

Inhibitory kinaz cyklino-zależnych w leczeniu chorych na raka piersi — sukces i perspektywy

Hormonozależny rak piersi z ujemnym stanem receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal receptor type 2*) jest najczęściej rozpoznawanym podtypem molekularnym tego nowotworu. Uogólnienie w omawianym podtypie nowotworu dotyczy wyjściowo stosunkowo niewielu chorych, ale u około połowy dochodzi do rozsiewu raka piersi w stadium zaawansowanym polega — przede wszystkim — na stosowaniu różnych metod hormonoterapii. Niepowodzenia hormonoterapii są związane z pierwotną lub — występującą częściej — wtórną opornością na leki hormonalne. Progresja nowotworu jest następstwem nadmiernej ekspresji czynników wzrostu, które powodują zaburzenie mechanizmów kontrolnych cyklu komórkowego. Nadmierna aktywność cyklino-zależnych kinaz (CDK4/6, *cyclin-dependent kinase 4/6*) jest jednym z mechanizmów proliferacji komórek nowotworu, a hamowanie działania CDK4/6 może być uzasadnione w celu uzyskania efektu przeciwnowotworowego. Potwierdzeniem przesłanek teoretycznych były wyniki badań klinicznych z randomizacją, które stanowiły podstawę pozytywnych decyzji rejestracyjnych inhibitorów CDK4/6 (palbocyclib, rybocyclib i abemacyclic) w zaawansowanym raku piersi HER2-ujemnym z cechą hormonozależności. Wspomniane badania porównywały wyłączną hormonoterapię z leczeniem skojarzonym w postaci inhibitora CDK4/6 i leku hormonalnego — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS; *progression-free survival*) w pierwszej linii leczenia wynosiły 20–25 miesięcy wobec 10–16 miesięcy po zastosowaniu wyłącznej hormonoterapii. Większość badań dotyczyła stosowania inhibitorów CDK4/6 i hormonoterapii u chorych po menopauzie, ale również u chorych przed menopauzą wykazano — w przypadku stosowania rybocyclicu łącznie z hormonoterapią — znamienne korzyści pod względem PFS. Nie przeprowadzono dotychczas badań porównujących poszczególne inhibitory CDK4/6, ale porównania pośrednie wskazują na podobną wartość przeciwnowotworową (przynajmniej w leczeniu pierwszej linii). Inhibitory CDK4/6 są ogólnie dobrze tolerowane z niewielkimi różnicami pod względem dominujących działań niepożądanych w przypadku poszczególnych leków. Niepożądane działania nie są trwałe, co wynika z odwracalnego blokowania cyklu komórkowego. Istotne pod względem praktyki klinicznej jest, że dawkowanie inhibitorów CDK4/6 może być modyfikowane w przypadku występowania najważniejszych działań niepożądanych.

Optymalne wykorzystanie inhibitorów CDK4/6 wymaga przeprowadzenia dalszych badań prospektywnych. Wskazane jest określenie w badaniach prospektywnych najlepszej sekwencji stosowania inhibitorów CDK4/6.

Uzasadnione jest przeprowadzenie analiz farmakoekonomicznych, które powinny dotyczyć specyficznych systemów finansowania ochrony zdrowia.

Bardzo ważne wydają się badania, których celem będzie określenie mechanizmów oporności — szczególnie ważne będzie wyjaśnienie przyczyny pierwotnej oporności, co dotyczy około 20% chorych otrzymujących inhibitory CDK4/6 leki w pierwszej linii leczenia. Jednym z mechanizmów może być aktywacja szlaków mTOR lub PI3K/AKT — blokada CDK4/6 i jednej z wymienionych osi sygnałowych może być metodą przełamania pierwotnej oporności. Identyfikacja biomarkerów predykcyjnych może mieć znaczący wpływ na optymalne wykorzystanie inhibitorów CDK4/6.

Dotychczasowe badania dotyczyły zastosowania inhibitorów CDK4/6 u chorych z cechą HER2-/- . Istnieją również przesłanki, które wskazują na możliwość osiągnięcia korzyści u chorych z dodatnim stanem HER2 — obecnie prowadzone są badania II i III fazy, których celem jest określenie wartości inhibitorów CDK4/6 u chorych na hormonozależnego raka piersi z dodatnim stanem HER2.

Najbardziej oczekiwane jest wykorzystanie inhibitorów CDK4/6 w leczeniu chorych na wczesnego raka piersi. Wstępne obserwacje wskazują, że korzyści u chorych na raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania mogą być osiągnięte i obecnie prowadzone badania III fazy są oczekiwane z wielkimi nadziejami na poprawienie wyników leczenia uzupełniającego.

Wprowadzenie inhibitorów CDK4/6 poszerzyło niewątpliwie spektrum możliwości leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi. Zachęcam do przeczytania opisów przebiegu choroby i kometarzy zamieszczonych w niniejszym suplemencie czasopisma, które stanowią wartościowe uzupełnienie wyników kontrolowanych badań klinicznych.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

