

# Vplyv inhibítorov CDK4/6 na celkové prežívanie pacientok s pokročilým karcinómom prsníka – vo svetle nových dát

**MUDr. Bibiána Vertáková Krakovská, PhD.**

I. onkologická klinika LF UK a Interná onkologická klinika OÚSA, Bratislava

**Najčastejším podtypom karcinómu prsníka je podtyp s pozitívnou expresiou hormónových receptorov (HR+), ktorý tvorí takmer 75 % malígných nádorov prsníka. Základ liečebnej stratégie u tejto veľkej skupiny pacientok s HR+/HER2 negatívnym ochorením (HER2-) tvorí endokrinná liečba. Za posledné desaťročie boli do liečby zavedené prelomové inovatívne lieky a po roky trvajúcich schvaľovacích procesoch sú už aj na Slovensku dostupné ako preferované liečebné možnosti pri pokročilom ochorení v 1. a 2. línii liečby. Kombinácia hormonálnej liečby s inhibítormi cyklín-dependentných kináz (CDK4/6) je prax meniacou liečebnou stratégiou. Lieky prinášajú významný benefit v predĺžení prežívania bez progresie ochorenia, ako aj významne vplyvajú na celkové prežívanie pacientok. Navyše, kombinovaná endokrinná liečba (aromatázový inhibítor, fulvestrant) s inhibítorom CDK 4/6 prináša pre pacientky na paliatívnej liečbe udržanie, a dokonca zlepšenie kvality života.**

**Kľúčové slová:** karcinóm prsníka, endokrinná liečba, inhibítory CDK4/6, prežívanie bez progresie, celkové prežívanie

**Impact of CDK 4/6 inhibitors on overall survival of patients with advanced breast cancer – in the light of new data**

**The most common subtype of breast cancer is the subtype with positive expression of hormone receptors (HR+), which accounts for almost 75% of malignant breast tumors. Endocrine treatment forms the basis of the treatment strategy for this large group of patients with HR+/HER2 negative disease (HER2-). Over the past decade, breakthrough innovative drugs have been introduced into treatment, and after years of approval processes, they are already available in Slovakia as preferred treatment options for advanced disease in the 1st and 2nd line of treatment. Combining hormonal therapy with cyclin-dependent kinase (CDK4/6) inhibitors is a practice-changing treatment strategy. Medicines bring a significant benefit in prolonging survival without disease progression, as well as having a significant effect on the overall survival of patients. In addition, combined endocrine treatment (aromatase inhibitor, fulvestrant) with a CDK4/6 inhibitors maintains and even improves the quality of life for patients on palliative treatment.**

**Key words:** breast cancer, endocrine therapy, CDK 4/6 inhibitors, progression-free survival, overall survival

## Úvod

Karcinóm prsníka je celosvetovo najčastejšie sa vyskytujúca malignita u žien a súčasne druhá najčastejšia príčina úmrtia v ženskej populácii (1). V Európe bolo v roku 2018 diagnostikovaných viac ako 400 000 prípadov (2). Päťročné prežívanie žien s diagnózou včasného karcinómu prsníka v Európe je (v závislosti od podtypu) okolo 96 % (3), pri metastatickom ochorení však dosahujú hodnoty 5-ročného prežívania len 38 % (3). Mortalita napriek pokrokom v liečbe ani v súčasnosti výrazne neklesá, v roku 2018 zomrelo na pokročilý/metastatický karcinóm prsníka (mBC) v Európe približne 138 000 žien (2). Karcinóm prsníka je považovaný za výrazne heterogénne ochorenie s mnohými podtypmi, ktoré sa navzájom odlišujú patologickými a molekulárnymi znakmi, priebehom ochorenia a prognózou (1). Najčastejším podtypom malígných nádorov prsníka sú nádory s pozitívnou expresiou hormónových receptorov (HR+), tzv. luminálne nádory (luminal A a luminal B/HER2 negatívne), ktoré pred-

stavujú približne 75 % všetkých nádorov prsníka (4). Viac ako 40 % žien s diagnózou karcinómu prsníka je starších ako 65 rokov. Karcinóm prsníka v tejto vekovej kategórii je v porovnaní s mladšími pacientkami väčšinou spájaný s pomalším a menej agresívnym priebehom, avšak súčasne aj s vyšším výskytom komorbidít a častejšími prejavmi toxicity súvisiacej s podanou liečbou (5). Incidencia pokročilého karcinómu prsníka u mladších, premenopauzálnych žien má, žiaľ, stúpajúcu tendenciu. Zhubný nádor prsníka tvorí viac ako polovicu malígných ochorení diagnostikovaných u žien mladších ako 50 rokov, navyše je najčastejšou príčinou úmrtia v dôsledku malignity u žien mladších ako 45 rokov. Luminálne nádory tvoria takmer až dve tretiny nádorov prsníka u mladých žien, pričom mladšie ženy s HR+ nádormi majú horšiu prognózu ako staršie pacientky (6). Nová inovatívna liečba umožňuje predĺženie prežívania bez progresie ochorenia (PFS), ako aj celkového prežívania (OS) a prináša aj zlepšenie kvality života (QoL). V posledných rokoch bolo

do praxe uvedených viacero inovatívnych prípravkov, významne dopĺňajúcich a rozširujúcich možnosti endokrinnéj liečby (ET), ktorá je pre túto skupinu pacientok preferovaná a jednoznačne odporúčaná. Patria sem aj inhibítory cyklín-dependentných kináz (iCDK), resp. ich kombinácia s ET. Tieto prípravky sú v kombinácii s ET, pri správnom vedení terapie skúseným onkológom, účinné a pomerne bezpečné (7). Endokrinná liečba je základom stratégie liečby pacientok s HR+/HER2- ochorením (8).

## Mechanizmus účinku inhibítorov cyklín-dependentných kináz

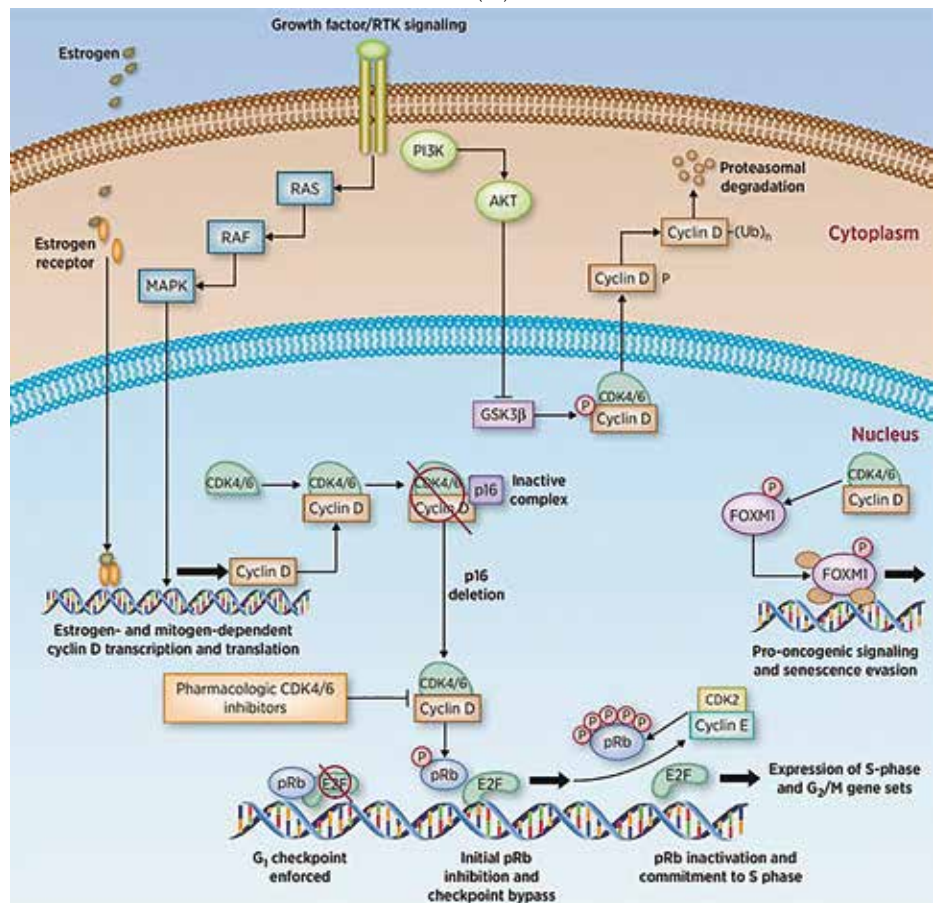
Cyklín-dependentné kinázy sú kľúčové v regulovaní bunkového delenia. Cyklín-dependentné kinázy sú serín-treonínové kinázy, ktoré sú regulované ich vzájomnými interakciami s cyklínmi a inhibítormi CDK. Väzba na ATP-väzbové miesto v proteínkinázach vedie k blokáde fosforylácie tumor supresorového retinoblastómového proteínu (Rb) prostredníctvom kom-

plexu Cyklín D - CDK4/6. Liečba inhibítorami CDK4/6 vedie k blokovaniu fosforylácie Rb v nádorových bunkách. Nefosforylovaný Rb viaže neaktívny E2F, čím tento nie je schopný aktivovať expresiu génov, ktoré podporujú progresiu bunkového cyklu. Bunkové delenie nie je možné, bunka je zastavená v kontrolnom bode G1-S a nemôže pokračovať v delení (9, 10, 11). Palbociklib, ribociklib a abemaciclib sú perorálne biologicky dostupné, selektívne inhibítory CDK4 a CDK6. Inhibítory CDK4/6 majú cytostatický efekt, v dôsledku zastavenia bunkového cyklu v G1 fáze ich pôsobenie vedie k inhibícii rastu nádorových buniek (12, 13). Novšie výskumy navyše ukazujú, že mechanizmy, ktorými môžu inhibítory CDK4/6 zabrániť progresii nádoru, sú oveľa rozmanitejšie, ako sa pôvodne myslelo. Je pravdepodobné, že *in vivo* funkcie inhibície CDK4/6 presahujú oveľa viac nad rámec jednoduchého cytostatického efektu. Sú dôkazy, že existujú viaceré alternatívne mechanizmy účinku súvisiace s navodením bunkovej senescencie, ako aj následnou zmenou v imunitnej odpovedi (14).

### Inhibítory CDK4/6 a ich význam v liečbe pokročilého HR+, HER2- karcinómu prsníka

Posledné desaťročie je obdobím výrazného posunu vpred v liečbe lumenálnych nádorov. V súčasnosti je jednoznačne preferovanou iniciálnou liečbou metastatického a lokálne pokročilého ochorenia liečba inhibítorami CDK4/6, tzv. -ciklibmi v kombinácii s ET. Cyklín-dependentné kinázy 4 a 6 (CDK4/6) zohrávajú dôležitú úlohu v procese kontroly bunkového delenia. Vnútrobunková dráha, ktorej súčasťou sú CDK4/6, je jednou z najčastejších mechanizmov vedúcich k endokrinnnej rezistencii a následnej progresii ochorenia počas endokrinnnej liečby (10, 11, 12, 15). V súčasnosti máme na trhu k dispozícii tri lieky: palbociklib, ribociklib a abemaciclib. Inhibítory CDK4/6 preukázali v klinických štúdiách, ako aj v klinickej praxi vysokú protinádorovú aktivitu s akceptovateľným profilom toxicity. Podávajú sa v kombinácii s inhibítorom aromatázy (IA – letrozolom/anastrozolom) alebo fulvestrantom. V klinických štúdiách hodnotiacich účinnosť palbociklibu, ribociklibu a abemaciclibu v kombinácii s ET bolo dosiahnuté významné predĺženie času PFS. Kombinovanou

**Obrázok.** Mechanizmus účinku inhibítorov CDK4/6 (13)



liečbou s ribociklibom a abemaciclibom bolo navyše dosiahnuté aj klinicky významné predĺženie OS (ribo- a abemaciclib) ako aj štatisticky signifikantné predĺženie OS pri ribociklibe (14-33). Boli publikované výsledky klinických štúdií fázy III, ktoré priniesli údaje o signifikantnom predĺžení mediánu PFS. Údaje o OS pre kombináciu inhibítorov CDK4/6 a ET už tiež boli publikované pre všetky štúdie fázy III (s palbociklibom PALOMA-3 a PALOMA-2, s ribociklibom MONALEESA-2, MONALEESA-3 a MONALEESA-7, ako aj s abemaciclibom MONARCH-2 a MONARCH-3). Okrem predĺženia PFS bol potvrdený aj významný prínos pre OS, dokonca presahujúci obdobie piatich rokov (14-33). Výsledky dosiahnuté jednotlivými liekmi v zmysle predĺženia OS však nie sú identické (20, 34). Možné vysvetlenie rozdielov v preukázanom vplyve na OS môže zahŕňať rozdiely v populácii zaradených chorých, jedinečné farmakologické vlastnosti jednotlivých inhibítorov CDK4/6, farmakokinetiku a v neposlednom rade aj stupeň selektivity pre CDK4 v porovnaní so stupňom selektivity pre CDK6 (14-34). V paliatívnej liečbe je ťažké potvrdiť dosiahnutie prínosu pre OS pri udržaní, alebo

dokonca zlepšení kvality života. Preto, ak liek dosiahne zlepšenie kvality života, je jeho prínos vysoko hodnotený aj v medzinárodne platných hodnotiacich škálach, akou je napríklad MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale) (35). Aj staršie pacientky majú prospech z liečby kombináciou ET s inhibítorom CDK4/6 s dobrou toleranciou bez závažných prejavov toxicity (25). Zatiaľ nevieme jednoznačne zodpovedať otázku, ktorá skupina chorých nebude profitovať z pridania inhibítora CDK4/6 k ET, preto je odporúčané, aby onkológ zväžil jeho pridanie do 1. línie, resp. 2. línie paliatívnej ET pre pacientky, ktoré spĺňajú indikačné kritériá (8) a nemajú voči liečbe kontraindikácie. Odpoveď na otázku podania inhibítorov CDK4/6 k ET po predchádzajúcej chemoterapii (napr. pri viscerálnej kríze) zostáva naďalej nejednoznačná, hoci prospech z podania -ciklibu bol pozorovaný v analýze podskupín žien predliečených chemoterapiou v štúdiách a ďalšie analýzy podskupín sú očakávané. Na konferencii SABCS 2022 boli prezentované dáta zo štúdie fázy 2 s názvom Right choice, do ktorej boli zaradení vysokorizikóvi pacienti s metastatickým ochorením, ako aj

**Tabuľka.** Efektivita: metastatické ochorenie – štúdie s inhibítormi CDK4/6 v liečbe HR+, HER2- ABC (14-34, 37)

Línia	Štúdia	Liek	Endokrinný partner	PFS	HR	OS	HR	OS benefit (štatistická signifikancia)
1 L	PALOMA-2	palbociklib	letrozol	24,8 vs 14,5	0,56	53,9 vs 51,2	0,956	nesignifikantný
1 L	MONALEESA-2	ribociklib	letrozol	25,6 vs 16	0,58	63,9 vs 51,4	0,76	signifikantný
1 L	MONALEESA-7	ribociklib	ET + LHRH	23,8 vs 13	0,55	58,7 vs 47,7	0,76	signifikantný
1 L	MONARCH-3	abemaciklib	NSAI	28,2 vs 14,8	0,54	66,8 vs 53,7	0,804	nesignifikantný
1+2 L	MONALEESA-3	ribociklib	fulvestrant	20,5 vs 12,8	0,59	53,7 vs 41,5 1L: 67,6 vs 51,8	0,76	signifikantný
2 L	PALOMA-3	palbociklib	fulvestrant	9,4 vs 4,6	0,46	34,9 vs 28	0,81	nesignifikantný
2 L	MONARCH-2	abemaciklib	fulvestrant	16,4 vs 9,3	0,55	46,7 vs 37,3	0,75	signifikantný

Neexistujú kontrolované, priame "head-to-head" štúdie a údaje. Populácie pacientov v jednotlivých štúdiách sa odlišujú.

ET – endokrinná liečba; LHRH – hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón; NSAI – nesteroidný inhibitor aromatázy; PFS – prežívanie bez progresie ochorenia; HR – pomer rizika; OS – celkové prežívanie

s rýchlou progresiou ochorenia, ktorí boli liečení buď chemoterapiou, alebo kombináciou hormonálnej liečby a ribociklibu. Šlo o prvú štúdiu priamo porovnávajúcu CDK4/6i s ET a kombinovanú CHT. Až 52,3 % pacientov spĺňalo definíciu viscerálnej krízy podľa odporúčaní ABC3. Štúdia bola priamym porovnaním kombinácie ribociklibu s ET a CHT v liečbe symptomatického ochorenia u pre-/perimenopauzálnych žien v prvej línii. Hoci sú výsledky komunikované na odborných fórach, na komplexnú publikáciu dát naďalej čakáme (36).

### Klinické štúdie

Prehľad klinických štúdií s -ciklibmi prináša tabuľka (14-34, 37).

**Štúdia MONALEESA-7 (ML-7)** bola randomizovaná štúdia fázy III s ribociklibom v kombinácii s letrozolom v 1. línii paliatívnej liečby. Do štúdie boli zaradené výlučne premenopauzálny ženy s pokročilým HR+/HER2- ochorením (9). Pacientky boli rozdelené do ramien s ribociklibom (plus tamoxifénom alebo IA – anastrozom/letrozolom + goserelinom) alebo s placebom. Pridanie ribociklibu viedlo k signifikantnému predĺženiu PFS (medián PFS 23,8 mesiaca vs. 13,0 mesiacov; HR: 0,55; 95 % interval spoľahlivosti [CI]: 0,44 – 0,69;  $p < 0,0001$ ). Pridanie ribociklibu viedlo k signifikantnému predĺženiu OS (medián OS bol 58,7 mes s ribociklibom v porovnaní s placebom, kde bol 48 mesiacov (HR-0,76; 95 % CI- 0,61 – 0,96) (28, 29). Nežiaduce účinky ribociklibu boli predpokladateľné a zvládnuiteľné (tamoxifén vzhľadom na predĺženie intervalu QTc nie je odporúčaný do liečebnej kombinácie) (28, 29). Pridanie ribociklibu k ET s goserelinom viedlo navyše aj k zlepšeniu kvality života. Podľa výsledkov štúdie bol ribociklib Úradom pre

potravinu a liečivá USA (Food and Drug Administration – FDA) (37) označený ako prelomová terapia v iniciálnej liečbe pre- a perimenopauzálnych pacientok s HR+/HER2- pokročilým karcinómom prsníka. Ribociklib v kombinácii s IA a goserelinom (podľa štúdie ML-7) bol ako jediný z inhibítov CDK4/6 ohodnotený najvyšším skóre 5 podľa ESMO-MCBS, čo znamená významný prínos lieku pre predĺženie OS a PFS, ako aj pre zlepšenie kvality života (28, 29, 35).

### Štúdia MONALEESA-2 (20-25)

bola randomizovaná dvojito zaslepená štúdia fázy III s ET nepredliečenými postmenopauzálnymi pacientkami s HR+/HER2- pokročilým ochorením. Ribociklib s letrozolom viedol k skoršej a trvalejšej odpovedi nádoru na liečbu (zmenšenie nádoru po 8 týždňoch liečby). Medián PFS bol v skupine s ribociklibom a letrozolom 25,3 mesiaca v porovnaní s 16,0 mesiacov v skupine s placebom (HR 0,568; 95 % CI: 0,457 – 0,704;  $p < 0,0000000963$ ). Najnovšie dáta o OS boli publikované na konferencii ESMO 2021. Došlo k signifikantnému predĺženiu mediánu OS v ramene s ribociklibom (63,9 mesiaca) v porovnaní s placebom (51,4 mesiaca) (HR 0,76;  $p = 0,004$ ). Najčastejšími prejavmi toxicity stupňa 3 a 4 boli neutropénia a leukopénia. Predĺženie intervalu QTc o > 60 ms bolo pozorované u 10 pacientok (3 %) liečených ribociklibom (20-25).

**Štúdia PALOMA-2 (16-19)** bola dvojito zaslepená štúdia fázy III, do ktorej boli zaradené postmenopauzálny pacientky s HR+/HER2- pokročilým karcinómom prsníka (nepredliečené). Mala dve ramena: palbociklib s letrozolom a placebo s letrozolom (14). Primárny cieľ štúdie, predĺženie PFS, bol dosiahnutý (po približne 38 mesiacoch sledovania bol mPFS 27,6 mesiaca v ramene s palbociklibom

a letrozolom v porovnaní so 14,5 mesiaca v ramene s placebom (HR 0,56; 95 % CI: 0,461 – 0,687;  $p < 0,0001$ ), výsledok bol štatisticky signifikantný. Najčastejšou nežiaducou udalosťou stupňa 3 a 4 bola neutropénia (69,3 % pri palbociklibe; 1,4 % pri placebe) (16). Dáta pre OS boli publikované na kongrese ASCO 2022. Medián OS v ramene s palbociklibom bol 53,9 mesiaca vs. 51,2 mesiaca v placebovom ramene (HR: 0,956;  $p = 0,337$ ). Výsledky nedosiahli štatistickú signifikantnosť (16-19).

### Štúdia MONARCH-3 (15, 32-34)

bola dvojito zaslepená štúdia fázy III porovnávajúca účinnosť abemaciklibu a placebo v kombinácii s nesteroidným IA (anastrozom/letrozolom) u predtým nepredliečených postmenopauzálnych pacientok s HR+/HER2- mBC. Primárnym sledovaným parametrom bolo PFS (19). Medián PFS bol pri abemaciklibe signifikantne predĺžený, dosiahol 28,2 mesiaca v porovnaní s 14,8 mesiaca v ramene s placebom (HR: 0,54; 95 % CI: 0,418 – 0,698;  $p = 0,00002$ ). Najčastejším prejavom toxicity abemaciklibu bola hnačka (82,3 % všetky stupne; stupeň 1 u 42,5 %). Výskyt neutropénie bol nižší ako v štúdiách s ribociklibom alebo palbociklibom (stupeň 3 a 4 u 23,8 %). Abemaciklib v kombinácii s IA preukázal účinnosť ako iniciálna ET so signifikantným predĺžením mPFS (19, 20,32-34). Na kongrese SABCS 2023 bola prezentovaná finálna analýza OS, Abemaciklib v kombinácii s NSAI viedol k dlhšiemu OS v porovnaní so samotným NSAI, hoci štatistická významnosť nebola dosiahnutá. Pozorované klinicky významné zlepšenie mediánu OS bolo 13,1 mesiaca. Medián OS v celej ITT (intent to treat populácii) v ramene s abemaciklibom bol 66,8 mesiaca vs. 53,7 mesiaca v placebovom ramene (HR: 0,804;  $p = 0,0664$ ). Medián času do podania prvej



chemoterapie v ramene s abemaciklibom bol 6,7 mesiaca v porovnaní s 30,6 mesiaca v ramene s placebom, rozdiel bol 16,1 mesiaca (HR 0,693; 95% CI: 0,557 – 0,863) (15).

**Štúdia MONALEESA-3 (ML-3)** (25, 26, 27, 37) bola dvojito zaslepená štúdia fázy III, ktorá porovnávala ribociklib a placebo v kombinácii s fulvestrantom u postmenopauzálnych pacientok s HR+/HER2- mBC. Pacientky boli liečené v 1. alebo 2. línii (21). Kombinácia ribociklibu s fulvestrantom viedla k významnému predĺženiu PFS – medián PFS bol 20,6 mesiaca (ribociklib a fulvestrant) v porovnaní s 12,8 mesiaca pre placebo (HR 0,593; 95% CI: 0,49–0,71;  $p < 0,001$ ). Konzistentný účinok bol pozorovaný v skupine pacientok bez predchádzajúcej liečby (tzv. treatment-naive), ako aj u pacientok po ET pre pokročilé ochorenie (25, 26, 27, 37). V čase zberu údajov po strednom čase sledovania 70,8 mesiaca bol dosiahnutý medián OS v celej populácii v ramene s ribociklibom a fulvestrantom 67,6 mesiaca proti 51,8 mesiacom v ramene s placebom v 1. línii liečby (pomer rizika (HR) bol 0,67; 95 % CI 0,50 – 0,90). Došlo k 33 % redukcii relatívneho rizika úmrtia pridaním ribociklibu. V hodnotení mediánu OS (ET naivná populácia alebo neskorý relaps) u pacientov liečených 1. líniovou, ribociklibom a fulvestrantom (mOS 67,4 mesiaca) preukázali prínos OS oproti samotnému fulvestrantu (mOS 50,9 mesiaca) u nepredliečených pacientov (HR 0,67; 95 % CI 0,46 – 0,98). Podobne kombinácia ribociklibu a fulvestrantu preukázala klinický významný benefit aj v skupine s neskorým relapsom (mOS 71,6 mesiaca pre ribociklib a fulvestrant, v porovnaní s fulvestrantom (mOS 52,3 mesiaca; HR 0,68; 95 % CI 0,43 – 1,05). ML-3 zatiaľ jedinou klinickou štúdiou s CDK4/6i a fulvestrantom, ktorá má publikované dáta o výsledkoch OS pre populáciu pacientov v 1. línii liečby, ktorá zahŕňala pacientov s *de novo* mBC a pacientov s neskorým relapsom ochorenia (37). Nežiaduce udalosti boli častejšie v ramene s ribociklibom – neutropénia stupňa 3 a 4 (57,1 % vs. 0,8 %) a leukopénia (15,5 % vs. 0 %) s minimálnym výskytom febrilnej neutropénie, hepatálna toxicita stupňa 3 a 4 (13,7 % vs. 5,8 %) a predĺženie intervalu QT (3,1 % vs. 1,2 %) (21, 22). Ani po predĺženom sledovaní neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné signály (37).

Medián času do podania prvej chemoterapie v ramene s ribociklibom nebol dosiahnutý v porovnaní s 29,5 mesiaca v ramene s placebom (HR 0,70; 95 % CI: 0,55 – 0,88) (26, 27).

**Štúdia PALOMA-3** (17, 18) bola dvojito zaslepená štúdia fázy III. Pacientky s pokročilým HR+/HER2- ochorením boli liečené kombináciou fulvestrantu s palbociklibom alebo placebom (21). Bolo zistené predĺženie mediánu PFS u pacientok s progresiou ochorenia na predošlej ET. Primárny cieľ bol splnený. Medián PFS bol 11,2 mesiaca pre palbociklib a 4,6 mesiaca pre placebo (HR 0,50; 95 % CI: 0,40 – 0,62;  $p < 0,0001$ ; absolútny rozdiel 6,6 mesiaca) (2123). Medián OS bol 34,9 mesiaca pre fulvestrant s palbociklibom a 28 mesiacov pre fulvestrant s placebom (HR 0,81; 95 % CI: 0,64 – 1,03;  $p = 0,09$ ), rozdiel však nebol štatisticky významný (23). Profil nežiaducich udalostí bol konzistentný s predošlými analýzami, najčastejšia bola neutropénia (stupne 3 a 4 u 69,6 % pacientok). Febrilná neutropénia sa vyskytla iba u 1 % pacientok liečených kombináciou s palbociklibom (17, 18).

**Štúdia MONARCH-2 (30, 31)** bola dvojito zaslepená štúdia fázy III s dvoma ramenami – abemaciklib plus fulvestrant a placebo plus fulvestrant. Randomizované boli pre/perio- a postmenopauzálny pacientky s HR+/HER2- ochorením s progresiou na predchádzajúcej ET (24, 25). Kombinovaná terapia abemaciklibom s fulvestrantom významne predĺžila PFS. Medián PFS bol 16,4 mesiaca pri abemaciklibe a 9,3 mesiaca pri placebe (HR 0,553; 95% CI: 0,449 – 0,681;  $p < 0,001$ ), medián OS dosiahol 46,7 mesiaca v ramene s abemaciklibom a 37,3 mesiaca v ramene s placebom (HR 0,757; 95 % CI: 0,606 – 0,945;  $p = 0,01$ ). Rozdiel v OS bol štatisticky významný a zlepšenie bolo konzistentné vo všetkých analyzovaných podskupinách (26). Nežiaducou udalosťou bola neutropénia (49,7 % všetky stupne; 29,9 % stupne 3 a 4) bez výskytu febrilnej neutropénie. Hnačka bola najčastejším nehematologickým prejavom toxicity (87,1 % všetky stupne; 14,5 % stupne 3 a 4), najmä v prvých štyroch týždňoch liečby (30, 31).

Pri absencii kuratívnej liečby sú konečnými cieľmi liečby metastatického ochorenia predĺženie OS a udržanie,

resp. zlepšenie kvality života pacientov. Nové protinádorové lieky by preto mali preukázať aj prínos v hodnotení týchto parametrov. V klinických štúdiách boli palbo-, ribo- a abemaciklib skúmané v kombinácii s inhibítormi aromatázy ako liečba prvej línie pre HR+/HER2- mBC (PALOMA-2, MONALEESA-2 a MONALEESA-7, MONARCH-3). Výsledky s ohľadom na OS sa medzi štúdiami líšia. V článku od prof. Nevena bol publikovaný odhad štatistickej sily jednotlivých klinických štúdií na preukázanie významného predĺženia celkového prežívania (OS). Zo zistení vyplýva, že štúdie PALOMA-2 a MONALEESA-2 majú takmer podobnú štatistickú silu, kým štúdia MONARCH-3 má štatistickú silu najnižšiu. Celkovo možno povedať, že sila všetkých štyroch štúdií na predpoklad zlepšenia OS je menej ako 70 %, ak je predĺženie mediánu OS  $\leq 12$  mesiacov, bez ohľadu na zrelosť údajov OS. Táto analýza ukazuje, že na preukázanie prínosu OS môže byť potrebná metaanalýza viacerých štúdií (38). Tieto údaje pravdepodobne vnesú svetlo do nedávno publikovaných výsledkov OS v štúdiu MONARCH-3 spomenutých vyššie (tabuľka).

## Záver

V súčasnosti nie je jednoznačne stanovená optimálna sekvencia paliatívnej liečby metastatického karcinómu prsníka. Voľba liečby je v rukách ošetrojúceho lekára s ohľadom na odporúčania s prihliadnutím na názor pacienta a dostupnosť jednotlivých liekov. Postupným sekvenčným podaním viacerých línii kombinovanej liečby na endokrinné báze sa blížíme k zdvojnásobeniu očakávanej dĺžky prežívania u paliatívne liečených pacientok s HR+/HER2- mBC. Avšak rezistencia voči endokrinné liečbe patrí k najväčším výzvam v oblasti liečby HR+ karcinómu prsníka. Inovatívne lieky, medzi ktoré patria aj inhibítory CDK4/6, významným spôsobom ovplyvňujú účinnosť liečby. Ich využitie už od 1. línie liečby mBC má výrazne pozitívny vplyv. Prinášajú doteraz nezaznamenaný prínos pre PFS, ale predovšetkým na predĺženie OS. Pri liečbe ET v kombinácii s inhibítormi CDK4/6 evidujeme dlhú liečebnú odpoveď, ktorá umožňuje významné oddialenie času do podania

CHT. Liečba prináša nielen udržanie, ale dokonca aj zlepšenie kvality života, ktoré je najviac hodnoteným ukazovateľom klinického prospechu pre pacientky na paliatívnej liečbe. Použitie inhibítorov CDK4/6 v praxi potvrdzuje ich účinnosť v klinických štúdiách, ako ukazujú dáta z reálneho života s rozšírenou populáciou pacientov liečených ribociklibom zo štúdie ComPLEEment-1 (39). Kombinácia inhibítora CDK4/6 s IA alebo fulvestrantom sa stala novým štandardom liečby metastatického ochorenia u premenopauzálnych, perimenopauzálnych aj postmenopauzálnych pacientok. Svetové organizácie (ESMO, ASCO, NCCN, ABC4 a ABC5) jednoznačne odporúčajú kombináciu IA a inhibítora CDK4/6 v 1. línii liečby pokročilého ochorenia, ako aj kombináciu fulvestrantu a inhibítora CDK4/6 v 1. a 2. línii liečby. Ak pacientka nebola liečená kombináciou s -ciklibom, mala by sa jej táto liečba ponúknuť aj vo vyššej línii (40–42).

*Tento článok vyšiel s podporou spoločnosti Novartis.*

## Literatúra

1. Cancer Genome Atlas Network Breast Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer (2012). <http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets/cancer.aspx>; navštívené apríl 2020.
2. Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast cancer statistics in the european union: incidence and survival across European countries. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(6):344-53.
3. Wojtyła C, Bertuccio P, Wojtyła A, et al. European trends in breast cancer mortality, 1980-2017 and predictions to 2025. *Eur J Cancer*. 2021;152:4-17.
4. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical surrogates for molecular classification of breast carcinoma: A 2015 Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(8):806-14.
5. Lim B, Hortobagyi GN. Current challenges of metastatic breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35(4):495-514.
6. Bardia A, Hurwitz S. Targeted therapy for premenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: focus on special considerations and latest advances. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5206-18.
7. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, et al. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(3):25.
8. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-57.
9. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):130-46.
10. Eggersmann TK, Degenhardt T, Gluz O, et al. CDK4/6 inhibitors expand the therapeutic options in breast cancer: palbociclib, ribociclib and abemaciclib. *BioDrugs*. 2019;33(2):125-35.
11. George MA, Qureshi S, Omene C, et al. Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:693104.
12. Hafner M, Mills MH, Subramanian K, et al. Multiomics Profiling Establishes the Polypharmacology of FDA-Approved CDK4/6 Inhibitors and the Potential for Differential Clinical Activity. *Cell Chemical Biology*. 2019;26(8):1067-1080.
13. Van Arsdale 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):2905-10.
14. Klein ME et al. CDK4/6 Inhibitors: The Mechanism of Action May Not Be as Simple as Once Thought; *Cancer Cell*. 2018;34(1):9-20.
15. Goetz et al. MONARCH 3: Final overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as first-line therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer; SABCS 2023, abstrakt: GS01-12; december 2023
16. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;37(20):1925-36.
17. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-36.
18. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.
19. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen-receptorpositive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. 2022 ASCO Annual Meeting, abstract LBA1003.
20. 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):1738-48.
21. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541-47.
22. Hortobagyi GN. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):123.
23. Im S-A, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-16.
24. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA III, et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). ESMO 2021 Oral LBA17
25. Hortobagyi MD, Stemmer M, Howard A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer, *N Engl J Med*. 2022;386(10):942-950.
26. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-72.
27. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514-24.
28. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904-15.
29. Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022 Mar 1;28(5):851-859.
30. 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):2875-84.
31. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy – MONARCH 2 a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116-24.
32. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-46.
33. Johnston S, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5.
34. Goetz MP, Toi M, Huober J, et al. MONARCH-3: Interim overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy in patients with HR+, HER2-advanced breast cancer. 2022 ESMO Congress, abstract LBA15.
35. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS); <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-magnitude-of-clinical-benefit-scale>; september 2023
36. Lu YS, Mahidin EIB, Azim H, et al. Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy [abstract]. *San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2022 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res*. 2023;83(5 Suppl):GS1-10.
37. Neven P, Fasching PA, Chia S, et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant *Breast Cancer Research*. 2023;25(1):103.
38. Neven P, et al. Cdk4/6 inhibitors and overall survival: power of first-line trials in metastatic breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2018;4:14.
39. De Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, et al. Full population results from the core phase of ComPLEEment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;189(3):689-699.
40. Drug Approvals and Databases. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>; navštívené september 2023.
41. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475-95.
42. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623-49.

## MUDr.

**Bibiána Vertáková Krakovská, PhD.**

I. onkologická klinika LF UK  
a Interná onkologická klinika OÚSA  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
[bibiana.vertakova@ousa.sk](mailto:bibiana.vertakova@ousa.sk)

