

Učinkovitost in najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (CDK 4/6) pri metastatskem raku dojke

Overview of the efficacy and most common side effects of treatment with cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK 4/6) inhibitors in metastatic breast cancer

Privšek Nina¹, Grašič Kuhar Cvetka^{2,3}

¹Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

²Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

E-mail: cgrasic@onko-i.si

Poslano / Received: 29. 5. 2021

Sprejeto / Accepted: 12. 8. 2021

doi:10.25670/oi2021-017on

IZVLEČEK

dZaviralci od ciklina odvisnih kinaz (CDK)4/6 so relativno nova tarčna zdravila pri raku dojke, ki jih uporabljamo pri hormonsko odvisnem HER-2 negativnem podtipu za bolnice z lokalno napredovalim ali razsejanim rakom. V registracijskih kliničnih raziskavah, kot tudi v vsakodnevni praksi, so se izkazali za učinkovita zdravila s sprejemljivim varnostnim profilom. V spodnjem prispevku bomo na kratko predstavili učinkovitost in najpogostejše neželene učinke zdravljenja z zaviralci CDK4/6 ter ukrepanje ob njihovem pojavu.

Ključne besede: zaviralci CDK4/6, palbociklib, ribociklib, abemaciclib, neželeni učinki

ABSTRACT

Cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors are relatively new targeted drugs that are used in the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative subtype of locally advanced or metastatic breast cancer. In registration clinical trials as well as in everyday practice, it has been shown that they are effective and have an acceptable safety profile. In this article, we will shortly present the efficacy and most common side effects of treatment with CDK4/6 inhibitors as well as corresponding clinical interventions.

Keywords: CDK4/6 inhibitors, palbociclib, ribociclib, abemaciclib, side effect

Po podatkih Registra raka Slovenije za leto 2018 je bila incidenca raka dojki pri ženskah 1513, kar je 20,5% vseh rakov pri ženskah (nemelanomski rak kože ni všteti) in tako predstavlja najpogostejši rak pri ženskah (1). Za rakom dojki zbolijo tudi okrog 10 moških letno (2).

Rak dojki sestoji iz več podtipov: najpogostejši je hormonsko odvisen podtip, ki se pojavlja v približno 70%, druga podtipa - HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) pozitiven in trojno negativen sta redkejša in vsak zase predstavljata okoli 15% primerov raka dojki (3). Čeprav je celokupno 5-letno preživetje bolnic z rakom dojki relativno dobro, glede na podatke Registra raka RS za leto 2017 znaša 88%, pa je v primeru lokalno napredovale ali razsejane bolezni le-to občutno nižje in se giblje med 25-30% (2). Tako znanstveniki vlagajo velike napore v iskanje novih terapevtskih možnosti z namenom izboljšanja preživetja in obenem ohranjanja kakovosti življenja teh bolnic.

Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (CDK4/6, *angl. cyclin-dependent kinase*), ki se uporabljajo v zadnjih letih za zdravljenje hormonsko odvisnega HER-2 negativnega raka dojki predstavljajo neke vrste revolucijo. CDK4/6 so družina proteinov, ki igrajo ključno vlogo pri nadzoru cikla celičnega cikla. V fazi G1 celičnega cikla pride ob interakciji CDK4/6 s ciklinom D do tvorbe kompleksa ciklin D-CDK4/6, kar olajša fosforilacijo retinoblastomskega proteina (Rb protein) in napredovanje celičnega cikla. Inaktiviran Rb protein je namreč močno vezan na prepisovalni dejavnik (transkripcijski faktor) E2F, fosforilacija Rb proteina pa omogoči sprostitve faktorja E2F s kompleksa Rb-E2F, njegovo aktivacijo tarčnih genov in pričetek podvajanja DNK ter s tem prehod celice v fazo S celičnega cikla. V kolikor pride do mutacije poti ciklin D - CDK4/6 - Rb protein, to povzroči izgubo njene nadzorne funkcije, kar vodi v nenadzorovano celično delitev; zaviralci CDK4/6 pa z zaviranjem aktivnosti encimov CDK4 in CDK6 povzročijo zaustavitev celičnega cikla v fazi G1 (4, 5).

Danes imamo v Sloveniji na voljo tri močne selektivne zaviralce CDK4/6 - palbociklib (Ibrance®), ribociklib (Kisqali®) in abemaciklib (Verzenios®). Registrirani so za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega hormonsko odvisnega HER-2 negativnega raka dojki in sicer:

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze kot začetno zdravljenje
- v kombinaciji s fulvestrantom pri bolnicah, ki so predhodno v sklopu zdravljenja že prejemale hormonsko terapijo.

Pri pred- ali perimenopavznih bolnicah moramo zdravljenje kombinirati z dodatkom agonista luteinizirajočega hormona sproščujočega hormona (LHRH agonist, *angl. luteinizing hormone-releasing hormone agonist*) (6-8).

Učinkovitost zaviralcev CDK4/6 je bila dokazana v večih randomiziranih, dvojni slepih mednarodnih raziskavah faze 3, v katerih so ob njihovi uporabi ugotovljali podaljšanje časa brez napredovanja bolezni (PFS; *angl. progression-free survival*) in izboljšanje celokupnega preživetja (OS; *angl. overall survival*) bolnic ne glede na njihov menopavzni status. Dodatek zaviralca CDK4/6 zaviralcu aromataze je v sklopu prvega zdravljenja lokalno napredovale oz. metastatske bolezni v raziskavah Paloma-2, Monaleesa-2 in Monarch-3, v katerih je bilo skupno vključenih 1827 bolnic, podaljšal PFS iz okrog 14 mesecev v roki s samo hormonsko terapijo na 25-28 mesecev v roki s kombinacijo hormonske terapije in zaviralca CDK4/6 (4, 9, 10). Ohrabrujoči so tudi podatki iz raziskav, kjer so bili zaviralci CDK4/6 uporabljeni pri bolnicah, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem 1. redu zdravljenja s hormonsko terapijo. Izsledki raziskav Paloma-3, Monaleesa-3 in Monarch-2 namreč kažejo podaljšanje absolutnega PFS za 5-7 mesecev pri bolnicah zdravljenih s kombinacijo zaviralca CDK4/6 in fulvestranta v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale le

fulvestrant, razlika pa je statistično značilna (11-13).

Ob zdravljenju s kombinacijo zaviralca CDK4/6 in hormonsko terapijo s fulvestrantom je v raziskavah Monaleesa-3 in Monarch-2 prišlo do statistično značilnega podaljšanja celokupnega preživetja (absolutno za okrog 9 mesecev). Celokupno preživetje v skupini bolnic, zdravljenih s kombinacijo ribocikliba in fulvestranta je bilo 40 mesecev, v skupini bolnic zdravljenih s samo fulvestrantom pa 32 mesecev (raziskava Monaleesa-3). V raziskavi Monarch-2 so imele bolnice, zdravljene s kombinacijo abemacikliba in fulvestranta celokupno preživetje 47 mesecev, bolnice zdravljene samo s fulvestrantom pa 37 mesecev (11, 12). Pomembni so tudi izsledki raziskave Monaleesa-7, kjer se je tveganje za smrt pri pre/perimenopavznih bolnicah, ki so v sklopu začetnega hormonskega zdravljenja lokalno napredovale ali metastatske bolezni prejele ribociklib v kombinaciji z nesteroidnim zaviralcem aromataze in agonistom LHRH, zmanjšalo za skoraj 30% (14). Natančnejši prikaz trajanja odgovora na zdravljenje z zaviralci CDK4/6 v posameznih raziskavah je podan v tabeli 1.

V zgoraj omenjenih raziskavah so beležili tudi za 10-15% višji delež objektivnih odgovorov na zdravljenje (ORR, *angl. objective response rate*) ob uporabi zaviralcev CDK4/6 + hormonske terapije v primerjavi z zdravljenjem s samo hormonsko terapijo. ORR je ob monoterapiji z zaviralcem aromataze v sklopu prvega zdravljenja napredovale bolezni znašal 30-35%, ob kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 pa 40-45%. V sklopu nadaljnjih linij zdravljenja z monoterapijo s fulvestrantom je znašal ORR 9-21%, ob dodatku zaviralca CDK4/6 fulvestrantu pa 19-35% (4, 9-13).

Pri preučevanju bolnic s prisotno hormonsko rezistenco tumorja sta se kot učinkovita izkazala ribociklib in abemaciklib, medtem ko je bila vloga palbocikliba omejena. Pri slednjem je v raziskavi Paloma-3 prišlo do statistično značilnega podaljšanja celokupnega preživetja (absolutno podaljšanje preživetja za 10 mesecev) le v podskupini s hormonsko občutljivimi tumorji. Ob tem velja opozoriti na razlike v zasnovi raziskav in sicer so bile v raziskavah Monaleesa-3 in Monarch-2 vključene le bolnice, ki so zaviralec CDK4/6 (ribociklib oz. abemaciklib) prejemale kot 1. ali 2. linijo zdravljenja napredovale oz. metastatske bolezni, medtem ko so bolnice v raziskavi Paloma-3 zaviralec CDK4/6 (palbociklib) lahko prejemale tudi v kasnejših linijah zdravljenja (11-13). Iz opravljene analize podskupin v sklopu raziskave Monarch-2 je razvidna tudi zelo dobra učinkovitost abemacikliba ob prisotnih visceralnih zasevkih (12).

Direktne medsebojne primerjave učinkovitosti različnih zaviralcev CDK4/6 (t.i. "head to head" raziskave) niso bile izvedene. Tako se v klinični praksi o izbiri najustrežnejšega zaviralca CDK4/6 odločamo na osnovi več parametrov - dejavnikov bolezni (mesta metastatske bolezni, prisotnosti hormonske rezistence), dejavnikov posameznika (pridružena obolenja, želje posameznika) in dejavnikov zdravlila (izkazana učinkovitost v raziskavah, režim odmerjanja, pričakovani neželeni učinki in njihov nadzor). Najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na izbor zaviralca CDK4/6 so povzeti v Tabeli 1.

Podobno kot pri drugih zdravilih, se tudi ob zdravljenju z zaviralci CDK4/6 pojavljajo neželeni stranski učinki, ki so večinoma blagi - stopnje 1 in 2 in dobro obvladljivi. Ocenjujemo jih po veljavnih merilih ameriškega Nacionalnega inštituta za rak (National Cancer Institute - NCI) za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (CTCAE 5.0, *angl. Common terminology criteria for adverse events*) (15). Delimo jih na tiste, ki so skupni vsem zaviralcem CDK4/6 (*angl. »class-effect«*) in tiste, ki se pojavljajo le ob uporabi določenega zaviralca CDK4/6. Med prvimi je najpogostejša hematološka toksičnost z visokim deležem nevtropenije. Anemija in trombocitopenija sta redkejši. Od preostalih splošnih

Tabela 1: Pregled dejavnikov, ki vplivajo na izbor zaviralca CDK4/6 v kombinaciji s hormonsko terapijo.

Zdravilo, režim odmerjanja	Lastnosti zdravila		Dejvniki posameznika
	Podatki o preživetju	potrebna previdnost pri ...	
PALBOCIKLIB 125 mg (1 tbl) dnevno 3 tedne, nato 1 teden pavze (28 dnevni cikel)	PALOMA -2: PFS: palbociklib + AI vs. AI: 24,8 meseca: 14,5 meseca (HR 0,58; 95% CI 0,46-0,72)*	jemati skupaj s hrano	KI: dedna intoleranca na galaktozo, odsotnost laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze
	PALOMA-3: PFS: palbociklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 9,5 meseca: 4,6 meseca (HR 0,5; 95% CI 0,4 - 0,62)*	ne jemati skupaj z grenivko	
	PALOMA-3: OS: palbociklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 34,9 meseca: 28 mesecev (HR 0,81; 95% CI 0,64 - 1,03)		
RIBOCIKLIB 600 mg (3 tbl) dnevno 3 tedne, nato 1 teden pavze (28 dnevni cikel)	MONALEESA-2: PFS: ribociklib + AI vs. AI: 25,3 meseca: 16 meseca (HR 0,57; 95% CI 0,46 - 0,70)*	osebah s podaljšano QTc dobo oz. jemanju zdravil, ki podaljšujejo QTc dobo	KI: alergija na sojo in arašide
	MONALEESA-3: PFS: ribociklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 20,5 meseca: 12,8 meseca (HR 0,59; 95% CI 0,48 - 0,73)*		učinkovit pri premagovanju hormonske rezistence tumorja
	MONALEESA-3: OS: ribociklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 40,2 meseca: 32,5 meseca (HR 0,73; 95% CI 0,53 - 1,00)*		
	MONALEESA-7: ribociklib + AI + OFS zmanjša tveganje za smrt pri pre/perimenopavzalnih ženskah za 30% (HR 0,71; 95% CI 0,54- 0,95)*		
ABEMACIKLIB 2x 150 mg (1 tbl) dnevno kontinuirano	MONARCH-3: PFS: abemaciklib + AI vs. AI: 28,2 meseca: 14,8 meseca (HR 0,54; 95% CI 0,41 - 0,72)*	ne jemati skupaj z grenivko	KI: dedna intoleranca na galaktozo, odsotnost laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze
	MONARCH-2: PFS: abemaciklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 16,4 meseca: 9,3 meseca (HR 0,55; 95% CI 0,45 - 0,68)*	pri osebah, ki imajo pridružena stanja, ki se manifestirajo z drisko	učinkovit pri premagovanju hormonske rezistence tumorja
	MONARCH-2: OS: abemaciklib + fulvestrant vs. fulvestrant: 46,7 meseca: 37,3 meseca (HR 0,76; 95% CI 0,61 - 0,95)*		izrazita učinkovitost pri delovanju na visceralne zasevke

Legenda: KI: kontraindikacija, PFS: preživetje brez napredovanja bolezni, OS: celokupno preživetje, AI: zaviralec aromataze (angl. aromatase inhibitor), OFS: ovarijska supresija; HR: razmerje ogroženosti (relativno tveganje); * statistično značilno

neželenih učinkov pri okrog 40% bolnic zasledimo utrujenost in slabost, v nekoliko manjšem deležu so prisotne bolečine v trebuhu, zmanjšan apetit, bruhanje in delno izpadanje las. Med neželenimi učinki vezanimi na določeno zdravilo lahko ob zdravljenju z ribociklibom opazimo podaljšanje QTc dobe, ob zdravljenju z abemaciklibom pa v visokem deležu pojav driske in zvišanje vrednosti serumskega kreatinina. Ob zdravljenju z ribociklibom in abemaciklibom redko opazimo hepatotoksičnost (4, 9-13). V nadaljevanju bodo na kratko predstavljeni najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z zaviralci CDK4/6.

Nevtropenija je najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z zaviralci CDK4/6. V raziskavah se je pogosteje pojavljala v sklopu zdravljenja s palbociklibom (okrog 80%) in ribociklibom (75%), pri abemaciklibu pa skoraj za polovico manj (45%) (Tabela 2).

Abemaciklib namreč veliko močnejše (14-krat) zavira CDK4, manj pa CDK6; slednji je potreben za diferenciacijo mieloidnih celic in njegova zavora se odraža v nevtropeniji (10). Nevtropenija pri uporabi zaviralcev CDK4/6 je običajno blaga (stopnje 1 ali 2), prehodnega značaja in klinično nema, le pri okrog 2% bolnikov se izrazi v obliki febrilne nevtropenije. Za razliko od nevtropenije povzročene s citotoksično kemoterapijo, kjer poškodba celične DNK privede do apoptoze celic, je nevtropenija povzročena z zaviralci CDK4/6, posledica njihovega citostatskega učinka na prekurzorske celice nevtrofilcev v kostnem mozgu in se običajno v tednu pavze od jemanja zdravila sama razreši. V večini kliničnih raziskav se je pojavila v prvih štirih mesecih zdravljenja (navadno že v prvem mesecu) in je običajno trajala do 14 dni. Dober nadzor nevtropenije je bil dosežen z znižanjem odmerka zaviralca CDK4/6, to znižanje odmerka CDK4/6 pa ni imelo za posledico

slabše učinkovitosti zdravljenja (ni vplivalo na PFS) (16).

V času nevtropenije del bolnikov lahko zbolijo za okužbami, ki so večinoma blage, prevladujejo okužbe zgornjih dihal in sečil, le v 3% gre za zapletene okužbe vključno z urosepso, celulitisom, gripo in pljučnico. Z ozirom na običajno nezapleten potek in nizko incidenco febrilne nevtropenije se profilaktična uporaba antibiotikov in rastnega dejavnika za granulocitno vrsto (G-CSF) rutinsko ne priporočata (16). Za profilaktično antibiotično zdravljenje se odločimo le v primeru perzistentne nevtropenije stopnje 4, ki vztraja več kot 7 dni, še posebej, če je pridružen še mukozitis (17).

Podobno kot nevtropenija, se tudi anemija in trombocitopenija običajno pojavljata v blagi obliki (stopnja 1 in 2), njuna pogostnost pa je bistveno manjša, pojavljata se približno pri tretjini bolnic. Navadno ju zaznamo v prvih mesecih od pričetka zdravljenja, čeprav se lahko v težji obliki (stopnja 3) izrazita šele po 6 ali več ciklih zdravljenja. Urejamo ju s prilagajanjem odmerka in terapevtskimi pavzami (16).

Pri 8,4% bolnic, ki so v sklopu zdravljenja prejemale ribociklib z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom, so zaznali podaljšanje QTc intervala po Friedericiju (QTcF) nad 480 ms, kritično podaljšanje QTcF dobe > 500 ms oz. podaljšanje QTcF dobe za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti pa se je pojavilo pri 1,3% oz. 5,6% bolnic. Do podaljšanja QTcF dobe je pri večini bolnic (90%) prišlo v prvem ciklu (večinoma v prvih 15 dneh) jemanja zdravila, ob tem so bile navadno asimptomatske. V raziskavah pojava nevarnih aritmij, kot so torsades de pointes, niso opažali, zabeleženih pa je bilo nekaj

sinkop. Po prilagoditvi odmerka se je QTc doba ponavadi normalizirala (9, 11). Zaradi zgoraj navedenega pri bolnicah pred uvedbo ribocikliba in v prvih mesecih zdravljenja redno opravljamo meritve EKG in spremljamo morebitno podaljšanje QTcF dobe ter opozarjamo na morebitno sočasno jemanje zdravil, ki tudi vplivajo na podaljšanje QTc dobe (antiaritmiki, antidepressivi, antimikotiki, določeni antibiotiki - levofloksacin, ciprofloksacin, moksifloksacin, azitromicin).

Driska se pojavlja pri do 82% bolnic zdravljenih z abemaciklibom. Daljše sledenje teh bolnic je pokazalo, da se driska navadno pojavi zgodaj po začetku zdravljenja (pri dveh tretjinah že v prvem ciklu zdravljenja), večinoma je blaga (v 73% stopnje 1 ali 2) in traja 6-12 dni. Dobro je obvladljiva z antidiaroiiki (npr. loperamid) in prilagoditvijo odmerka. Po 4. ciklusu je v blagi obliki prisotna le še pri desetini bolnic, v težji (stopnja 3) pa pri 1% bolnic (10).

Z zdravljenjem z abemaciklibom je povezano tudi povišanje vrednosti serumskega kreatinina, ki se pojavi pri skoraj vseh bolnicah in je nenevaren pojav, saj je posledica abemaciklibovega zaviranja prenašalcev pri tubulni sekreciji. Ledvično delovanje torej ni okrnjeno, saj glomerulna funkcija ob tem ni prizadeta. V raziskavah so se vrednosti serumskega kreatinina povišale že v prvem ciklu jemanja abemacikliba, tekom zdravljenja ostale stabilne in se normalizirale po prekinitvi zdravljenja (10).

Natančnejši pregled pojavnosti izbranih neželenih učinkov je podan v Tabeli 2.

Tabela 2: Pregled najpogostejših neželenih učinkov zdravljenja z zaviralci CDK4/6.

	Neželeni učinki	Palbociklib (Paloma 2, 3)			Ribociklib (Monaleesa 2, 3)		Abemaciklib (Monarch 2, 3)		
		delež pojavljanja (%)							
		vse stopnje (%)	stopnja 3 (%)	stopnja 4 (%)	vse stopnje (%)	stopnja 3 / 4 (%)	vse stopnje (%)	stopnja 3 (%)	stopnja 4 (%)
Hematološka toksičnost	nevtropenija	82	58	11,5	75	57	45	23	3
	anemija	30	5	0,5	19 - 25	4	30	7	0,5
	trombocitopenja	22	2	1	9	1	15	2	1
Nehematološki neželeni učinki	slabost	36	0,5	0	48	1	44	2	0
	bruhanje	19	0,5	0	25	2	28	1,5	0
	bolečine v trebuhu	11	1	0	11	1	31 - 37	2 - 3,5	0
	driska	27	1,5	0	28	2	85	12	0
	zmanjšan apetit	17	1	0	19	2	27	1,5	0
	kašelj	22 - 25	0,5	0	15	0	17	0,5	0,5
	zaprtje	19 - 22	0,5	0	21	1	17	0,5	0
	izpuščaj	18	1	0	24	2	15	1	0
	izpadanje las	27	/	/	39	/	21	/	/
	utrujenost	42	3	0,5	42	1	41	2,5	0
	okužbe	60	5,5	1	56	8	44	5	1
	zvišan AST	11,5	3	0	17	6	14	4	0
	zvišan ALT	10,5	2	0	14,5	1	15	6	0,5
	zvišan kreatinin	ni podatka	ni podatka	ni podatka	13	1,5	98	8	2
artralgiije	20 - 33	1	0	22	0	17,5	0,5	0,5	
glavobol	21 - 29	1	0	22	1	24	1	0	

Tabela 3: Pregled ukrepov v odvisnosti od intenzivnosti neželenega učinka zdravljenja z zaviralci CDK4/6.

Stranski učinek	Stopnja stranskega učinka kategorizirana po CTCAE				
nevtropenija	stopnja	stopnja 1 (N < 1,5x 10e9/L)	stopnja 2 (N= 1,5 - 1,0 x 10e9/L)	stopnja 3 (N = 1,0 - 0,5 x 10e9/L)	stopnja 4 (N< 0,5x 10e9/L)
	ukrepanje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	brez vročine ali znakov okužbe: prehodno prenehati z jemanjem zdravila, dokler nevtrofilci ne porastejo nad 1,0, nato ponovna uvedba zdravila v enakem ali znižanem odmerku	vročina > 38°C oz. prisotnost okužbe: prehodno prenehati z jemanjem zdravila, dokler nevtrofilci ne porastejo nad 1,0, nato ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku
anemija	stopnja	stopnja 1 (Hb 100 - 120 g/L)	stopnja 2 (Hb 80 - 100 g/L)	stopnja 3 (Hb < 80 g/L), potrebna je transfuzija	stopnja 4 življenjsko ogrožujoča
	ukrepanje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prehodno prekiniti z jemanjem zdravila, dokler hemoglobin ne poraste nad 80 g/l (stopnja 2), nato ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku	prehodno prenehati z jemanjem zdravila, dokler hemoglobin ne poraste nad 80 g/L, nato ponovna uvedba v znižanem odmerku
trombocitopenija	stopnja	stopnja 1 (100 - 150< 10e9)	stopnja 2 (50-100 x 10e9)	stopnja 3 (25-50 x 10e9)	stopnja 4 (< 25x 10e9)
	ukrepanje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prehodno prekiniti z jemanjem zdravila, dokler trombociti ne porastejo nad 50 x 10e9 (stopnja 2), nato ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku	prehodno prekiniti z jemanjem zdravila, dokler trombociti ne porastejo nad 50 x 10e9 (stopnja 2), nato ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku
podaljšanje QTcF dobe	stopnja	QTc 450-480 ms	QTc > 480 ms	QTc > 500 ms	QTc > 500ms ali podaljšanje za > 60msc od izhodišča + prisotne resne motnje srčnega ritma (torsades de pointes, polimorfna VT, nepojasnjena sinkoapa)
	ukrepanje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	prehodno prekiniti z jemanjem zdravila, ob zmanjšanju QTc < 481ms, ponovna uvedba zdravila v enakem odmerku. V primeru ponovitve podaljšanja QTc > 480ms, ponovna prehodna prekinitve zdravljenja in ob zmanjšanju QTc < 481 ms uvedba zdravila v znižanem odmerku	prehodno prekiniti z jemanjem zdravila če na dveh EKG posnetkih, posnetih ob isti obravnavi, ugotovljamo podaljšanje QTc > 500ms, ob zmanjšanju QTc < 481ms, ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku.	trajno ukiniti zdravljenje
Driska	stopnja	stopnja 1 (povečanje iztrebljanj za do 3 dodatna iztrebljanja dnevno)	stopnja 2 (povečanje iztrebljanja za 4-6 dodatnih iztrebljanj dnevno; ovira pri vsakdanjih opravilih)	stopnja 3 (≥7 dodatnih iztrebljanj dnevno, ovira pri osebnih opravilih)	stopnja 4 (življenje ogrožajoče posledice driske, potrebna takojšnja intervencija)
	ukrepanje	prilagoditev odmerka ni potrebna, bolnica lahko nadaljuje zdravljenje	če se število iztrebljanj v 24 urah ne zmanjša pod 4 dodatna iztrebljanja dnevno, prekiniti z zdravilom, ob izboljšanju simptomov ponovna uvedba zdravila v enakem odmerku	če se število iztrebljanj v 24 urah ne zmanjša pod 4 dodatna iztrebljanja dnevno, prekiniti z zdravilom, ob izboljšanju simptomov ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku	če se število iztrebljanj v 24 urah ne zmanjša pod 4 dodatna iztrebljanja dnevno, prekiniti z zdravilom, ob izboljšanju simptomov ponovna uvedba zdravila v znižanem odmerku

Legenda: VT: ventrikularna tahikardija

Kot omenjeno, v onkologiji resnost stranskih učinkov klasificiramo glede na veljavno CTCAE klasifikacijo, od česar je nato odvisna stopnja ukrepanja ob pojavu stranskega učinka. Tako ob zdravljenju z zaviralci CDK4/6 v primeru stranskih učinkov blage stopnje (stopnje 1 in 2) stanje večinoma skrbno spremljamo, v primeru nastopa težav stopnje 3 ali 4 pa z zdravljenjem začasno prekinemo. Ob izboljšanju stranskih učinkov nato nadaljujemo z enakim ali nižjim odmerkom zdravila, skladno z navodili. V primeru nekaterih, za določen zaviralec CDK4/6 specifičnih stranskih učinkov (npr. podaljšanje QTc dobe ali driske), ravnanje odstopa od navedenega (17). V Tabeli 3 so zbrani ukrepi ob pojavu zgoraj opisanih neželenih učinkov zdravljenja z zaviralci CDK4/6.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje z zaviralci CDK4/6 se je v klinični praksi izkazalo za zelo učinkovito in je praktično postalo standard zdravljenja v prvi liniji razsejanega hormonsko odvisnega HER-2 negativnega raka dojke. Večina bolnic zdravljenje dobro prenaša, neželeni učinki so večinoma blage stopnje, tisti težje stopnje pa največkrat zahtevajo le začasno (enotedensko) prekinitev zdravljenja ali prilagoditev odmerka. Pred pričetkom zdravljenja se bolnicam svetuje cepljenje proti pnevmokoku in gripi (17), v sedanjem času tudi cepljenje proti COVID-19 v času izven nevtropenije stopnje 2-4.

LITERATURA

- Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 26.7.2021 s spletne strani www.slora.si.
- Zadnik V, Gašljevič G, Hočevar M, Ivanuš U, Jarm K, Pompe-Kirn V, et al. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020: 32.
- Šeruga B. Delitev in podtipi raka dojke. V: Šola raka dojke. Ljubljana: Združenje za senologijo, 2016:70-72.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303.
- Wu Y, Zhang Y, Pi H, Sheng Y. Current Therapeutic Progress of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Cancer Manag Res* 2020;12:3477-3487. doi:10.2147/CMAR.S250632.
- EMA. Ibrance authorisation details, 2020. Pridobljeno 26.7.2021 s spletne strani <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>.
- EMA. Verzenio authorisation details, 2021. Pridobljeno 26.7.2021 s spletne strani <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenio>.
- EMA. Kisqali authorisation details, 2020. Pridobljeno 26.7.2021 s spletne strani <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>.
- O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2-advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(1):127-134. doi:10.1007/s10549-017-4518-8.
- Johnston S., Martin M., Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer* 5, 5 (2019).doi:10.1038/s41523-018-0097-z.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(6):514-524. doi:10.1056/NEJMoa1911149.
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivrot X, 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 [published online ahead of print, 2019 Sep 29]. *JAMA Oncol* 2019;6(1):116-124. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016 Apr;17(4):425-439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
- Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):307-316. doi:10.1056/NEJMoa1903765.
- U.S. Department of health and human services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): Version 5.0. 2017. Pridobljeno 4.5.2021s spletne strani https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
- Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S, et al. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *Oncologist* 2019;24(12):1514-1525. doi:10.1634/theoncologist.2019-0019.
- Cazzaniga ME, Danesi R, Girmenia C, Invernizzi P, Elvevi A, Uguccioni M. Management of toxicities associated with targeted therapies for HR-positive metastatic breast cancer: a multidisciplinary approach is the key to success. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(3):483-494. doi:10.1007/s10549-019-05261-5.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0). <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>