



Το επιστημονικό αφιέρωμα στην ογκολογία επιμελήθηκε η κα Ελένη Γαλάνη, PhD Παθολόγος-Ογκολόγος, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital



Οι CDK4/6 αναστολείς και ο ορμονοθετικός καρκίνος του μαστού

Ο ορμονοθετικός HER2 αρνητικός μεταστατικός καρκίνος του μαστού αντιπροσωπεύει τον συχνότερο διηθητικό καρκίνο μαστού στις γυναίκες. Περίπου τα 2/3 των γυναικών με νεοδιαγνωσμένο μεταστατικό καρκίνο του μαστού έχουν θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, ενώ περίπου 25% των γυναικών με πρώιμο ορμονοθετικό καρκίνο του μαστού τελικά θα υποτροπιάσουν μετά από συμπληρωματική θεραπεία.



ΑΘΗΝΑ ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΥ, MD, PhD

Διευθύντρια Παθολογίας-Ογκολογίας, Υπεύθυνη Ογκολογικής Μονάδας Γεν. Νοσ. Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Οι CDK4/6 αναστολείς έχουν αλλάξει τη θεραπευτική του προχωρημένου ορμονοθετικού καρκίνου του μαστού βελτιώνοντας σημαντικά την έκβαση αυτών των ασθενών και σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία, αποτελούν πλέον τη θεραπεία εκλογής στην πρώτη γραμμή θεραπείας ακόμα και αν έχουν σπλαχνική νόσο η και σε συμπτωματική σπλαχνική νόσο (μελέτη RIGHT CHOICE συνδυασμού ribociclib και ορμονοθεραπείας σε προ και περιεμμηνοπαυσιακές ασθενείς). Σήμερα, έχουν εγκριθεί και είναι διαθέσιμοι τρεις CDK4/6 αναστολείς, το palbociclib, το ribociclib και το abemaciclib που χρησιμοποιούνται στην πρώτη γραμμή θεραπείας ή στην επόμενη εάν δεν την έλαβαν στην πρώτη γραμμή.

Σύμφωνα με τα δεδομένα 4 κλινικών μελετών φάσης 3 στην πρώτη γραμμή θεραπείας, με παρόμοιο σχεδιασμό και λίγες διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, (PALOMA-2 για το palbociclib, MONALEESA-2 και MONALEESA-7 (προ και περιεμμηνοπαυσιακές ασθενείς) για το ribociclib, και MONARCH-3 για το abemaciclib), οι ανωτέρω CDK4/6 αναστολείς σε συνδυασμό με αναστολείς αρωματάσης ή ταμοξιφέν ή fulvestrant έχουν δείξει παρόμοια διπλάσια σημαντική αύξηση του διαστήματος μέχρι την επόμενη υποτροπή της νόσου (PFS), συγκριτικά με τη θεραπεία μόνο με ορμονοθεραπεία, βελτίωση της συνολικής επιβίωσης, υψηλά ποσοστά ανταποκρίσεων, σημαντική καθυστέρηση της χορήγησης χημειοθεραπείας και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών μας.

Πολύ σημαντικά είναι επίσης τα δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες «πραγματικού κόσμου», από μελέτες δηλαδή στις οποίες συμμετέχουν ασθενείς εκτός κλινικών

κών μελετών και αντιπροσωπεύουν καλύτερα την καθημερινή κλινική πρακτική. Σε μία τέτοια μελέτη, οι γυναίκες οι οποίες έλαβαν το συνδυασμό palbociclib και ορμονοθεραπεία εμφάνισαν μεγαλύτερη επιβίωση, συγκριτικά με ασθενείς οι οποίες έλαβαν μόνο λετροζόλη στην πρώτη γραμμή θεραπείας. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση φάνηκε πως ο συνδυασμός CDK 4/6 αναστολέα και ορμονοθεραπείας στην πρώτη γραμμή, μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής κατά 26%. Στην έμμεση σύγκριση μεταξύ των τριών αναστολέων, φάνηκε πως ο συνδυασμός έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο PFS, ανεξάρτητα από τον αναστολέα και τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Όσον αφορά στην τοξικότητα είναι φάρμακα με εξαιρετικό προφίλ ασφαλείας. Το palbociclib και το ribociclib σχετίζονται με μεγαλύτερα ποσοστά ουδετεροπενίας, ενώ το abemaciclib συχνότερα με διάρροια. Το ribociclib μπορεί να προκαλέσει παράταση του QTc, ως εκ τούτου μπορεί να είναι λιγότερο προτιμητέο για ορισμένους ασθενείς (π.χ. ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα). Το abemaciclib έχει αξιολογηθεί και έχει δείξει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις.

Με την τεράστια εξέλιξη στην αντιμετώπιση αυτής της νόσου, υπάρχει προβληματισμός αν αυτοί οι συνδυασμοί πρέπει να δίνονται από την αρχή σε όλες τις ασθενείς ή αν πρέπει κάποιες να εξαιρούνται και να ακολουθείται άλλη ακολουθία θεραπειών. Όπως π.χ. πρέπει στις ασθενείς με υψηλή έκφραση ορμονικών υποδοχέων, μόνο οστική νόσο, βαθμό grade 1 ιστολογικής διαφοροποίησης, να ξεκινάμε με τον συνδυασμό. Σ' αυτό το ερώτημα θα απαντήσει η μελέτη SONIA που θα τυχαιοποιήσει 1.050 ασθενείς, οι μισές να ξεκινήσουν με τον συνδυασμό CDK 4/6 inhibitors (abemaciclib) / Aromatase inhibitors και στην υποτροπή να συνεχίσουν με Fulvestrant και οι άλλες μισές να ξεκινήσουν με Aromatase inhibitors και στην υποτροπή να συνεχίσουν με Fulvestrant / CDK 4/6 inhibitors.

Είναι λογικό ότι τα παραπάνω μόρια δοκιμάστηκαν και δοκιμάζονται και στα πιο πρώιμα στάδια της νόσου και σήμερα έχουμε έγκριση, σαν συμπληρωματική θεραπεία, του abemaciclib σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία για τις προ και μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς, ορμονοθετικές HER2 αρνητικές, υψηλού κινδύνου υποτροπής.

Σήμερα, ξέρουμε ότι θα έρθει η στιγμή που λόγω ανάπτυξης μηχανισμών αντίστασης οι ασθενείς μας θα υποτροπιάσουν. Πως θα συνεχίσουμε; Σημαντικά όπλα ήδη έχουν εγκριθεί και άλλα είναι σε εξέλιξη μέσα από σημαντικές κλινικές μελέτες.

Είναι οι PI3KCA αναστολείς (40% των ασθενών φέρουν PI3KCA μεταλλάξεις, bylieve trial), από του στόματος elacestrant emerald trial, με ιδιαίτερο όφελος σε αυτές που έχουν ESR1 μεταλλάξεις, στην υποτροπή διατήρηση της CDK4/6 αναστολής και αλλαγή του ορμονικού χειρισμού, μελέτη MAINTAIN, AKT inhibitors με το capivasertib FAKTION/CAPITELLO trials για να ακολουθήσουν στη συνέχεια τα ADC μόρια με τις μελέτες DESTINY-BREAST -04 και TROPICS-02.

Ο συνδυασμός θεραπείας, όπως ο συνδυασμός θεραπείας με CDK 4/6 αναστολέα και ορμονοθεραπεία αποτελεί τη χρυσή θεραπευτική επιλογή στην πρώτη γραμμή θεραπείας, με σημαντικό κλινικό όφελος, αποφεύγοντας τη χορήγηση χημειοθεραπείας για πολλές μεταγενέστερες γραμμές θεραπείας. ✕

