

НАЙ-ДЪЛГА СРЕДНА ОБЩА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПРЕ- И ПЕРИМЕНОПАУЗАЛНИ ЖЕНИ С **HR+/HER2- МЕТАСТАТИЧЕН КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА (МКМЖ)** С КОМБИНАЦИЯТА РИБОЦИКЛИБ И ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ

*Актуални данни от проучването MONALEESA-7
и споделен клиничен опит*



г-р Божидара
Костова

КОЦ-Стара Загора

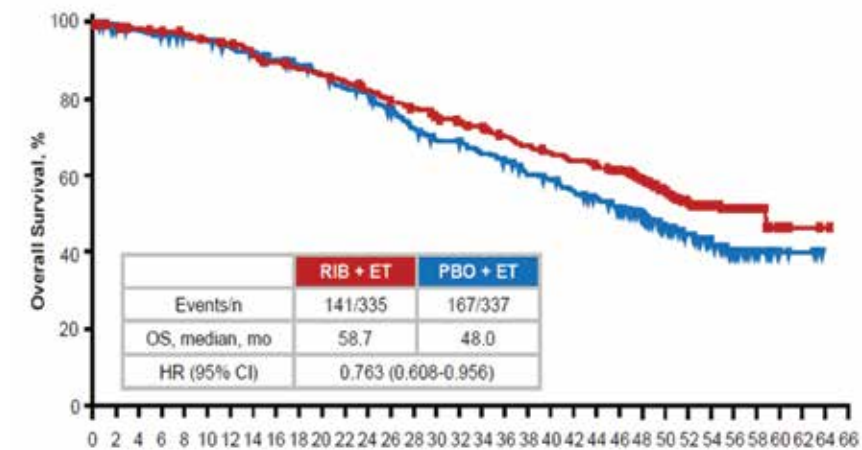
Ключови думи:

кискали, рак на
гърдата, CDK4/6
инхибитори,
рибоциклиб,
хормонална
терапия

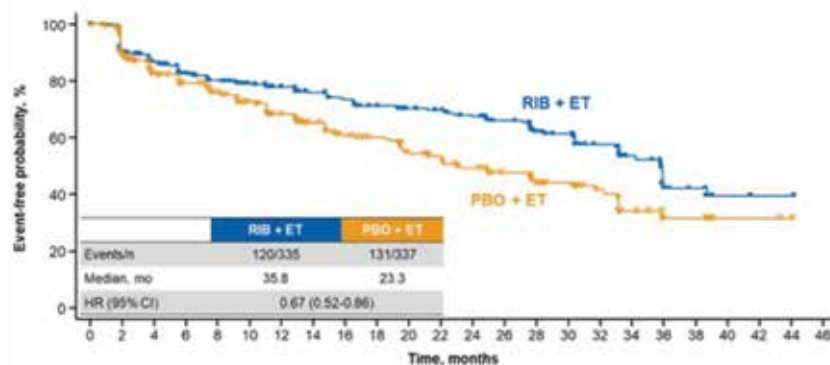
Ракът на гърдата е заболяване, което в по-голямата част от случаите е хормонално позитивно (около 70% от всички диагностицирани). Това налага както прилагането на хормонална терапия, известна от дълги години като основно лечение на тази група пациенти, така и разработването на нови молекули, които да блокират допълнителни сигнални пътища с цел не само забавяне на прогресията на тумора, но и подобряване преживяемостта на пациентките. За съжаление, напоследък все повече млади жени във фертилна възраст се разболяват от рак на гърдата. Лечението на тези жени е предизвикателство за нас, медицинските онколози, поради възрастта, в която се намират и социалните им нужди като работещи жени, майки и съпруги и желанието им да изпълняват задълженията си пълноценно и да имат едно добро качество на живот въпреки онкологичното заболяване. Настоящите основни терапевтични стратегии за лечение на хормонално позитивен (HER2)-негативен карцином на млечната жлеза при жени извън висцерална криза са лечението да започне с инхибитори на циклин-зависимите кинази (CDK4/6 инхибитори) и ендокринна терапия. Рибоциклиб (Кискали) е единият от трите реимбурсирани медикамента от този клас и е показан за лечение на жени с HR+/HER2- локално авансирал или метастатичен рак на гърдата в комбинация с ароматазен инхибитор или фулвестрант като начална хормонално базирана терапия, или при жени, които преди това са получавали хормонална терапия.

Рибоциклиб е селективен инхибитор на циклин-зависимите кинази (CDK) 4 и 6. Тези кинази се активират чрез свързване с D-циклини и играят ключова роля в сигнални пътища, които водят до прогресия на клетъчния цикъл и от там до клетъчна пролиферация. Комплексът циклин D-CDK4/6 регулира прогресията на клетъчния цикъл чрез фосфорилиране на ретинобластомния протеин (pRb). Трите представителя от класа на CDK4/6 инхибиторите представляват различни молекули и съответно имат различни фармакокинетични и фармакодинамични характеристики. Рибоциклиб показва 8 пъти по-висока селективност към CDK4, сравнено със CDK6, а както стана ясно CDK4 играе ключова роля за прогресията конкретно при рак на гърдата. Допълнително, рибоциклиб има най-висока концентрация на свободна от протеини фракция в кръвта сравнено с останалите два CDK4/6 инхибитора, а свободната от протеини фракция е именно тази, която може да се свърже със CDK4 киназата и да блокира прогресията на раковите клетки.

Рибоциклиб притежава някои допълнителни предимства, например при пре- и перименопаузалните пациентки, което е доказано с отделно клинично изпитване (MONALEESA-7). MONALEESA-7 е фаза III, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване на Рибоциклиб + Тамохифен/NSAI + Goserelin при пре- и перименопаузални жени с HR+/HER2- метастатичен рак на гърдата. Включени са 672 пре- и перименопаузални жени без предишна терапия за авансирало заболяване, като 14% от тях са имали ≤ 1 линии химиотерапия за авансирало заболяване. Рандомизацията е 1:1, като в първото рамо пациентките са получавали рибоциклиб 600 mg/



фигура 1



фигура 2:
Пациентите, лекувани с Рибоциклиб + Тамохифен/NSAI+ Goserelin, са имали по-дълго време до влошаване (TTD) $\geq 10\%$ в глобалния HRQoL

дневно (3 седмици прием, 1 седмица почивка) + Тамохифен/нестероиден ароматазен инхибитор и goserelin, а в контролното рамо placebo + тамохифен/нестероиден ароматазен инхибитор и goserelin. Първичната крайна точка на проучването е свободната от прогресия преживяемост (Progression Free Survival, PFS), а вторичните – обща преживяемост (Overall Survival, OS), степен на клинична полза, обща степен на обективен отговор, безопасност, оценка на качеството на живот.

Пациентите, включени в проучването, имат медиана на възрастта 44 години (интервал 25–58), като важен акцент е, че 27.7% от пациентите са били на възраст под 40 години. Пациентките са били с функционален ста-

тус по ECOG 0 или 1 на изходно ниво. Преди включване в проучването, 32.6% от пациентите са получавали химиотерапия като адювантна терапия, а 18.0% като неоадювантна; 39.6% са приемали хормонална терапия като адювантна терапия, а 0.7% като неоадювантна. Проучването достига първичната си крайна точка (използвани са RECIST критериите версия 1.1) при медианата на времето на проследяване към момента на първичния анализ 19.2 месеца.

Медианата на PFS или преживяемост без прогресия е 23.8 месеца (95% CI: 19.2, NE) в рамото с Рибоциклиб + Тамохифен/NSAI + Goserelin и 13.0 месеца (95% CI: 11.0; 16.4) при пациентите, получаващи placebo + Тамохифен/NSAI + Goserelin.

Първа линия Рибоциклиб + Tamoxifen/NSAI + Goserelin при пре- и перименопаузални пациентки осигурява 58.7 месеца средна обща преживяемост, mOS (близо 5 години), както е показано на *Фиг. 1*.

Освен положителните резултати за удължаване на общата преживяемост и свободната от прогресия преживяемост, изключителни резултати са демонстрирани и по отношение на качеството на живот на тези пациентки. Пациентките, които са били лекувани в рамките на Рибоциклиб и ендокринна терапия са имали по-дълго време до влошаване на общото състояние в сравнение с групата на лечение с плацебо и хормонална терапия (*Фиг. 2*). Това е от изключително важно значение за тези млади жени, които са в най-активните си години и водят пълноценен социален начин на живот.

Най-честите нежелани лекарствени реакции в рамките на Рибоциклиб и ендокринен агент са били неутропенията и левкопенията. В реалната клинична практика тези нежелани лекарствени реакции от препаратите се овладяват лесно с прекъсване на терапията за кратък период.

Опитът от реалната клинична практика потвърждава резултатите, постигнати в клиничното проучване. Интерес представлява клиничният случай на млада жена от нашето отделение на 33 години с ECOG-2, диагностицирана с карцином на лява млечна жлеза, след прием в клиника по ортопедия по повод на силни болки в гърба, кръста и лява тазобедрена става. След проведената компютърна томография са установени генерализирани костни метастази и патологична фрактура на L3. Извършена е оперативна интервенция за гърдата – мастектомия

с лимфна дисекция. Пациентката е стадирена T2N1M1, от имунохистохимичното изследване пациентката е хормонално позитивна, HER2 негативна. Обсъдено е и е взето решение пациентката да започне първа линия лечение с Рибоциклиб 600 mg/дневно от 1-21 ден и ароматазен инхибитор (летрозол) 2.5 mg/дневно + goserelin плюс Золедроновна киселина 4 mg през 28 дни. Пациентката започва лечението си след проведена стабилизация на L3 и палиативна, обезболяваща лъчетерапия за същото място. След първите 21 дни прием на медикаментите пациентката е с левкоцитопения и неутропения II степен. Лечението е спряно за 7 дни, след което показателите са възстановени и са в референтните си граници. Пациентката продължи лечението си с пълната доза на препаратите. При следващите приеми не се е налагало промяна на дозата или прекъсване на лечението. На 4^{тия} месец от началото на лечението пациентката проведе костна сцинтиграфия, при която резултатът беше генерализирани метастатични лезии в костите, които обаче са неактивни на места. Освен образните данни за стабилно заболяване, клинично пациентката е със значително подобрение на общото състояние, ECOG-0 редуциране на болковия синдром и определено подобряване качеството на живот още след първите 8 седмици на лечение с Рибоциклиб, както е демонстрирано и в клиничното проучване MONALEESA-7. Пациентката продължава лечението си до прогресия или неприемлива токсичност.

Заклучение

Терапията с Рибоциклиб дава въз-

можност да се осигури ключовият баланс между продължителност и качество на живот при млади пациентки във фертилна възраст, диагностицирани с хормон позитивен, HER2 негативен карцином на млечната жлеза. Данните досега показват, че Рибоциклиб в комбинация с ароматазен инхибитор и goserelin при пре- и перименопаузални жени дава средна обща преживяемост от близо 5 години, като осигурява още по-голямо намаление на риска от смърт при младите пациентки с най-лоша прогноза (пог 40 г.). Медикаментът е единственият CDK4/6 инхибитор с най-висока оценка ESMO-MCBS 5/5 за перименопаузални жени. Рибоциклиб + Tamoxifen/NSAI + Goserelin се налага като първоначален избор за терапия при HR+/HER2- мПМЖ и особено при младите пациентки, не само поради това, че е доказана по-голямата му ефективност спрямо Tamoxifen/NSAI+Goserelin, но и поради факта че подобрява качеството на живот и съответно социалните потребности на тези млади жени, които успяват да бъдат пълноценни въпреки тежката си диагноза. ■

Книгопис:

1. Kim S, et al. *Oncotarget*. 2018;9(81):35226-35240;(suppl).
2. Chen P, et al. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2273-2281;(suppl tables).
3. Tripathy et al. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904–15.
4. Tripartly et al. MONALEESA-7: Updated OS results of pre- or perimenopausal pts with HR+, HER2- ABC treated with ET ± RIBOCICLIB. Presented at SABCS 2020 (Abstract # PD2-04).
5. Y-S Lu et al. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl.2):doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.107.2.
6. Harbeck N, et al. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:doi:10.1177/1758835920943065.7. КХП KISQALI Мау 2021.