Nowe opcje terapeutyczne w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi - palbocyklib i rybocyklib.

Tekst - ***Dr n. med. Izolda Mrochen-Domin*** - Specjalizacja: Choroby wewnętrzne, Specjalista medycyny ogólnej, Onkologia kliniczna

Dorobek naukowy:
- 1992 dyplom ukończenia Śląskiej Akademii Medycznej; Wydział Lekarski w Katowicach, studia w latach 1986-1992,
- 1998 dyplom pierwszego stopnia specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych,
- 2005r dyplom drugiego stopnia specjalizacji z zakresu onkologii klinicznej,
obrona pracy doktorskiej 31.08.2009r „Ocena toksyczności i skuteczności chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania wg klasyfikacji FIGO. Porównanie chemioterapii zawierającej Paklitaksel z innymi schematami".

Nowotwór piersi mimo stałego postępu w badaniach diagnostycznych, leczeniu zabiegowym, a także pomimo stosowania innowacyjnych metod terapii, wciąż jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet na świecie oraz najczęstszą przyczyną zgonu. Stanowi ¼ wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet. Co roku rozpoznanie raka piersi ustala się u 1,8 mln kobiet a u ponad 500 tysięcy jest on powodem zgonu. Zatem ciągle poszukuje się nowych metod leczenia by poprawić ten stan.

Stosowanie terapii hormonalnej u pacjentek z rakiem piersi to jedna z opcji leczenia gdy w guzie stwierdza się ekspresję receptora estrogenowego i/lub progesteronowego.
Rak piersi z dodatnim receptorem estrogenowym występuje najczęściej u kobiet w okresie menopauzy (60% wszystkich raków piersi).

Do tej pory leczenie hormonalne z użyciem jednego leku było powszechnie stosowaną metodą terapii u chorych z rozpoznanym rakiem piersi z dodatnimi receptorami estrogenowymi i HER 2 ujemnym. Leczenie to jest obciążone mniejszą toksycznością niż zastosowanie chemioterapii. Tego typu opcja terapeutyczna powoduje jednak nawrót choroby związany ze zmniejszeniem wrażliwości na leki i rozwinięciem swoistej oporności.

Po ocenie wyników badań PALOMA -1, 2, 3 oraz MONALEESA 2, 3, 7 ustalono, że połączenie hormonoterapii z inhibitorami CDK 4/6 w pierwszej linii zawansowanego raka piersi u kobiet przed i po menopauzie z dodatnimi receptorami estrogenowymi i HER 2 ujemnym spowodowało opóźnienie włączenia leczenia następnej linii.
Swoistym przełomem w leczeniu zaawansowanego raka piersi w naszym kraju było pojawienie się na wrześniowej liście refundacyjnej dwóch leków – Kisqali (rybocyklibu) i Ibrance (palbocyklibu).

Leki te stosuje się w skojarzeniu. Tak więc rybocyklib z inhibitorami aromatazy, a palbocyklib z inhibitorami aromatazy oraz z fulwestrantem u chorych z rakiem piersi gdy wynik receptorów estrogenowych jest dodatni a HER2 ujemny.

Terapia nowymi środkami jest możliwa u chorych spełniających kryteria kwalifikacji zgodne z opublikowanymi na stronie Ministerstwa Zdrowia danymi dotyczącymi programu terapeutycznego leczenia raka piersi (załącznika B.9).

Aby pacjentka mogła otrzymać lek musi ściśle spełniać wszystkie wymogi określone w programie.

Dlaczego warto zainteresować się palbocyklibem i rybocyklibem?

Odpowiedź jest prosta. Rak piersi jak większość innych chorób nowotworowych charakteryzuje się znaczną heterogennością i himerycznością co jest powodem utraty kontroli nad rozwojem choroby.

Ciągle poszukiwane są nowe leki antynowotworowe - z naciskiem na rozwój terapii celowanych, które mogą stać się skuteczne dla różnych podtypów molekularnych występujących w rakach piersi.

Palbocyklib i rybocyklib należą do inhibitorów kinaz CDK 4/6, które hamują cykl komórkowy i podział komórki nowotworowej - jej proliferację czyli namnażanie. Ograniczają rozwój guzów estrogenozależnych przez obniżenie stężenia estrogenów we krwi.

Są to leki doustne w postaci tabletek. Zalecaną dawkę leku pobiera się raz na dobę przez 21 dni z 7-dniową przerwą. Leczenie przebiega w warunkach domowych.

Stosowanie palbocyklibu i rybocyklibu wiąże się z różnymi objawami ubocznymi, do których należą: uszkodzenie odwracalne szpiku (najczęściej neutropenia), leukopenia (spadek liczby krwinek białych - występuje u 66,4% pacjentów), zmęczenie, anemia, zakażenia dróg oddechowych, nudności, zapalenia jamy ustnej, łysienie, biegunki, spadek liczby płytek krwi, podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych ASPAT, ALAT, zaburzenia w obrazie EKG. Objawy te wycofują się po zmniejszeniu dawki leku i/lub odroczeniu terminu kontynuacji leczenia. Objawy uboczne powodujące konieczność przerwania terapii występują tylko u około 4% chorych.

Palbocyklib

W badaniu PALOMA 2, w którym oceniono terapię skojarzoną palbocyklib z inhibitorem aromatazy (letrozolem) wykazano istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu ze stosowaniem placebo i letrozolu – było to odpowiednio w grupie dwulekowej 24,8 m-ca , a w monolekowej 14,5 m-ca. Mediana czasu obserwacji wynosiła 23 miesiące. Badanie jest kontynuowane w celu oceny całkowitego czasu przeżycia.

W badaniu PALOMA 3 połączenie palbocyklibu z fulvestrantem pozwoliło uzyskać czas wolny od

progresji 9,5 m-ca, co stanowi znaczący postęp w porównaniu z leczeniem fulvestrantem, w przypadku którego było to 4,6 m-ca.

Rybocyklib

W badaniu MONALEESA 2 u chorych po menopauzie bez leczenia systemowego z powodu przerzutów porównano skuteczność rybocyklibu stosowanego z letrozolem z terapią samym letrozolem. W grupie leczonej wyłącznie letrozolem uzyskano medianę czasu wolnego od progresji choroby 14,7 m-ca, podczas gdy w grupie z rybocyklibem nie odnotowano progresji choroby. Odnotowano dłuższy czas trwania odpowiedzi w ramieniu rybocyklib i letrozol (26,7 miesiaca), w porównaniu z ramieniem placebo i letrozol (18,6 miesiąca).Ponadto w badaniu MONALLESA 2, w grupie pacjentek u których zastosowano rybocyklib i letrozol uzyskano trwalszą odpowiedź na leczenie i większą regresję choroby nowotworowej, po 8 tygodniowym zastosowaniu terapii.

Wyniki badań III fazy (oceniających skuteczność, bezpieczeństwo i przeciwwskazania) z palbocyklibem i rybocyklibem wykazały możliwość dołączenia do stosowanej od dawna terapii hormonalnej nowego leku, który powoduje wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Stanowi to istotny przełom w leczeniu zaawansowanego raka piersi estrogenowo dodatniego i HER 2 ujemnego.

W przypadku zastosowania inhibitorów CDK 4/6 odsetek odpowiedzi na leczenie był wyższy, przy akceptowalnej toksyczności leczenia.

Cały czas toczą się badania mające na celu identyfikację dodatkowych markerów odpowiedzi na leczenie z korzyścią dla wielu chorych.

Aktualnie prowadzone są badania z kolejnym lekiem – trzecim inhibitorem abemacyklibem oraz badania nad połączeniem inhibitorów CDK 4/6 z eksemestanem, inhibitorami mTOR oraz ewerolimusem. Oczekuje się też na wyniki badań zastosowania inhibitorów CD4/6 w leczeniu uzupełniającym czy np. przedoperacyjnym a nie tylko w chorobie zaawansowanej.

Onkolodzy mają nadzieję, że pacjentki z rakiem piersi o udokumentowanej ekspresji receptora estrogenowego będą mogły powszechnie korzystać z nowej terapii z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu.

Aby poznać szczegóły programu leczenia raka piersi odsyłam do stron Ministerstwa Zdrowia https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne- szczegóły w pliku „Leczenie raka piersi”

Piśmiennictwo:

• Breast Cancer Research and Treatment tom 174, nr 3 kwiecień 2019 ISSN: 0167-6806

• Dubiański R, Jagiełło-Gruszfeld A. i wsp.: Cyklin – dependent kinase 4/6 inhibitors in the treatment of advanced estrogen receptor – positive breast cancer. Oncol. Clin. Pract. 2016; 12: 209 -2014. DOI: 10.5603/OCP.2016.0017

Artykuł pochodzi z nr 3(7) 2019 kwartalnika KCO dla Pacjentów Katowickiego Centrum *Onkologii.*
Kopiowanie i wykorzystywanie całości lub fragmentów publikacji bez zgody Katowickiego Centrum Onkologii jest zabronione.

Data utworzenia
10-10-2019 (Michał Pisula)
Data modyfikacji
10-10-2019 (Michał Pisula)
Data publikacji
10-10-2019