksemem albo hormonoterapii skojarzonej z palbocyklibem. Natomiast w badaniu PREDIXLumA przydzielenie do poszczególnych rodzajów terapii zależy od ocenionej w guzie wstępnej odpowiedzi na leczenie hormonalne (zmiana ekspresji Ki67 w komórkach nowotworowych). Do badania są włączane chore na raka luminalnego A po 40. rż. z cechą N0. Przy dobrej odpowiedzi na wstępną hormonoterapię pacjentki randomizowane są do dwóch ramion: kontynuacja hormonoterapii albo leczenie skojarzone z palbocyklibem; w razie braku odpowiedzi chore otrzymują leczenie skojarzone. Trwają też badania dotyczące leczenia przedoperacyjnego u chorych HR+/HER2+ — w badaniach PALTAM i NA-PHER2 ocenia się skojarzenie palbocyklibu z hormonoterapią i trastuzumabem lub podwójną blokadą (trastuzumab + pertuzumab).

Wartość kliniczną palbocyklibu poddaje się ocenie również u chorych leczonych uzupełniająco. W badaniu PALLAS standardowa hormonoterapia jest porównywana do jej skojarzenia z 2-letnim leczeniem palbocyklibem. Badanie PENELOPE-B opracowano z myślą o chorych dużego ryzyka, które nie osiągnęły całkowitej remisji potwierdzonej mikroskopowo (pCR, *pathologic complete response*) po przedoperacyjnej chemioterapii — są one kwalifikowane do standardowej hormonoterapii albo jej skojarzenia z rocznym leczeniem palbocyklibem.

Rybocyklib — badania rejestracyjne

Badania przedkliniczne wskazują, że mechanizm działania rybocyklibu opiera się nie tylko na hamo-

waniu CDK 4 i 6, ale także na ingerencji w ścieżki przekazywania sygnału zależne od ER, PI3K i HER2. Dodatkowo, na modelach zwierzęcych wykazano aktywność przeciwnowotworową rybocyklibu w czerniakach z mutacjami aktywującymi *BRAF* lub *NRAS* [20]. Lek skojarzony z antyestrogenami hamuje wzrost guzów piersi, natomiast w skojarzeniu z inhibitorem PI3K powoduje dynamiczną regresję takich guzów [30]. Stąd zaistniały przesłanki do testowania skojarzenia tych leków w badaniach klinicznych. Dawka rybocyklibu ustalona w badaniach 1. fazy oceniających lek w monoterapii [40] wynosi 600 mg (3 tabletki); lek przyjmuje się raz dziennie codziennie przez 3 tygodnie z zachowaniem tygodniowej przerwy (cykl 4-tygodniowy), a spożycie posiłku nie wpływa na jego biodostępność. Czas półtrwania rybocyklibu wynosi ok. 30 godzin [41]. Eliminacja rybocyklibu może być zaburzona przez inhibitory lub aktywatory cytochromu CYP3A4, natomiast lek hamuje CYP3A4, CYP1A2 i BSEP, wykazując zależność dawka–efekt [20]. Działania niepożądane rybocyklibu obserwowane we wczesnych fazach badań to, podobnie jak w przypadku palbocyklibu, zaburzenia hematologiczne, ale także nudności, zmęczenie i — co ważne — bezobjawowe wydłużenie odcinka QT. W badaniu MONALEESA-1 [41] oceniano m.in. farmakodynamiczne parametry rybocyklibu podawanego w skojarzeniu z letrozolem przez 14 dni przed radykalnym zabiegiem operacyjnym u 14 pomenopauzalnych chorych na wczesnego raka piersi z cechą HR+/HER2–. Leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią letrozolem w większym stopniu wpłynęło na zmniejszenie wskaźnika Ki67 w komórkach raka. Ponadto terapia rybocyklibem spowodowała zmniejszenie ekspresji ufosforylowanego białka RB oraz genów *CDK4*, *CDK6*, *CCND2*, *CCND3* i *CCNE1*, które są zaangażowane w ścieżkę sygnałową cyklina D-CDK4/6-INK4-RB.

Badanie MONALEESA-2

Drogę do rejestracji w zastosowaniu u chorych na raka piersi utorowało rybocyklibowi badanie MONALEESA-2 [42]. W tym badaniu 3. fazy z randomizacją porównano skuteczność skojarzenia rybocyklibu z letrozolem ze skutecznością placebo z letrozolem (dawkowanie rybocyklibu jak wyżej, letrozolu — standardowe) w pierwszej linii leczenia paliatywnego u pomenopauzalnych chorych na raka piersi HR+/HER2–. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS oceniony przez badacza, wtórnymi punktami były: OS, odsetek odpowiedzi objektywnych, bezpieczeństwo, ocena jakości życia, farmakokinetyka i biomarkery odpowiedzi na leczenie. Badanie nie zezwalało na procedurę zmiany ramienia badania po stwierdzeniu progresji (*crossover*). Włączono do niego 668 chorych; 43% z nich otrzymało tamoksyfen w ramach leczenia radykalnego,

a 29% — AI (u tych chorych DFS musiał wynosić co najmniej 12 miesięcy). W momencie przygotowania pierwszej publikacji mediana obserwacji wyniosła 15,3 miesiąca i u chorych leczonych doświadczalnie nie osiągnięto mediany PFS, podczas gdy u chorych leczonych standardowo wyniosła ona 14,7 miesiąca, co wskazywało na 44-procentową redukcję ryzyka progresji (HR 0,56; 95% CI 0,43–0,72; $p = 3,29 \times 10^{-6}$ dla testowania wyższości). U pacjentek z wyjściowo mierzalną chorobą odsetki odpowiedzi obiektywnych wyniosły, odpowiednio, 53% i 37% ($p < 0,001$). Aktualizację wyników badania przedstawiono na tegorocznym kongresie ASCO (2017) [43]. W momencie kolejnej analizy wyników, po ponad 26 miesiącach obserwacji, dane dotyczące przeżycia były jeszcze niewystarczające, aczkolwiek odnotowano trend w kierunku zmniejszenia odsetka zgonów u chorych leczonych doświadczalnie (15% vs. 20%; HR 0,75; $p = 0,059$). Z kolei mediany PFS wyniosły, odpowiednio, 25,3 i 16 miesięcy (HR 0,57; $p = 9,63 \times 10^{-8}$). Większą korzyść z leczenia skojarzonego odnotowano we wszystkich analizowanych podgrupach chorych, niezależnie od ich wieku (< 65 lat, ≥ 65 lat), rasy (azjatycka, nieazjatycka), ekspresji PgR, obecności przerzutów w wątrobie lub płucach, diagnozy pierwotnie rozsianego raka piersi, rodzaju poprzedzającej hormonoterapii czy wcześniejszego stosowania chemioterapii. Natomiast dla chorych z lokalizacją przerzutów tylko w kościach różnica w PFS nie osiągnęła istotności statystycznej.

Podczas kongresu przedstawiono także wyniki dotyczące jakości życia chorych włączonych do badania MONALEESA-2 [44]. Użyto kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 i EQ-5D-5L. Wykazano, że podczas leczenia jakość życia zależna od zdrowia była utrzymana i podobna niezależnie od stosowanej terapii. Nie odnotowano istotnych statystycznie ani klinicznie różnic w raportowanych przez chore objawach, takich jak zmęczenie, nudności czy wymioty, autorzy podkreślają natomiast klinicznie ważną różnicę w zmniejszeniu dolegliwości bólowych na korzyść rybocyklibu.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia w grupach leczonych doświadczalnie i standardowo były neutropenia (59% vs. 0,9%) i leukopenia (21% vs. 0,6%). Inne niż hematologiczne działania niepożądane 3.–4. stopnia obejmowały: zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALAT; 9% vs. 1%) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT; 6% vs. 1%), infekcje (4,2% vs. 2,4%), zmęczenie (2,4% vs. 1%), biegunkę (1,2% vs. 0,9%), wymioty (3,6% vs. 0,9%), zaparcia (1,2% vs. 0%), ból pleców (2,1% vs. 0,3%). Leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych u, odpowiednio, 7,5% i 2,1% chorych. Ryzyko wystąpienia neutropenii ≥ 2 . stopnia wzrastało wraz ze stężeniem rybocyklibu w osoczu. Mimo że było to najczęstsze powikłanie leczenia rybocyklibem, to stanowiło przyczynę zakończenia terapii tylko u mniej niż 1%

chorych. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 1,5% chorych i nie wiązała się z koniecznością zakończenia leczenia. Natomiast neutropenia skutkowałą przerwami w leczeniu oraz zmniejszeniem dawki rybocyklibu, co umożliwiło zmniejszenie częstości występowania tego powikłania w miarę trwania terapii. Nowym działaniem niepożądanym odnotowanym u chorych leczonych rybocyklibem było wydłużenie odcinka QT. Odnotowano je, odpowiednio, u 3,3% i 0,3% chorych w badaniu MONALEESA-2. Spośród nich trzy pacjentki miały przerwę w leczeniu, ale tylko u jednej z nich bezpośrednim powodem wstrzymania terapii było związane z lekiem wydłużenie odcinka QT [45]. Wyniki te wskazują, że skojarzenie rybocyklibu z letrozolem jest bezpieczną opcją terapeutyczną, a działań ubocznych wynikających z leczenia można uniknąć, modyfikując dawkowanie.

Wyniki badania MONALEESA-2 stały się podstawą zarejestrowania przez FDA w marcu 2017 roku rybocyklibu w skojarzeniu z AI do leczenia chorych po menopauzie z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych bez cechy HER2 w terapii pierwszej linii. W sierpniu 2017 roku lek zarejestrowano także w Europie.

Rybocyklib — trwające badania kliniczne u chorych na raka piersi

Cytowane wyżej badanie było elementem programu badań klinicznych MONALEESA (*Mammary Oncology Assessment of LEE011's Efficacy and Safety*). Obejmuje on jeszcze dwa badania 3. fazy, opracowane z myślą o chorych na zaawansowanego raka piersi. W badaniu MONALEESA-3 ocenia się skuteczność rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z monoterapią fulwestrantem u mężczyzn i pomenopauzalnych kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2–, którzy dotychczas nie byli leczeni hormonalnie albo przebyli jedną linię hormonoterapii. Z kolei w badaniu MONALEESA-7 ocenie poddano skojarzenie rybocyklibu z tamoksyfenem lub NSAI i gosereliną w porównaniu z samą hormonoterapią u przedmenopauzalnych chorych z cechą HR+/HER2– w pierwszej linii leczenia paliatywnego. Dodatkowo trwa nabór do licznych badań poświęconych ocenie wartości klinicznej rybocyklibu u chorych z rozpoznaniem raka piersi na różnych etapach choroby nowotworowej [39]: w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu przedoperacyjnym w porównaniu z chemioterapią (CORALLEEN), w leczeniu uzupełniającym w skojarzeniu z hormonoterapią, w leczeniu paliatywnym w skojarzeniu z fulwestrantem u chorych wcześniej leczonych inhibitorem CDK 4 i 6 oraz AI (MAINTAIN), w skojarzeniu z lekami anty-HER2 u chorych z cechą HER2, w skojarzeniu z bicalutamidem u chorych na tzw. potrójnie ujemnego

raka piersi z ekspresją receptorów androgenowych czy w skojarzeniu z paklitaksemem u chorych z immunohistochemicznie potwierdzoną ekspresją białka RB w guzie. Co ciekawe, kilka projektów jest poświęconych chorym z zaawansowanym nowotworem, które przebyły kilka linii paliatywnej farmakoterapii, w tym z użyciem leków ukierunkowanych molekularnie z grupy inhibitorów CDK 4 i 6 czy inhibitorów mTOR. W badaniach tych rybocyklib kojarzony jest z innymi lekami ukierunkowanymi molekularnie (inhibitory PI3K, inhibitory mTOR). Dużą aktywność przeciwnowotworową takich skojarzeń lekowych zaobserwowano w badaniach przedklinicznych, o czym była mowa wcześniej. Warto wspomnieć o dwóch doniesieniach z kongresu *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2015, których autorami są Juric i wsp. [46] oraz Bardia i wsp. [47]. Zaprezentowano tylko częściowe wyniki obu badań fazy 1.b/2., w pierwszym oceniano skojarzenie rybocyklibu, inhibitora PI3K alpelisybu i letrozolu, w drugim — rybocyklibu, ewerolimusu i eksemestanu. W obu przypadkach badacze ocenili terapię trójlekową jako aktywną u wcześniej leczonych chorych na raka piersi, z akceptowalnym profilem toksyczności, i wskazali na konieczność kontynuacji badań takich skojarzeń w kolejnych fazach. Dodatkowo Bardia i wsp. wskazują na amplifikację genu cykliny D jako potencjalny czynnik predykcyjny dla terapii skojarzonej z użyciem rybocyklibu i inhibitora mTOR.

Abemacyklib — badania rejestracyjne

Jak już wspomniano, abemacyklib jest strukturalnie odmienny od omawianych wcześniej inhibitorów. Jego aktywność wobec CDK 4 i 6 jest 14-krotnie większa w porównaniu z wyżej omawianymi preparatami. Lek wykazuje aktywność przeciwnowotworową także wobec guzów piersi HR+/HER2+, niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small-cell lung carcinoma*), czerniaka, glejaka wielopostaciowego czy chłoniaków [29]. Ponadto przechodzi przez barierę krew–mózg i wykazuje aktywność przeciwnowotworową wobec przerzutów do mózgu, co po wstępnych badaniach na modelach zwierzęcych potwierdzono w badaniach klinicznych [29, 48]. Stężenie leku w surowicy wzrasta wraz z dawką, jego czas półtrwania waha się między 17 a 38 godzinami [29]. Dawka leku, jeśli jest stosowany w monoterapii, wynosi 200 mg 2 × dz. W skojarzeniu z hormonoterapią ustalono dawkę na 150 mg 2 × dz. Lek podawany jest w sposób ciągły. U chorych na wczesnego raka piersi HR+/HER2- leczonych przedoperacyjnie abemacyklib skojarzony z AI oraz abemacyklib w monoterapii wpłynął na większą redukcję ekspresji Ki67 w porównaniu z AI [49].

Aktywność abemacyklibu stosowanego w monoterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi

potwierdzono w badaniu 2. fazy MONARCH-1 [50]. Do badania włączono 132 chore na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, u których udokumentowano oporność na wcześniej stosowaną hormonoterapię: 64% chorych otrzymało wcześniej przynajmniej dwie linie hormonoterapii paliatywnej. Pacjentki przebyły także jedną lub dwie linie chemioterapii paliatywnej, a 28% z nich wcześniej leczono ewerolimusem. Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3 (zakres 1–8). Abemacyklib podawano w dawce 200 mg 2 × dz. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi obiektywnych, a wtórnymi punktami były m.in.: odsetek chorych odnoszących korzyść kliniczną, PFS, OS i bezpieczeństwo leczenia.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł prawie 20%, odsetek korzyści klinicznych — 42%, mediana PFS — 6 miesięcy, a mediana OS — prawie 18 miesięcy. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w 3.–4. stopniu były: biegunka (20%), zmęczenie (13%), nudności (4,5%), neutropenia (27%), leukopenia (28%), małopłytkowość (2,3%) i zwiększenie stężenia AlAT (1,5%). Mimo to leczenie z powodu działań niepożądanych zakończono u mniej niż 8% chorych. Zatem monoterapia abemacyklibem jest relatywnie bezpieczną opcją terapeutyczną dla chorych na zaawansowanego raka piersi leczonych wcześniej wieloma liniami farmakoterapii paliatywnej, a aktywność przeciwnowotworowa leku wydaje się co najmniej tak duża jak dostępnych w tym wskazaniu cytostatyków czy leków hormonalnych. Wyniki badania MONARCH-1 stały się podstawą zarejestrowania abemacyklibu we wrześniu 2017 roku przez FDA. Lek w monoterapii zarejestrowano do leczenia kobiet i mężczyzn z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych bez cechy HER2, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym paliatywnym leczeniu hormonalnym i chemioterapii.

Badanie MONARCH-2

Jednocześnie lek zarejestrowano także w skojarzeniu z fulwestrantem do leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, które doświadczyły progresji po wcześniejszej hormonoterapii. Rejestracji tej dokonano na podstawie wyników badania 3. fazy MONARCH-2, w którym porównano skuteczność skojarzenia fulwestrantu i abemacyklibu ze skutecznością monoterapii fulwestrantem [51]. Do badania włączono 669 chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, u których wystąpiła progresja podczas stosowania neoadiuwantowej lub uzupełniającej hormonoterapii, w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającej hormonoterapii albo w trakcie hormonalnego leczenia paliatywnego pierwszej linii. Chemioterapia paliatywna należała do kryteriów wyłączenia z badania. Chore przydzielano do dwóch ramion badania w stosunku

2:1 — otrzymywały abemacyklib (150 mg 2 × dz., codziennie) w skojarzeniu z fulwestrantem (dawkowanie standardowe) lub placebo i fulwestrant. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS oceniony przez badacza, punktami wtórnymi były m.in.: OS, ORR, CBR, jakość życia chorych i bezpieczeństwo leczenia. Siedemnaście procent chorych włączonych do badania było przed menopauzą; otrzymały one dodatkowo analog gonadoliberyny. Trzydzieści osiem procent chorych otrzymało wcześniej jedną linię paliatywną hormonoterapii, 70% chorych otrzymało wcześniej AI. Terapia dwulekowa okazała się skuteczniejsza w odniesieniu do PFS — mediany wyniosły, odpowiednio, PFS 16,4 vs. 9,3 miesiąca (HR 0,553; 95% CI 0,449–0,681; $p = 0,001$), ORR 48% vs. 21% ($p < 0,001$) i CBR 72% vs. 56% ($p < 0,001$). Poprawę PFS wykazano dla wszystkich analizowanych podgrup (wiek, hormonooporność pierwotna lub wtórna, ekspresja PgR, lokalizacja przerzutów, stan menopauzalny). W momencie przygotowania publikacji dane dotyczące OS były niedojrzałe, nie zaprezentowano także danych dotyczących jakości życia. Spektrum działań niepożądanych terapii w badaniu MONARCH-2 było podobne do obserwowanego w cytowanym wyżej badaniu MONARCH-1. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3.–4. stopnia były, odpowiednio dla leczenia skojarzonego i standardowego: biegunka (13% vs. 0,4%), neutropenia (27% vs. 2%), nudności (2,7% vs. 1%), zmęczenie (2,7% vs. 0,4%), ból brzucha (2,5% vs. 1%), niedokrwistość (7% vs. 1%), leukopenia (9% vs. 0%), zwiększenie stężenia AlAT (4% vs. 2%) i AspAT (2% vs. 3%). Pomimo dużego odsetka neutropenii wśród chorych leczonych abemacyklibem gorączka neutropeniczna wystąpiła tylko u 4 chorych. U chorych leczonych doświadczalnie częściej występowały infekcje, ale te w 3.–4. stopniu dotyczyły, odpowiednio, 7% i 4% chorych leczonych doświadczalnie i standardowo.

Biegunka u różnym nasileniu wystąpiła u 86% chorych leczonych abemacyklibem (25% w grupie leczonej fulwestrantem). U chorych otrzymujących inhibitor CDK 4 i 6 biegunka pojawiała się zwykle w pierwszym cyklu leczenia (ok. 6. dnia terapii) i ustępowała po leczeniu objawowym i modyfikacji dawki abemacyklibu, która była konieczna u 30% chorych. U 12% chorych leczonych inhibitorem odnotowano zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (u 1% — w stopniu 3.), gdyż lek hamuje sekrecję kreatyniny w kanalikach nerkowych.

W badaniu odnotowano 3 zgony związane ze stosowaniem abemacyklibu.

Badanie MONARCH-3

Na kongresie ESMO 2017 przedstawiono wyniki jeszcze jednego ważnego badania oceniającego skojarzenie abemacyklibu z hormonoterapią — tym razem

w pierwszej linii leczenia paliatywnego. Publikacja ukazała się wkrótce po prezentacji jego wyników [52]. Do badania 3. fazy MONARCH-3 włączono 493 pomenopauzalne chore na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2–, które dotychczas nie były leczone paliatywnie. Chore przydzielano do ramion badania w stosunku 2:1 — otrzymywały abemacyklib 150 mg 2 × dz. codziennie z NSAI (anastrozol albo letrozol) lub placebo z NSAI. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS oceniony przez badacza, wtórnymi punktami były m.in. ORR i bezpieczeństwo leczenia. Mediana czasu obserwacji w chwili dokonywania analizy wyniosła 18 miesięcy. Spośród chorych włączonych do badania 40% miało rozpoznany nowotwór w momencie rozsiewu, a u pozostałych chorych doszło do nawrotu po przynajmniej 12 miesiącach od zakończenia hormonoterapii stosowanej w ramach leczenia neoadiuwantowego lub uzupełniającego. Prawie połowa chorych otrzymała wcześniej hormonoterapię jako element leczenia radykalnego, a 27% chorych przyjmowało AI. Prawie 22% wszystkich chorych miało przerzuty tylko w kościach. W grupie chorych leczonych doświadczalnie nie osiągnięto mediany PFS, w grupie leczonej standardowo wyniosła ona 15 miesięcy (HR 0,543; 95% CI 0,409–0,723; $p = 0,000021$). Odsetki obiektywnych odpowiedzi wyniosły 48% vs. 34% ($p = 0,002$). W chwili analizy wyników brakowało jeszcze danych dotyczących OS. Co ciekawe, analiza eksploracyjna wykazała, że cecha kliniczna, jaką jest czas wolny od leczenia (TFI, *treatment-free interval*), może mieć pewną wartość predykcyjną dla leczenia inhibitorem CDK 4 i 6. Dla chorych z TFI < 36 miesięcy nie osiągnięto mediany PFS w przypadku leczenia abemacyklibem, a w grupie placebo wyniosła ona 9 miesięcy (HR 0,48; 95% CI 0,25–0,91). Natomiast dla chorych z TFI ≥ 36 miesięcy różnica w PFS nie była istotna statystycznie (HR 0,83; 95% CI 0,46–1,52). Ponadto, terapia dwulekowa była szczególnie korzystna u chorych z przerzutami do wątroby (HR 0,47; 95% CI 0,25–0,87). Działania niepożądane odnotowane w badaniu MONARCH-3 były podobne do tych, jakie obserwowano w wyżej cytowanych badaniach [52]. Zatem abemacyklib dołączył do grupy inhibitorów CDK 4 i 6, które okazały się skuteczne i względnie dobrze tolerowane w pierwszej linii leczenia paliatywnego w skojarzeniu z AI u chorych na raka piersi HR+/HER2–.

Abemacyklib — trwające badania kliniczne u chorych na raka piersi

Wartość kliniczna abemacyklibu u chorych na raka piersi jest jeszcze oceniana w licznych trwających i rekrutujących chorych badaniach klinicznych [39]. W leczeniu paliatywnym porównuje się skojarzenie abemacyklibu z tamoksyfenem do monoterapii abemacyklibem, le-

czenie abemacyklidem skojarzonym z trastuzumabem ± fulwestrantem jest porównywane do standardowej chemioterapii z trastuzumabem u chorych na raka HR+/HER2+ (MONARCHER), aktywność abemacyklidu oceniana jest także u chorych na tzw. potrójnie ujemnego raka piersi z immunohistochemicznie potwierdzoną ekspresją białka RB. Bardzo interesujących wyników może dostarczyć badanie, w którym abemacyklid jest stosowany u chorych na raka piersi, NSCLC i czerniaka z przerzutami do mózgu. Efekt farmakodynamiczny i kliniczny abemacyklidu w monoterapii lub w skojarzeniu z AI jest oceniany w badaniu neoMONARCH, do którego włączane są chore na wczesnego raka piersi HR+/HER2-. Chore przez 14 tygodni przed zabiegiem otrzymują abemacyklid (150 mg 2 × dz.) z anastrozolem, abemacyklid lub anastrozol. W ramach pierwotnej profilaktyki biegunki chore leczone inhibitorem CDK 4 i 6 przyjmują dodatkowo loperamid. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania jest zmiana ekspresji Ki67 (te wyniki są już dostępne, wspomniano o nich wyżej), wtórnymi punktami są: bezpieczeństwo leczenia, odpowiedź kliniczna, radiologiczna oraz zmiana w ekspresji genów związanych z proliferacją. Abemacyklid jest także badany w leczeniu uzupełniającym. Do badania 3. fazy MONARCH-E są włączane chore na wczesnego raka piersi, które otrzymują hormonoterapię uzupełniającą standardową lub skojarzoną z abemacyklidem.

Podsumowanie

Wprowadzenie do praktyki klinicznej leków z grupy inhibitorów CDK 4 i 6 jest doskonałą ilustracją postępu, jaki dokonuje się w terapii choroby nowotworowej. Leki te powiększyły liczbę preparatów dostępnych w leczeniu chorych z rozpoznaniem najczęściej występującego podtypu raka piersi w stadium zaawansowania i stanowią istotny postęp w zapobieganiu i odwracaniu hormonooporności. Innymi słowy, leki te stwarzają możliwość w miarę komfortowej, skutecznej i długotrwałej terapii tej nieuleczalnej choroby. Jakkolwiek reprezentują one niemały postęp medycyny, to ich wprowadzenie wiąże się też z poważnymi problemami, które sprowadzają się głównie do ograniczonych budżetów przeznaczonych na finansowanie leczenia

przeciwnowotworowego, podobnie zresztą jak i innych procedur medycznych. Opublikowane dotychczas wyniki badań klinicznych dostarczają sporej wiedzy na temat tych leków, niemniej jednak rozstrzygnięcia wymaga jeszcze wiele zagadnień dotyczących ich praktycznego zastosowania. Wiadomo, że preparaty te w skojarzeniu z hormonoterapią u chorych z profilem receptorowym HR+/HER2- umożliwiają istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, i to niezależnie od tego, czy zostaną zastosowane w pierwszej, czy w kolejnych liniach leczenia. Niestety, brakuje danych dotyczących ich wpływu na czas całkowitego przeżycia, a wstępne wyniki badania PALOMA-1 nie budzą w tym względzie nadmiernego entuzjazmu. Leki te są względnie dobrze tolerowane, a toksyczność leczenia można opanować, odpowiednio monitorując terapię i modyfikując dawkę. Warto zwrócić uwagę, że profile ich działań niepożądanych nieznacznie się różnią. W badaniach klinicznych inhibitorów CDK 4 i 6 uwzględniono staranną ocenę jakości życia chorych, mającą kluczowe znaczenie podczas długotrwałej hormonoterapii. Wiadomo już, że zastosowanie palbocyklidu i rybocyklidu w pierwszej linii leczenia nie pogarsza jakości życia w porównaniu z samą hormonoterapią, a dołączenie palbocyklidu do drugiej linii leczenia wręcz ją poprawia. Niestety, takich danych nie opublikowano jeszcze dla abemacyklidu — są one oczekiwane z zainteresowaniem, ponieważ lek ten różni się w pewnym stopniu dawkowaniem, wykazuje nieco inne działanie kliniczne, gdyż umożliwia uzyskanie odpowiedzi obiektywnych u większego odsetka chorych, przynika do OUN, ale też wśród jego działań niepożądanych znajduje się biegunka o dużym nasileniu, występująca u dużego odsetka chorych. Ważnym problemem związanym z klinicznym zastosowaniem inhibitorów CDK 4 i 6 jest brak biomarkerów umożliwiających racjonalną selekcję chorych, które odniosłyby korzyść z terapii. Na razie wydaje się, że z dodania inhibitorów CDK 4 i 6 do hormonoterapii pierwszej linii mniejsze korzyści odnoszą być może chore z długim okresem wolnym od leczenia (TFI ≥ 3 lata). Zatem ta nowa opcja terapeutyczna, jaką stanowi omawiana grupa leków, wymaga racjonalnego zagospodarowania, uwzględniającego realne potrzeby chorych i możliwości finansowania. Podsumowanie najważniejszych danych dotyczących zastosowania inhibitorów CDK 4 i 6 przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Podsumowanie najważniejszych danych klinicznych dotyczących inhibitorów CDK 4 i 6 zarejestrowanych do leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-

	Palbocyklid	Rybocyklid	Abemacyklid
Czas półtrwania	26 godz.	30 godz.	17–38 godz.
Dawkowanie	125 mg 1 × dz. przez 3 tyg., 1 tydz. przerwy	600 mg 1 × dz. przez 3 tyg., 1 tydz. przerwy	Monoterapia: 200 mg 2 × dz. codziennie W skojarzeniu z HT: 150 mg 2 × dz. codziennie



Tabela 1 cd. Podsumowanie najważniejszych danych klinicznych dotyczących inhibitorów CDK 4 i 6 zarejestrowanych do leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2–

	Palbocyklib	Rybocyklib	Abemacyklib
Toksyczność	Działania niepożądane w 3.–4. stopniu: — neutropenia 54–65% — leukopenia 19–28% — FN 1–1,8% — zmęczenie 2%	Działania niepożądane w 3.–4. stopniu: — neutropenia 59% — leukopenia 21% — zwiększenie stężenia ALAT 9% — zwiększenie stężenia AspAT 6% — FN 1,5% — zmęczenie 2% — biegunka 1% w 1.–2. stopniu: — wydłużenie QTc 3,3%	Działania niepożądane w 3.–4. stopniu: — biegunka 13–20% — neutropenia 27% — leukopenia 9–28% — nudności 3–5% — zwiększenie stężenia ALAT 1,5–4% — zmęczenie 1–3%
Skuteczność w monoterapii u wcześniej leczonych chorych	Badanie De Michele i wsp. 2014 — chore RB+ — PR 2/37 — SD 5/37 — mPFS 3,7 mies. — chore HR+/HER2– — CBR 29%	Badanie Infante i wsp. 2014 — PR 1/18 — SD 6/18	MONARCH-1 — ORR 20% — CBR 42% — mPFS 6 mies. — mOS 18 mies.
Skuteczność skojarzenia z HT w pierwszej linii leczenia	PALOMA-1, PALOMA-2 P + L vs. L mPFS 25 vs. 14,5 mies. ORR 42% vs. 35% mOS 38 vs. 35 mies., NS (PALOMA-1) Porównywalne utrzymanie jakości życia	MONALEESA-2 R + L vs. L mPFS 25 vs. 16 mies. ORR 53% vs. 37% Porównywalne utrzymanie jakości życia	MONARCH-3 A + L/Ana vs. L/Ana mPFS NR vs. 15 mies. ORR 48% vs. 34%
Skuteczność skojarzenia z HT w drugiej i kolejnych liniach leczenia	PALOMA-3 P + F vs. F mPFS 11 vs. 5 mies. ORR 10% vs. 6% Dłuższe utrzymanie jakości życia	MONALEESA-3 W toku	MONARCH-2 A + F vs. F mPFS 16 vs. 9 mies. ORR 48% vs. 21% CBR 72% vs. 56%
Negatywne czynniki predykcyjne	Brak	Dla pierwszej linii — przerzuty ograniczone do kośćca ¹	Dla pierwszej linii — przerzuty ograniczone do kośćca ¹ , TFI ≥ 36 mies.
Stan rejestracyjny	Zarejestrowany przez FDA i EMA w skojarzeniu z HT w pierwszej oraz drugiej i kolejnych liniach	Zarejestrowany przez FDA i EMA w skojarzeniu z HT w pierwszej linii	Zarejestrowany przez FDA w monoterapii oraz w skojarzeniu z HT w drugiej i kolejnych liniach

¹Cecha „przerzuty ograniczone do kośćca” ma wątpliwą wartość predykcyjną dla leczenia inhibitorami CDK 4 i 6 w skojarzeniu z hormonoterapią 1. linii z następujących powodów: dla poszczególnych leków uzyskano sprzeczne wyniki [w badaniu PALOMA-2 cecha ta wiązała się z większą korzyścią z leczenia skojarzonego — HR 0,36 (0,22–0,59); w badaniach MONALEESA-2 i MONARCH-3 wartości HR są graniczne], w poszczególnych badaniach brakuje jednolitej definicji pojęcia *bone only disease/metastases* oraz ocena progresji zmian przerzutowych w kośćcu jest nieprecyzyjna.

FN (*febrile neutropenia*) — gorączka neutropeniczna; QTc — skorygowany odcinek QT; RB+ — immunohistochemicznie potwierdzona ekspresja białka RB; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; SD (*stable disease*) — stabilizacja; ORR (*overall response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; CBR (*clinical benefit rate*) — odsetek chorych uzyskujących korzyść kliniczną; mPFS (*progression free survival*) — mediana przeżycia wolnego od progresji; mOS (*overall survival*) — mediana przeżycia całkowitego; P — palbocyklib; L — letrozol; R — rybocyklib; A — abemacyklib; F — fulwestrant; Ana — anastrozol; HT — hormonoterapia; TFI (*treatment-free interval*) — okres wolny od leczenia; FDA (*Food and Drug Administration*) — Agencja ds. Żywności i Leków; EMA (*European Medicines Agency*) — Europejska Agencja Leków; NS (*not significant*) — nieistotne statystycznie; NR (*not reached*) — nie osiągnięto

Piśmiennictwo

- Barrios C, Forbes JF, Jonat W, et al. The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? *Ann Oncol.* 2012; 23(6): 1378–1386, doi: [10.1093/annonc/mdr593](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr593), indexed in Pubmed: [22317766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22317766/).
- Pagani O, Regan MM, Wallej BA, et al. TEXT and SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(2): 107–118, doi: [10.1056/NEJMoa1404037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404037), indexed in Pubmed: [24881463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881463/).
- Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff A, et al. Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012; 48(13): 1932–1938, doi: [10.1016/j.ejca.2012.03.002](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.03.002), indexed in Pubmed: [22459763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459763/).
- Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet.* 2005; 365(9472): 1687–1717, doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66544-0).
- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(6): 520–529, doi: [10.1056/NEJMoa1109653](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653), indexed in Pubmed: [22149876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22149876/).
- Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast.* 2017; 31(1): 244–259, doi: [10.1016/j.breast.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.10.001), indexed in Pubmed: [27927580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927580/).
- Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral toremifene as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(2): 195–202, doi: [10.1200/JCO.2011.38.3331](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.3331), indexed in Pubmed: [23233719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233719/).
- Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2012; 30(22): 2718–2724, doi: [10.1200/JCO.2011.39.0708](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.0708), indexed in Pubmed: [22565002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22565002/).
- Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(33): 5529–5537, doi: [10.1200/JCO.2008.20.6847](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847), indexed in Pubmed: [19786670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786670/).
- Marcom PK, Isaacs C, Harris L, et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 102(1): 43–49, doi: [10.1007/s10549-006-9307-8](https://doi.org/10.1007/s10549-006-9307-8), indexed in Pubmed: [16897431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16897431/).
- Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer — results of the eLECTRA trial. *Breast.* 2012; 21(1): 27–33, doi: [10.1016/j.breast.2011.07.006](https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.07.006), indexed in Pubmed: [21862331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862331/).
- Johnston S, Pippin J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(33): 5538–5546, doi: [10.1200/JCO.2009.23.3734](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.3734), indexed in Pubmed: [19786658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786658/).
- Burstein HJ, Cirincione CT, Barry WT, et al. Endocrine therapy with or without inhibition of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of fulvestrant with or without lapatinib for postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer-CALGB 40302 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2014; 32(35): 3959–3966, doi: [10.1200/JCO.2014.56.7941](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7941), indexed in Pubmed: [25348000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25348000/).
- Krop IE, Mayer IA, Ganju V, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 811–821, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00106-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00106-6), indexed in Pubmed: [27155741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155741/).
- Baselga J, Im SA, Iwata H. PIK3CA status in circulating tumor DNA (ctDNA) predicts efficacy of buparlisib (BUP) plus fulvestrant (FULV) in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (BC): First results from the randomized, phase III BELLE-2 trial. *ABCS.* 2015; Abstract S6-01.
- Adelson K, Ramaswamy B, Sparano J, et al. Abstract S6-03: Randomized phase II trial of fulvestrant alone or in combination with bortezomib in hormone receptor-positive metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitors: A New York cancer consortium trial. *Cancer Research.* 2015; 75(9 Supplement): S6-03-S6-03, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs14-s6-03](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs14-s6-03).
- Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol.* 2013; 31(17): 2128–2135, doi: [10.1200/JCO.2012.43.7251](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.7251), indexed in Pubmed: [23650416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23650416/).
- Blagosklonny MV, Pardee AB. Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000–2013. The Restriction Point of the Cell Cycle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6318/>.
- VanArsdale T, Boshoff C, Arndt KT, et al. Molecular Pathways: Targeting the Cyclin D-CDK4/6 Axis for Cancer Treatment. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(13): 2905–2910, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-0816](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0816), indexed in Pubmed: [25941111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25941111/).
- Murphy CG, Dickler MN. The Role of CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer. *Oncologist.* 2015; 20(5): 483–490, doi: [10.1634/theoncologist.2014-0443](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0443), indexed in Pubmed: [25876993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876993/).
- Gelbert LM, Cai S, Lin Xi, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs.* 2014; 32(5): 825–837, doi: [10.1007/s10637-014-0120-7](https://doi.org/10.1007/s10637-014-0120-7), indexed in Pubmed: [24919854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24919854/).
- Polk A, Kolmos IL, Kümler I, et al. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO Open.* 2016; 1(6): e000093, doi: [10.1136/esmoopen-2016-000093](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000093), indexed in Pubmed: [28848657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848657/).
- Johnson SM, Torrice CD, Bell JF, et al. Mitigation of hematologic radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6 inhibition. *J Clin Invest.* 2010; 120(7): 2528–2536, doi: [10.1172/JCI41402](https://doi.org/10.1172/JCI41402), indexed in Pubmed: [20577054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20577054/).
- Dean JL, McClendon AK, Knudsen ES. Modification of the DNA damage response by therapeutic CDK4/6 inhibition. *J Biol Chem.* 2012; 287(34): 29075–29087, doi: [10.1074/jbc.M112.365494](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.365494), indexed in Pubmed: [22733811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22733811/).
- Thangavel C, Dean JL, Ertel A, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2011; 18(3): 333–345, doi: [10.1530/ERC-10-0262](https://doi.org/10.1530/ERC-10-0262), indexed in Pubmed: [21367843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21367843/).
- Abraham R, VanArsdale T, Shields D, et al. Abstract SY34-03: Braking the cycle: Inhibition of the cyclin D-Cdk4/6 pathway in breast cancer. *Cancer Research.* 2014; 74(19 Supplement): SY34-03-SY34-03, doi: [10.1158/1538-7445.am2014-sy34-03](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2014-sy34-03).
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012; 490(7418): 61–70, doi: [10.1038/nature11412](https://doi.org/10.1038/nature11412), indexed in Pubmed: [23000897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23000897/).
- Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res.* 2009; 11(5): R77, doi: [10.1186/bcr2419](https://doi.org/10.1186/bcr2419), indexed in Pubmed: [19874578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874578/).
- Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2016; 6(7): 740–753, doi: [10.1158/2159-8290.CD-16-0095](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0095), indexed in Pubmed: [27217383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217383/).
- O'Brien N, Tomaso E, Ayala R, et al. Abstract 4756: In vivo efficacy of combined targeting of CDK4/6, ER and PI3K signaling in ER+ breast cancer. *Cancer Research.* 2014; 74(19 Supplement): 4756–4756, doi: [10.1158/1538-7445.am2014-4756](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2014-4756).
- 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 Cancer Res.* 2015; 21(5): 995–1001, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2258](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2258), indexed in Pubmed: [25501126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25501126/).
- 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, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3), indexed in Pubmed: [25524798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524798/).
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(20): 1925–1936, doi: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303), indexed in Pubmed: [27959613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959613/).

34. Finn RS, Crown JP, Ettl J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res.* 2016; 18(1): 67, doi: [10.1186/s13058-016-0721-5](https://doi.org/10.1186/s13058-016-0721-5), indexed in Pubmed: [27349747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349747/).
35. Rugo H, Dieras V, Gelmon KA, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on health related quality of life (HRQOL) compared with letrozole alone in treatment naive postmenopausal patients with ER+ HER2- metastatic breast cancer (MBC): results from PALOMA-2. *Annals of Oncology.* 2016; 27(suppl_6), doi: [10.1093/annonc/mdw365.04](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw365.04).
36. Finn RS, Crown J, Lang I, et al. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *J Clin Oncol* 2017; 34(suppl; abstr 1001) DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15(suppl.1001), doi: [10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1001](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1001).
37. Turner NC, Ro J, André F, et al. PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(3): 209–219, doi: [10.1056/NEJMoa1505270](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270), indexed in Pubmed: [26030518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030518/).
38. 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, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0), indexed in Pubmed: [26947331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947331/).
39. <https://clinicaltrials.gov>.
40. Infante JR, Shapiro G, Witteveen P, et al. A phase I study of the single-agent CDK4/6 inhibitor LEE011 in pts with advanced solid tumors and lymphomas. *J Clin Oncol.* (suppl): 2528a. DOI: 10.1200/jco.2014; 32; 15(suppl.2528), doi: [10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2528](https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2528).
41. Curigliano G, Gómez Pardo P, Meric-Bernstam F, et al. Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: A presurgical, window-of-opportunity study. *Breast.* 2016; 28: 191–198, doi: [10.1016/j.breast.2016.06.008](https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.06.008), indexed in Pubmed: [27336726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27336726/).
42. 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, doi: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709), indexed in Pubmed: [27717303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717303/).
43. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol.* 2017; 35(suppl.:1038-1038), doi: [10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1038](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1038).
44. Verma S, et al. O'Shaughnessy J, Burris HA MONALEESA-2 Health-related quality of life (HRQoL) of postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + letrozole: Results from MONALEESA-2. *J Clin Oncol* 2017. 2017; 35(suppl.1020-1020), doi: [10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1020](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1020).
45. Janni W, Burris HA, Blackwell KL, et al. First-line ribociclib plus letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-2 safety results. *J Clin Oncol* 2017; 35(suppl): 1047–1047; 15(suppl.1047), doi: [10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1047](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1047).
46. Juric D, Ismail-Khan R, Campone M, et al. Abstract P3-14-01: Phase Ib/II study of ribociclib and alpelisib and letrozole in ER+, HER2-breast cancer: Safety, preliminary efficacy and molecular analysis. *Cancer Research.* 2016; 76(4 Supplement): P3-14-01-P3-14-01, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs15-p3-14-01](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs15-p3-14-01).
47. Bardia A, Modi S, Oliveira M, et al. Abstract P6-13-01: Triplet therapy with ribociclib, everolimus, and exemestane in women with HR+/HER2- advanced breast cancer. *Cancer Research.* 2016; 76(4 Supplement): P6-13-01-P6-13-01, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs15-p6-13-01](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs15-p6-13-01).
48. Tolaney SM, Lin NU, Thornton D, et al. Abemaciclib for the treatment of brain metastases (BM) secondary to hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(suppl. 1019-1019), doi: [10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1019](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1019).
49. Hurvitz S, Abad MF, Rostorfer R, et al. Interim results from neoMONARCH: A neoadjuvant phase II study of abemaciclib in postmenopausal women with HR + /HER2- breast cancer (BC). *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl. 6:), doi: [10.1093/annonc/mdw435.02](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw435.02).
50. 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, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-0754](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0754), indexed in Pubmed: [28533223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533223/).
51. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. 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): 2875–2884, doi: [10.1200/JCO.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585), indexed in Pubmed: [28580882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28580882/).
52. 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, doi: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155), indexed in Pubmed: [28968163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968163/).