

# Ribociclib w leczeniu raka piersi

## Ribociclib in breast cancer treatment

Jakub Kazik<sup>1</sup>, Aleksandra Baska<sup>1</sup>, Daria Bojczuk<sup>1</sup>, lek. Kamil Leis<sup>1</sup>, Michalina Kolan<sup>1</sup>, Dagmara Kudelska<sup>1</sup>, dr n. med. Przemysław Gałązka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup> Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

PDF [www.lekwpolisce.pl](http://www.lekwpolisce.pl)

**Streszczenie:** Ribociclib jest lekiem należącym do grupy kinaz zależnych od cykliny 4 i 6, stosowanym w farmakoterapii raków piersi. Szczególną skuteczność wykazuje w przypadku typów Her2- i HR+, często kojarzy się go z letrozolem. Do użytku został wprowadzony w 2017 r., a zalecaną dawką jest 600 mg. Mechanizm jego działania polega na łączeniu z kinazowymi cząsteczkami ATP, co skutkuje fosforylacją oraz inhibicją retinoblastomy. Do najczęstszych skutków ubocznych związanych z terapią ribociclibem należy uczucie osłabienia oraz zaburzenia hematologiczne. Pierwsze testy kliniczne rozpoczęto w roku 2016, uzyskując bardzo dobre rezultaty leczenia. Pozwoliło to na rozpoczęcie większych wieloośrodkowych analiz, takich jak np. MONALEESA-2, MONALEESA-7 czy MONALEESA-3. W naszym review zestawiliśmy dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne ribociclibu, a także przytoczyliśmy i omówiliśmy badania kliniczne.

**Słowa kluczowe:** ribociclib, inhibitory kinaz cyklozależnych, rak piersi.

**Abstract:** Ribociclib is a drug that belongs to a group of cyclin-dependent kinases 4 and 6, used in the pharmacotherapy of breast cancer. It displays the greatest efficacy against Her2- and HR+ cancer types, is often coadministered with letrozole. It was approved to use in 2017, and the recommended dose is 600mg. Its action mechanism involves binding to the kinase ATP molecules, which results in the phosphorylation and the retinoblastoma protein inhibition. The most common ribociclib therapy side effects are fatigue and hematological disorders. The first clinical trials were started in 2016 and had very promising results. It led to other bigger multicenter analyses, e.g., MONALEESA-2, MONALEESA-7, and MONALEESA 3. In our review we juxtapose ribociclib pharmacokinetic and pharmacodynamic data, as well as cite and discuss clinical trials. **Keywords:** ribociclib, cyclin-dependent kinase inhibitors, breast cancer.

## » Wprowadzenie

Pojawienie się inhibitorów kinaz zależnych od cykliny 4 i 6 (CDK4/6) zrewolucjonizowało standardową terapię hormonalną w leczeniu raka piersi. Włączenie tych leków w schemat leczenia raka piersi, jednego z najczęstszych nowotworów, znacząco wydłużyło lub przywróciło jej aktywność. Ribociclib, wysokelektywny inhibitor zatwierdzony przez FDA w marcu 2017 r., jest obecnie uważany za nowy standard leczenia u pacjentów z zaawansowanym HR-pozytywnym (posiadającym receptor dla hormonu), Her2-negatywnym (nieposiadającym ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) rakiem piersi. Ribociclib nadal przechodzi III fazę badań klinicz-

nych, podczas gdy fazy I i II zostały przebadane w leczeniu nowotworów hematologicznych i guzów litych. Przeprowadzono dużą liczbę badań, aby ocenić jego skuteczność, bezpieczeństwo i możliwe efekty uboczne. Ribociclib został autoryzowany przez Komisję Europejską w sierpniu 2017 r. [1-7].

## » Farmakologia ribociclibu

Ribociclib (7-cyklopentylo-N,N-dimetylo-2-[5-(1-piperazylo)-2-pirydynylo]amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pirymidyno-6-karboksamid; LEE011; dostępny pod nazwą handlową Kisqali), jako mała cząsteczka hamująca CDK4/6, selektywnie łączy się z miejscem dla ATP na kinazach. Doustnie biodostępny ribociclib zapobie-

ga progresji cyklu komórkowego poprzez fosforylację i w ten sposób blokadę białka retinoblastomy (Rb). Aktywność przeciwnowotworowa ribociclibu została wykazana w raku piersi z obecnym receptorem dla estrogenu w modelach heterogenicznych. Był skuteczny w połączeniu z inhibitorem kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3K), a także z letrozolem [3,5,7,8].

Dzienna dawka 600 mg ribociclibu umożliwiła osiągnięcie stężenia ustalonego leku we krwi po ok. 8 dniach. Czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) po podaniu ribociclibu wynosi od 1 do 4 godzin. Doustna dawka leku przyjęta z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem nie ma wpływu na zakres i stopień wchłaniania. Ribociclib jest głównie metabolizowany przez cytochrom P450 CYP3A4, tak więc stosowanie innych leków o takiej samej drodze metabolizmu może prowadzić do toksyczności. Ribociclib może także hamować CYP1A2 i CYP3A4. Lek ten jest eliminowany ze średnim biologicznym czasem półtrwania wynoszącym 32 godziny, głównie przez kał (69%), ale także drogą nerkową (23%). Niezmieniona frakcja leku liczy od 12% do 17%, odpowiednio w moczu i w kale [7,9].

Badania przedkliniczne udowodniły, że przyłączenie w miejscu docelowym u ssaków rapamycyny (MTOR) i inhibitorów kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3K) uwrażliwia komórki ER-pozytywne (posiadające receptor dla estrogenu) na inhibitory CDK4/6. Ta kombinacja jest nadal badana, gdyż wierzy się, że będzie bardziej efektywna, ponieważ ok. 70% raków piersi posiada aktywowany szlak PI3K [9].

## » Badania kliniczne

**W 2016 r. Inflante i wsp. przeprowadzili badanie, które miało na celu analizę działania i wpływu ribociclibu na zaawansowane pod względem klinicznym guzy lite oraz nowotwory układu chłonnego u pacjentów wykazujących ekspresję Rb+.** Maksymalna dawka tolerowana (MTD) leku została ustalona na pozio-

mie 900 mg/dzień, a zalecana dawka tolerowana (RDE), umożliwiająca osiągnięcie stężenia ustalonego to 600 mg/dzień. W trakcie badania pacjentom podawano rosnące dawki ribociclibu według harmonogramu trzytygodniowego, po czym następowała jednodobowa przerwa. Analizie zostało poddanych 132 pacjentów, z czego 125 chorych przyjmowało lek w systemie 3 tygodni stosowania leku, po których następował tydzień przerwy. Pozostałych 7 pacjentów przyjmowało lek w sposób ciągły przez 4 tygodnie. Najczęściej występujące działania niepożądane, które zostały zaobserwowane w trakcie przyjmowania leku, to neutropenia, leukopenia, zmęczenie oraz nudności. U pacjentów poddanych analizie, którzy przyjmowali lek w dawce wynoszącej co najmniej 600 mg/dobę, stwierdzono bezobjawowe wydłużenie odstępu QT. W trakcie badania odnotowano, że średni okres półtrwania RDE wynosił 32,6 godziny. W trakcie biopsji skóry i guza zauważono także obniżoną ekspresję Ki67 (marker proliferacji komórek) [10].

**Również w 2016 r. Barroso-Sousa i wsp. testowali ribociclib w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym z antyestrogenami.** 128 pacjentów, którzy zostali poddani leczeniu jedynie ribociclibem, wykazywało ekspresję Rb+. Celem badania była analiza działania leku na zaawansowane guzy lite oraz chłoniaki. Maksymalna dawka tolerowana (MTD) została określona w wysokości 900 mg/dzień, natomiast zalecana dawka fazy II (RP2D) to 600 mg/dzień. W badaniu zastosowano 28-dniowy schemat leczenia, który polegał na trzytygodniowym podawaniu leku, z następującą potem jednodobową przerwą. U 78 pacjentów poddanych badaniu, którzy otrzymywali dawkę maksymalną, zauważono działania niepożądane, takie jak: obniżenie liczby neutrofilii, obniżenie liczby płytek krwi, wystąpienie epizodu zatorowości płucnej, zapalenie śluzówki przewodu pokarmowego, obniżony poziom jonów sodu, podwyższenie poziomu kreatyniny oraz bezobjawowe wydłużenie odstępu QT. W przypadku 63 pacjentów, którzy przyjmowali zalecaną dawkę

fazy II, wśród najczęściej występujących działań ubocznych pojawiły się: neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, nudności, zmęczenie, wymioty, biegunka oraz bezobjawowe wydłużenie odstępu QT. Okres półtrwania leku wynosił ok. 36 godzin. 40 pacjentów zostało poddanych biopsji skóry, przy czym zaobserwowano, że w ok. 50% przypadków doszło do istotnego obniżenia poziomu ekspresji białka Ki67 w stosunku do wartości wyjściowych [11].

**W maju 2017 r. Geoerger i wsp. na etapie I fazy badań klinicznych przeprowadzili analizę wpływu ribociclibu na leczenie dzieci z nerwiakiem płodowym oraz innymi guzami litymi.** Pacjenci w przedziale wiekowym 1-21 lat otrzymywali ribociclib w zwiększających się dawkach raz dziennie przez 28 dni (trzytygodniowa terapia, następnie tydzień przerwy w podawaniu leku). Obserwacji poddano 32 pacjentów, którzy otrzymywali ribociclib w dawkach 280, 350 albo 470 mg/m<sup>2</sup>. Średni wiek pacjentów wynosił ok. 5,5 lat. Wyniki badań wykazały, że najczęściej występującymi spośród działań niepożądanych były: neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, limfopenia, niedokrwistość, nudności, wymioty, zmęczenie oraz wydłużenie odstępu QTc. Stwierdzono również, że najlepszą uzyskaną odpowiedzią na leczenie było zahamowanie postępu choroby u 9 osób objętych badaniem. Potwierdzono także bezpieczeństwo stosowania leku w terapii dzieci. Maksymalną dawkę tolerowaną (MTD) ustalono na 470 mg/m<sup>2</sup>, natomiast zalecaną dawkę fazy II (RP2D) na 350 mg/m<sup>2</sup> [12].

Do badań III fazy klinicznej zaliczają się badania takie jak MONALEESA-2, MONALEESA-7 i MONALEESA-3. Wszystkie trzy badania to międzynarodowe analizy o szerokim zasięgu z podwójną ślepą próbą, kontrolowane za pomocą placebo. Celem obserwacji była odpowiedź ribociclibu na terapię hormonalną u kobiet z nowotworem piersi oraz ekspresją HR/Her-2 [11].

**W trakcie badania MONALEESA-2 analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo ribociclibu jako leku pierwszego rzutu w terapii**

**pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczonych letrozolem.** Objęte badaniem pacjentki znajdowały się w wieku pomenopauzalnym. Do analizy zakwalifikowano kobiety, u których można było stwierdzić obecność przynajmniej jednego czynnika spośród kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) albo u których wystąpił co najmniej jeden incydent uszkodzenia kości. Pacjentki podlegały dyskwalifikacji w przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z wymienionych kryteriów: obecność zapalne go raka piersi, obecność przerzutów do OUN, obecność jakiegokolwiek choroby dotyczącej serca, długość QTcF > 450 ms (QTcF – wartość skorygowanego odstępu QT wg wzoru Fridericii), choroba przewodu pokarmowego, która mogłaby negatywnie wpłynąć na wchłanianie preparatu. Warunkiem przystąpienia do badania był brak wcześniejszej terapii jakąkolwiek substancją leczniczą w przypadku zaawansowanej choroby nowotworowej (wyjątek stanowiło leczenie letrozolem lub anastrozolem trwające ≤ 14 dni). Podczas badania zabroniono stosowania substancji, które mogłyby wywierać wpływ na długość odstępu QT. Obserwowano 668 pacjentek, którym losowo podawano ribociclib w dawce 600 mg/dobę (zastosowano harmonogram trzytygodniowego podawania leku z następującym potem jednym tygodniem przerwy w stosowaniu ribociclibu) bądź ribociclib w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg/dobę (w trybie ciągłym bez tygodnia przerwy), albo letrozol w monoterapii. Głównym punktem końcowym, na którym skupiono się w trakcie analizy, był czas przeżycia bez postępu choroby (PFS – ang. *progression free survival*). Wyniki badania wykazały, że stosowanie ribociclibu w skojarzeniu z letrozolem wydłuża czas przeżycia bez postępu choroby oraz jest dobrze tolerowane u kobiet w wieku pomenopauzalnym z zaawansowanym nowotworem piersi. Najczęściej występującymi skutkami ubocznymi terapii były neutropenia i leukopenia [11].

**Celem badania MONALEESA-7 była obserwacja działania ribociclibu w leczeniu hormonalnym kobiet w wieku przedmeno-**

**pauzalnym z zaawansowanym nowotworem gruczołu sutkowego.** Pacjentki objęte analizą wykazywały dodatnią ekspresję HR. Badanie zostało przeprowadzone w 30 krajach i obejmowało 188 ośrodków. Analizie poddano kobiety w przedziale wiekowym 18-59 lat. Warunki kwalifikacji do badania były podobne jak w przypadku MONALEESA-2.

Zakwalifikowanym pacjentkom losowo podawano ribociclib w dawce 600 mg/dobę (w schemacie trzytygodniowego podawania leku z następującą później tygodniową przerwą) lub placebo w połączeniu z tamoksyfenem (w dawce 20 mg/dobę), albo niesteroidowym inhibitorem aromatazy (letrozol w dawce 2,5 mg/dobę lub anastrozol w dawce 1 mg/dobę), albo wszystkie z gosereliną w dawce 3,6 mg/dobę podawaną w pierwszym dniu każdego 28-dniowego cyklu. Głównym punktem końcowym obserwacji był czas przeżycia bez postępu choroby. Analizie poddano 672 pacjentek, z czego 337 przydzielono do grupy placebo. Spośród działań niepożądanych wystąpiły neutropenia oraz leukopenia. 12 pacjentek, które otrzymywały ribociclib oraz 10 przyjmujących placebo, zrezygnowały z leczenia z powodu występujących skutków ubocznych. Nie zaobserwowano zgonów w trakcie prowadzenia terapii, natomiast odnotowano 11 zgonów w grupie pacjentek stosujących preparat oraz 6 w grupie przyjmujących placebo w ciągu miesiąca od przerywania leczenia. Główną przyczyną każdego z zaobserwowanych zgonów był postęp choroby nowotworowej. Wyniki analizy wykazały, że mediana przeżycia bez postępu choroby wyniosła 23,8 miesięcy w przypadku osób przyjmujących lek, w porównaniu do 13 miesięcy u pacjentek, które otrzymywały placebo. Wyniki badań wskazują, że włączenie ribociclibu do terapii hormonalnej wyraźnie poprawiło czas przeżycia bez postępu choroby w porównaniu do leczenia endokrynologicznego [13].

**Badanie MONALEESA-3 obejmowało pacjentki w wieku pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi.** Kobiety objęte analizą losowo otrzymywały fulwestrant

w monoterapii lub w skojarzeniu z ribociclibem. Ribociclib podawano w dawce 600 mg/dobę (3 tygodnie stosowania leku i następnie tydzień przerwy) równocześnie z fulwestrantem albo fulwestrant w monoterapii. Główny punkt końcowy stanowiła ocena czasu przeżycia bez postępu choroby. Mediana wyniosła 20,4 miesiąca. Czas przeżycia bez postępu choroby uległ znacznemu wydłużeniu w przypadku leczenia skojarzonego z ribociclibem w porównaniu do placebo. W trakcie badania zaobserwowano działania niepożądane, takie jak neutropenia, nudności oraz zmęczenie [14].

**Analiza ComPLEEment-1** została oparta na takich samych warunkach jak w przypadku badania MONALEESA-2. Obserwacja objęła 3000 pacjentów, wśród których obecne były zarówno kobiety w okresie przedmenopauzalnym, jak i pomenopauzalnym oraz mężczyźni. Wszyscy pacjenci chorowali na zaawansowanego raka piersi i wykazywali dodatnią ekspresję receptora HR oraz ujemną ekspresję ludzkiego czynnika wzrostu naskórka Her2. W trakcie badania podawano ribociclib w dawce 600 mg/dobę (zgodnie z harmonogramem trzytygodniowego stosowania leku oraz potem jednego tygodnia przerwy) i letrozol w dawce 2,5 mg/dobę. Mężczyźni i kobiety przed menopauzą zostali zobligowani do jednoczesnego przyjmowania gosereliny (w dawce 3,6 mg podskórnym, raz w 28-dniowym cyklu). Pierwsza kohorta badania obejmowała 128 pacjentów, spośród których 94% kontynuowało leczenie. Średni wiek badanych wynosił 62 lat. Najczęściej obserwowanymi skutkami ubocznymi leczenia były: neutropenia, leukopenia, nudności oraz zmęczenie. Ponadto obserwowano również takie skutki uboczne jak: podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej. Wyniki badania dowodzą bezpieczeństwa terapii ribociclibem oraz pozwalają wyciągnąć takie same wnioski jak w przypadku badań MONALEESA, które potwierdzają, że terapia skojarzona znacznie korzystniej wpływa na rokowanie pacjenta [15].

## » Podsumowanie ostatnich badań

W ostatnich latach opublikowano wiele badań dotyczących działania przeciwnowotworowego ribociclibu oraz potencjalnych działań niepożądanych, będących skutkiem jego stosowania terapeutycznego.

**Jednym z takich badań jest opublikowana w 2017 r. przez Costa i wsp. metaanaliza, której tematem przewodnim była częstość występowania skutków ubocznych związanych ze stosowaniem palbociclibu i ribociclibu.** Analizą objęto 1332 pacjentów z 7 badań. Analiza dowiodła, że leczenie jest dobrze tolerowane przez pacjentów oraz koreluje z niskim ryzykiem śmierci spowodowanej stosowaniem leku (śmiertelność wyniosła 0%). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wyniosła 16%. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań infekcyjnych oszacowano na 3%. Proces terapeutyczny uwzględniający stosowanie inhibitorów CDK 4/6 związany jest z podwyższonym ryzykiem wystąpienia neutropenii 3./4. stopnia. Ryzyko wystąpienia neutropenii nie korelowało z wiekiem pacjenta i wyniosło 61%. Co więcej, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu występujących działań niepożądanych wyniosło jedynie 8% [16].

W 2017 r. Shohdy i wsp. przeprowadzili metaanalizę 4 badań obejmujących w sumie 2007 pacjentów. **Analiza dotyczyła skutków ubocznych związanych z przewodem pokarmowym oraz wybranych innych działań niepożądanych stosowania ribociclibu i palbociclibu u pacjentów chorujących na nowotwór piersi.** Zastosowanie inhibitorów CDK 4/6 nie spowodowało istotnego wzrostu częstości występowania działań niepożądanych wysokiego stopnia dotyczących przewodu pokarmowego, co wskazuje na dobrą tolerancję tych leków. Jednak proces terapeutyczny powodował ogólny wzrost częstości występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, takich jak: biegunka, nudności, wymioty i obniżony apetyt. Pacjenci, którym podawano ribociclib,

mieli podwyższone ryzyko pojawienia się wymiotów oraz niższe ryzyko wystąpienia obniżonego apetytu w porównaniu z grupą pacjentów stosujących palbociclib. Podgrupa chorych leczonych ribociclibem miała istotnie większe ryzyko wystąpienia łysienia w porównaniu z podgrupą leczoną palbociclibem [17].

Inna metaanaliza opublikowana w 2018 r. przez Lee i wsp. objęła 2499 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. **Głównym celem analizy była toksyczność i skuteczność stosowania terapii hormonalnej skojarzonej z jednoczasowym stosowaniem inhibitorów CDK 4/6 (ribociclib, palbociclib, abemaciclib) oraz monoterapii hormonalnej.** Przeprowadzona analiza pozwoliła zaobserwować, że leczenie skojarzone z inhibitorami CDK 4/6 w porównaniu z monoterapią hormonalną redukowało całkowite ryzyko postępu choroby i śmierci o 44%. Przeprowadzone badania pozwoliły wyciągnąć wniosek, że stosowanie leczenia skojarzonego z inhibitorami CDK 4/6 zamiast monoterapii hormonalnej w przypadku zaawansowanego raka piersi w sposób istotny wydłużało czas przeżycia bez postępu choroby [18].

W roku 2018 Zhang i wsp. opublikowali metaanalizę obejmującą 6602 pacjentów HR-pozytywnych z zaawansowanym rakiem piersi. **Badanie miało na celu ocenę skuteczności wymienionych leków stosowanych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym: anastrozolu, letrozolu, tamoksyfenu, fulwestrantu, eksemestanu, ribociclibu i palbociclibu.** Wyniki badań wskazywały, że połączenie inhibitorów CDK 4/6 z letrozolem wykazywało wyższość nad stosowaniem letrozolu, anastrozolu, fulwestrantu, eksemestanu czy anastrozolu w połączeniu z fulwestrantem. Jednym z punktów końcowych analizy był ORR (ang. *objective response rate* – obiektywny wskaźnik odpowiedzi), względem którego skojarzenie ribociclibu z letrozolem przewyższało połączenie palbociclibu z letrozolem. Wyniki analizy wskazywały, że połączenie ribocic-

libu z letrozolem oraz połączenie palbociclibu z letrozolem były optymalnym wyborem w leczeniu pierwszego rzutu ze względu na istotny pozytywny wpływ na czas przeżycia bez postępu choroby, jak i ORR [19].

**Również w 2018 r. Tremblay i wsp. przedstawili badanie, które miało na celu porównanie działania ribociclibu oraz palbociclibu u pacjentów Her2-negatywnych z zaawansowanym rakiem piersi.** Celem analizy było skorygowanie za pomocą MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) niejednoznacznych wniosków wynikających z różnic populacyjnych. Wśród najbardziej niezbilansowanych czynników wymieniano: pochodzenie, zasięg przerzutów nowotworowych oraz uprzednie stosowanie chemioterapii. Wyniki MAIC skorygowane dla ribociclibu i palbociclibu nie były jednoznacznie istotne, ale wskazywały na wyższość ribociclibu [20].

**Inna metaanaliza przeprowadzona przez El Rassy i wsp. dotyczyła przerzutowego luminalnego raka piersi oraz miała na celu ustalenie najbardziej optymalnej opcji terapeutycznej.** Analizą objęto 2289 pacjentów, a jej wyniki wskazywały, że połączenia inhibitorów aromatazy z palbociclibem, ribociclibem lub abemaciclibem ma porównywalną skuteczność. Odnotowano jednak, że stosowanie palbociclibu wiązało się z najmniejszym ryzykiem przerwania przez pacjenta leczenia [21].

**Warto odnotować, że Messina i wsp. w 2018 r. przedstawili metaanalizę, która dowodziła słuszności wyboru połączenia inhibitorów CDK 4/6 z terapią hormonalną.** Badaniem objęto 4578 pacjentów z przerzutowym nowotworem piersi. Czas przeżycia bez postępu choroby i ORR był istotnie lepszy w przypadku pacjentów otrzymujących inhibitor CDK 4/6 dodatkowo do standardowej terapii hormonalnej. Obserwacja wykazała, że zarówno miejsce przerzutów nowotworowych, jak i wiek pacjentek (przedmenopauzalny lub pomenopauzalny) nie miały wpływu na wydłużenie czasu

przeżycia bez postępu choroby w przypadku pacjentów, którym podawano inhibitor CDK 4/6 skojarzony z terapią hormonalną [22].

## » Podsumowanie

Wynalezienie inhibitorów CDK4/6 dało lekarzom nową grupę leków przeciwnowotworowych, która okazuje się być bardziej skuteczna w leczeniu raka piersi niż poprzednio zalecane opcje terapeutyczne. Jednym z przedstawicieli tej grupy jest ribociclib, który jest przyjmowany w połączeniu z inhibitorami aromatazy i został zatwierdzony do stosowania leczniczego w 2017 r. Wyniki powyższych analiz wskazują na to, że leczenie ribociclibem znacząco wydłuża czas przeżycia bez postępu choroby i jest związane z małym ryzykiem ciężkich efektów ubocznych, co odzwierciedla jego profil bezpieczeństwa. Do częstych klinicznych działań niepożądanych należą neutropenia, objawy ze strony układu pokarmowego oraz łysienie. Rak piersi jest jedną z głównych przyczyn śmierci z powodu nowotworów wśród kobiet, dlatego wprowadzenie do leczenia inhibitorów CDK 4/6 stanowi istotny postęp w terapii i prognosy raka piersi. Obecnie ribociclib jest badany pod kątem skuteczności w leczeniu innych nowotworów, m.in. guzów litych, potworniaków i tłuszczakomięsaka. ©

### Piśmiennictwo:

1. Syed YY. Ribociclib: First global approval. *Drugs*. 2017;77.7: 799-807.
2. Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68.6:394-424.
3. Hortobagyi GN, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375.18:1738-1748.
4. Burris III HA. Ribociclib for the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2018;18.3:201-213.
5. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2017;23.13:3251-3262.
6. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali> EMA Professional Drug Information on Kisqali. Accessed 2019-01-31.
7. <https://www.drugs.com/pro/kisqali.html> FDA Professional Drug Information on Kisqali. Accessed 2019-01-13.
8. <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.30798107.html> Accessed 2019-01-31.
9. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast cancer research and treatment*. 2017;166.1:41-54.
10. Infante JR, et al. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and

- lymphomas. *Clinical Cancer Research*. 2016;22.23:5696-5705.
11. Barroso-Sousa R, Shapiro GI, Tolaney SM. Clinical development of the CDK4/6 inhibitors ribociclib and abemaciclib in breast cancer. *Breast care*. 2016;11.3:167-173.
  12. Georger B, et al. A phase I study of the CDK4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in pediatric patients with malignant rhabdoid tumors, neuroblastoma, and other solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2017;23.10:2433-2441.
  13. Tripathy D, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018;19.7:904-915.
  14. Slamon Dennis J, et al. Ribociclib (RIB)+ fulvestrant (FUL) in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Results from MONALEESA-3. 2018.
  15. Lu J, et al. Abstract P6-18-25: First-line treatment with ribociclib and letrozole in advanced breast cancer: First interim data from US patients enrolled in the phase 3b CompLEEment-1 clinical trial. 2019.
  16. Costa R, et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: palbociclib and ribociclib. *The Breast*. 2017;35:1-7.
  17. Shohdy K, et al. Gastrointestinal and Other Selected Adverse Effects of Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Breast*. 2017;36:558.
  18. Lee KWCh, et al. The impact of ethnicity on efficacy and toxicity of cyclin D kinase 4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2018;1-8.
  19. Zhang T, et al. Effect of first-line endocrine therapy in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: a network meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:2647.
  20. Tremblay G, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2- advanced breast cancer. *Cancer management and research*. 2018;10:1319.
  21. El Rassy E, et al. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference? *Future Oncology*. 2018;14.9:891-895.
  22. Messina C, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast cancer research and treatment*. 2018;1-13.

Autor korespondujący:  
Aleksandra Baska  
aleksandra.baska@wp.pl