

ONKOLOGIA

Inhibitory zależnej od cyklin kinazy 4 i 6 (CDK4/6) – nowa jakość leczenia onkologicznego

Monika Stelmach

– *Inhibitory zależnej od cyklin kinazy 4 i 6 (CDK4/6) to doskonały przykład tego, jak postęp naukowy przekłada się na decyzje terapeutyczne i los chorych. Zmniejszenie ryzyka kolejnej progresji o ok. 50 proc. jest ogromnym sukcesem – mówi dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski, prof. nadzw. CMKP, onkolog kliniczny z Oddziału Radioterapii i Onkologii i z Kliniki Onkologii i Chorób Piersi CMKP w Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie.*



Fot. PAP/Radek Pietruszka

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym i główną onkologiczną przyczyną zgonu u kobiet. Stanowi jedną czwartą wszystkich zachorowań na nowotwory w tej grupie. Co roku rozpoznane zostało u 1,8 mln osób na świecie, a u ponad 500 tys. jest powodem zgonu. W Polsce rak piersi rocznie diagnozowany jest u ok. 17 tys. kobiet, jednak liczba ta stale rośnie. Rocznie umiera ok. 5 tys. chorych. W naszym kraju żyje obecnie ok. 100 tys. kobiet, u których kiedykolwiek rozpoznano raka

piersi. Nadal nie jest znana skuteczna metoda pierwotnej profilaktyki, która zmniejszyłaby ryzyko zachorowania. Dlatego starania świata nauki są ukierunkowane na wynalezienie skutecznych terapii.

Rak piersi – choroba niejednorodna

Nowotwory piersi różnią się cechami biologicznymi i przebiegiem klinicznym, rokowaniem oraz podatnością na leczenie. W procesie nowotworzenia dużą rolę od-

grywają hormony. Stymulacja receptorów dla estrogenów i progesteronów w komórkach raka przez endogenne estrogeny i progesteron stanowi bardzo silny czynnik pobudzający komórki do podziału i wzrostu. Najczęstszym hormonozależnym typem raka piersi jest typ z dodatnim receptorem estrogenowym. Choć może wystąpić również w młodym wieku, to stanowi aż 60 proc. nowotworów piersi u kobiet w okresie menopauzy. Stwierdzenie w komórkach raka receptorów dla estrogenów lub pro-

gestagenów jest związane z mniej agresywnym przebiegiem choroby. Zawartość tych receptorów jest najważniejszym czynnikiem predykcyjnym dla hormonoterapii – nowotwory, w których komórkach nie stwierdzono występowania tych receptorów, bardzo rzadko reagują na leczenie hormonalne.

Podtyp HER2+ diagnozuje się u ok. 20 proc. wszystkich chorych na nowotwór piersi. Występuje zarówno w nowotworach zawierających receptory dla estrogenów lub pro-

ONKOLOGIA

► gestagenów, jak i w rakach niezawierających receptorów hormonalnych. Charakteryzują się nadmierną ilością receptorów HER2, które przewodzą do wnętrza komórki sygnały, stymulując ją do szybszego wzrostu i rozsiewu. Nadmierna ekspresja białka HER2 jest związana z agresywniejszym wzrostem raka piersi, przerzutami do węzłów chłonnych i gorszym rokowaniem. Od wielu lat dysponujemy skutecznymi lekami hamującymi czynność receptora HER2. Należą do nich trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna, lapatynib i in. Dzięki tym preparatom wyniki leczenia w grupie chorych na raka piersi HER2+ znacznie się poprawiły.

Trzecia grupa to wszystkie inne nowotwory, które nie mają receptora estrogenowego w swoich komórkach, nie mają receptora progesteronowego i wykazują fizjologiczny poziom receptora HER2. Trwają intensywne badania mające na celu znalezienie skutecznych leków dla tej grupy chorych.

Szybka diagnostyka ma znaczenie

Dzięki postępowi w medycynie kobieci (i nieliczni mężczyźni) chorujące na raka piersi mogą żyć znacznie dłużej, wolne od choroby, a duża część z nich może być wyleczona. Podstawowym warunkiem uzyskania efektów terapii jest wykrycie zmian w jak najwcześniejszym stadium. Dlatego ogromne znaczenie ma wykonywanie regularnych badań profilaktycznych.

– Oczywiście leżeni są wszyscy chorzy, niezależnie od stanu zaawansowania choroby, ale z całą pewnością terapia jest najskuteczniejsza u pacjentek, u których rozpoznanie ustalono we wczesnej fazie rozwoju zmian nowotworowych. Przesiewowa mammografia jest najlepszą metodą wykrywania raka piersi, co potwierdzają liczne badania

kliniczne. Wielkim błędem było zaniechanie przez Ministerstwo Zdrowia wysyłania imiennych zaproszeń na screening, co spowodowało zmniejszenie liczby kobiet zgłaszających się na badania – mówi dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski, prof. nadzw. CMKP.

Postęp w biologii i genetyce doprowadził do zidentyfikowania molekularnych celów terapii nowotworów. Uzyskaliśmy też informacje o czynnikach predykcyjnych, których stopień ekspresji ma wpływ na wyniki leczenia poszczególnymi metodami. Wprowadzenie nowoczesnych terapii – immunoterapii oraz leczenia celowanego – powoduje konieczność określenia podtypu nowotworu. W przypadku raka piersi wyróżniamy trzy podstawowe typy: rak hormonozależny (luminalny A i B), potrójnie ujemny i HER2+. Obecność receptorów hormonalnych: estrogenowego i progesteronowego, jak również receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2, czyli HER2, definiują punkty uchwytu dla ukierunkowanych terapii. Ocena tych parametrów pozwala na dobranie odpowiedniego leczenia systemowego w zależności od podtypu nowotworu.

Inhibitory CDK4/6 przełomem w leczeniu

W ciągu ostatnich lat nastąpił rozwój wiedzy na temat podtypów molekularnych i heterogenności choroby, co przyczyniło się do opracowania terapii celowanych. Rak piersi HER2- zawierający receptory estrogenowe lub progesteronowe (HR+) to najczęstszy podtyp, który występuje u ponad połowy pacjentek. Pojawianie się nowej klasy leków – inhibitorów CDK4/6 – stanowi przełom w leczeniu tej postaci nowotworu. Terapie celowane molekular-



Fot. PAP/Jacek Turczyk



Ryzyko względne kolejnej progresji nowotworu po zastosowaniu inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z lekami hormonalnymi maleje o ok. 50 proc. w porównaniu z leczeniem jedynie lekami hormonalnymi

nie dają bardzo dobre efekty u chorych, u których są obecne specyficzne czynniki predykcyjne.

Obecnie na świecie w przypadku raka piersi stosowane są trzy cząsteczki z grupy inhibitorów kinaz białkowych: palbocyklid, rybocyklid oraz najnowsza – abemacyklid (jeszcze nierafundowana w Polsce). Wska-

zaniem do ich zastosowania jest zaawansowany rak piersi z przerzutami, który wykazuje ekspresję receptorów dla hormonów estrogenowych i w którym nie stwierdzono nadmiernej ekspresji receptora HER2.

Inhibitory zależnej od cyklin kinazy 4 i 6 (CDK4/6) hamują cykl i podział komórki nowotworowej – jej proliferację. Klasyczne leki hormonalne ograniczają rozwój guzów estrogenozależnych przez zahamowanie oddziaływania fizjologicznych estrogenów na komórki nowotworowe. Inhibitory CDK4/6 działają synergistycznie z lekami hormonalnymi, zwiększając wpływ terapii. Takie skojarzone leczenie jest znacznie bardziej skuteczne niż stosowanie jedynie leków hormonalnych. Ryzyko względne kolejnej progresji nowotworu po zastosowaniu inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z lekami hormonalnymi maleje o ok. 50 proc. w porównaniu z leczeniem jedynie lekami hormonalnymi.

– To doskonały przykład tego, jak postęp naukowy przekłada się na decyzje terapeutyczne i los chorych. Inhibitory CDK4/6 wnoszą nową jakość do leczenia onkologicznego. W krajach, gdzie jest dobry dostęp do nowoczesnych terapii, przy wzroście zachorowalności jednocześnie spada śmiertelność. Zmniejszenie ryzyka kolejnej progresji o ok. 50 proc. jest ogromnym sukcesem – przyznaje prof. Tadeusz Pieńkowski.

Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów CDK4/6

Wszystkie leki z grupy inhibitorów CDK4/6 wykazują zbliżoną skuteczność w leczeniu chorych na hormonozależnego raka z fizjologiczną zawartością receptora HER2, zarówno w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, jak i fulwestrantem. Warto jednak podkreślić, że



Abemacyklid cechuje się strukturalną odmiennością oraz większym powinowactwem do CDK4/6 od swoich poprzedników, co stwarza możliwość zastosowania go również w innych typach nowotworów, np. guzach piersi HR+/HER2+



Fot. istockphoto

tylko dla dwóch z nich – abemacyklibu i rybocyklibu – w skojarzeniu z fulwestrantem wykazano dotychczas statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego u chorych po menopauzie. Należy też zwrócić uwagę, że dane dla rybocyklibu są niepełne i wymagają potwierdzenia w dłuższym czasie obserwacji. Włączenie do leczenia abemacyklibu pozwala na wydłużenie przeżycia całkowitego o kilka miesięcy (mediana wynosi ponad 9 miesięcy) i jednocześnie zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o ponad 30 proc. Wyniki badania rejestracyjnego wskazują na podobną skuteczność w podgrupach chorych z pierwotną hormonoopornością oraz obecnością przerzutów do narządów mięźszowych.

– *Zastosowanie inhibitorów zależnej od cyklin kinazy 4 i 6 w skojarzeniu z klasycznymi lekami hormonalnymi powoduje znaczną poprawę skuteczności leczenia bez nadmiernej wzrostu toksyczności. Ten rodzaj terapii stwarza bardzo dużą szansę na wydłużenie życia i poprawę jego jakości dla tysięcy chorych* – mówi prof. Pieńkowski.

Nowa klasa leków nie jest pozbawiona działań niepożądanych, niektóre z nich są podobne dla poszczególnych preparatów inhibitorów kinaz. Główne różnice dotyczą częstości ich występowania. U pacjentek przyjmujących palbocyklib i rybocyklib na ogół obserwuje się neutropenię, która występuje nawet u 90 proc. leczonych. Powstaje ona w innym mechanizmie niż neutropenia spowodowana cytostatykami. Należy jednak podkreślić, że nie powoduje gorączki neutropenicznej. Najbezpieczniejszy pod tym względem jest abemacyklib, ponieważ neutropenię obserwuje się u ok. 40 proc. przyjmujących go pacjentek. Kolejnym działaniem niepożądanym jest biegunka, która najczęściej występuje u pacjentek leczonych abemacyklibem (ponad 80 proc. w porównaniu z ponad 40 proc. leczonych palbocyklibem i rybocyklibem). W przypadku wszystkich cząsteczek ten objaw najczęściej ma lekki przebieg i występuje w początkowej fazie leczenia. Dane dla zalecanej dawki abemacyklibu potwierdzają, że biegunka pojawia się zwykle w pierwszym tygodniu leczenia i jest krótkotrwała. Ewentualne zmniejszenie dawki leku w czasie potrzebnym do opamiętania tego skutku ubocznego nie wpływa na skuteczność terapii. Podczas stosowania rybocyklibu zaobserwowano wpływ leku na czynność mięśnia serca w postaci wydłużenia odcinka QTc, co można jednak skutecznie kontrolować. Ten rodzaj kardiotoxyczności występuje jedynie po zastosowaniu rybocyklibu. Warunkiem podjęcia leczenia tym lekiem jest prawidłowy zapis EKG. Inne działania niepożądane występują rzadko i jak wykazują badania, terapia nie pogarsza ogólnego stanu zdrowia oraz jakości życia.

– *Wszystkie skutki uboczne tej grupy leków są dobrze poznane i zdefiniowane, określono grupy ryzyka oraz sposoby zapobiegania i leczenia. Inhibitory zależnej od cyklin kinazy 4 i 6 są preparatami bezpiecznymi. Poważne, zagrażające życiu powikłania*

”

Ze względu na potrzebę indywidualizacji terapii wszystkie trzy preparaty powinny być dostępne dla polskich chorych. Kolejne metody leczenia są istotne również ze względu na lekooporność. Jeśli do niej dochodzi, to w pewnym momencie kończą nam się możliwości leczenia

występują rzadko. Możemy skutecznie na nie reagować i kontynuować terapię – zapewnia prof. Pieńkowski.

Warunki refundacyjne w Polsce

Od września 2019 r. w ramach programu lekowego w Polsce refundowane jest leczenie inhibitorami zależnej od cyklin kinazy 4 i 6 (CDK4/6). Intensywnie zabiegało o to środowisko medyczne oraz organizacje pacjentów. Obecnie w programie lekowym znalazły się dwa z trzech inhibitorów: palbocyklib i rybocyklib. Nowoczesne terapie w naszym kraju są dostępne w ramach programów lekowych. Jak przyznaje prof. Tadeusz Pieńkowski, takie rozwiązanie ogranicza możliwości stosowania terapii, a także jest obciążone pracą biurową. Optymalną sytuacją byłaby refundacja tych leków na zasadach ogólnych, zgodnie z warunkami rejestracyjnymi.



Fot. istockphoto



Fot. PAP/Radek Pietruszka

Obecny program lekowy umożliwia leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych bez nadmiernej ekspresji receptora HER2 rybocyklibem lub palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w pierwszym rzucie leczenia, a palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej linii. Zgodnie z warunkami refundacyjnymi do leczenia nie kwalifikują się pacjentki, które już wcześniej przyjmowały chemioterapię z powodu przerzutów. Tymczasem w innych krajach leki te są zarejestrowane i można je stosować również w kolejnych liniach leczenia.

– *Takie ograniczenie nie ma uzasadnienia medycznego. W Polsce założenia programów lekowych są najczęściej konstruowane z uwzględnieniem badań klinicznych, które stanowią podstawę rejestracji leku. Pacjentki, które były kwalifikowane do ba-*

dań nad inhibitorami CDK4/6, wcześniej nie otrzymywały chemioterapii. Niemniej dziś już wiemy, że leki są skuteczne również w kolejnych liniach leczenia. Dlatego mam nadzieję, że w przyszłości wskazania refundacyjne będą rozszerzone – przekonuje prof. Pieńkowski.

Na refundację czeka trzeci lek z grupy inhibitorów CDK4/6 – abemacyklib. Część ta wyróżnia się tym, że poprzez stałe blokowanie cyklu (dawowanie ciągłe, codziennie, cykl 28 dni – w przeciwieństwie do innych leków z tej grupy dawkowanych przez 21 dni z następującą 7-dniową przerwą) powoduje obumieranie komórki nowotworowej. Abemacyklib cechuje się strukturalną odmiennością oraz większym powinowactwem do CDK4/6 od swoich poprzedników, co dodatkowo stwarza możliwości zastosowania go również w innych typach nowotworów, np. guzach piersi HR+/HER2+. Pojawienie się nowej klasy leków pozwala na zastąpienie chemioterapii lub odroczenie jej w czasie. Dla abemacyklibu mediana odsunięcia wdrożenia chemioterapii wyniosła ponad 50 miesięcy.

– *Ze względu na potrzebę indywidualizacji terapii wszystkie trzy preparaty powinny być dostępne dla polskich chorych. Kolejne metody leczenia są istotne również ze względu na lekooporność. Jeśli do niej dochodzi, to w pewnym momencie kończą nam się możliwości leczenia. Dlatego wprowadzenie nowoczesnych terapii dla możliwie największej grupy chorych jest niezbędne z punktu widzenia medycznego i etycznego* – mówi prof. Pieńkowski.

Współpraca merytoryczna:
prof. Tadeusz Pieńkowski