

TERAPIJA RAKAVIH OBOLENJ PRI ŽENSKAH (KLINIČNA PRIMERA) CANCER THERAPY IN WOMEN (CLINICAL CASES)

AVTORICA / AUTHOR:

asist. Andreja Eberl, mag. farm., spec.

*Onkološki inštitut Ljubljana,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: aeberl@onko-i.si

1 UVOD

Pristop k zdravljenju raka dojke je multidisciplinaren in obsega kombinacijo kirurgije, obsevanj in sistemskega zdravljenja. Sistemsko zdravljenje delimo na hormonsko terapijo, kemoterapijo – zdravljenje s citotoksičnimi zdravili, tarčno zdravljenje, ki obsega biološka zdravila in male molekule, imunoterapijo ter zdravljenje z zdravili z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti. Izbira sistemskega zdravljenja je odvisna od stadija bolezni, bioloških značilnosti

POVZETEK

Rak dojke je najpogostejši rak žensk v razvitem svetu. Pristop k zdravljenju je multidisciplinaren in obsega kombinacijo kirurgije, obsevanj in sistemskega zdravljenja. V zadnjih letih je bilo razvitih več novih tarčnih zdravil, med drugim zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6. Čeprav imajo vse zdravilne učinkovine iz te skupine enak mehanizem delovanja in primerljivo učinkovitost, obstajajo med njimi majhne razlike v profilu neželenih učinkov in interakcijah, ki vplivajo na izbiro najprimernejše učinkovine za zdravljenje pri posameznem bolniku. Farmacevti s poznavanjem farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti zdravil pripomoremo k doseganju optimalnih rezultatov zdravljenja in izboljšanju kakovosti življenja bolnic z rakom. V prispevku je predstavljen primer sodelovanja farmacevta pri izboru terapije in obvladovanju neželenih učinkov s področja zdravljenja raka dojke z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6.

KLJUČNE BESEDE:

protitumorna zdravila, interakcije med zdravili, neželeni učinki zdravil, zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6, farmacevtske storitve

ABSTRACT

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women in more developed countries. The treatment approach is multidisciplinary and includes a combination of surgery, radiation and systemic treatment. In recent years, several new targeted therapy options have been developed, cyclin-dependent kinase inhibitors among of them. Although they all possess the same mechanism of action and demonstrated similar efficacy, these drugs have slight differences in their adverse reaction and interaction profiles, which influence the choice of the most appropriate drug for treatment in an individual patient. Pharmacists contribute to achieving optimal treatment outcomes and improving the quality of life of cancer patients with their knowledge of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. This paper presents an example of pharmacists' contribution to therapy selection and management of adverse effects in the treatment of



breast cancer with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors.

KEY WORDS:

antineoplastic agents, drug interactions, adverse drug reactions, cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors, pharmaceutical services

primarnega tumorja in/ali metastaz, starosti bolnice, stanja zmogljivosti, spremljajočih bolezni, pri metastatskem raku tudi od mesta metastaz (1).

V sklopu zdravljenja in podpore bolnikov z rakom imajo farmacevti več pomembnih vlog in prispevajo k doseganju najboljših možnih izidov zdravljenja in zmanjševanju pojavnosti ter obvladovanju neželenih učinkov. Nekatere od teh vlog vključujejo izobraževanje bolnikov, sodelovanje pri razvoju smernic za obvladovanje neželenih učinkov, usklajevanje zdravljenja z zdravili in podporo pri izboljšanju sodelovanja bolnikov pri zdravljenju s peroralnimi zdravili (2). V prispevku sta prikazana primera svetovanja pri izboru terapije na podlagi pregleda interakcij in pri obvladovanju neželenih učinkov s področja zdravljenja raka dojke z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 (zaviralci CDK4/6). Čeprav imajo vse učinkovine iz skupine enak mehanizem delovanja, obstajajo razlike v njihovem načinu odmerjanja, učinkovitosti in profilu neželenih učinkov.

2 PRIKAZ PRIMERA 1

Pri bolnici, ki je bila primarno zdravljena pred 15 leti z ohranitveno operacijo in je nato pet let prejela dopolnilno hormonsko terapijo – tamoksifen, je bilo po zapletu z zlomom stegenice ugotovljeno napredovanje bolezni v skelet. Histološko je bil potrjen zasevek karcinoma, ki glede na morfološko sliko in imunofenotip ustreza zasevku raka dojke (estrogenski receptorji 100 %, progesteronski receptorji 90 %, HER2 negativen). Bolnici je bilo takoj po potrditvi prisotnosti zasevka uvedeno zdravljenje z letrozolom in zoledronsko kislino. Na podlagi priporočila konzilija želi zdravnica internistka onkologinja bolnici v zdravljenje dodati še zdravilo iz skupine zaviralcev CDK4/6, in sicer ribociklib ali palbociklib. Zaradi obsežne farmakoterapije se za pregled interakcij in nasvet pri izboru najustrežnejšega zaviralca CDK4/6 obrne na kliničnega farmacevta. Pred desetletjem je bolnica prebolela akutni miokardni infarkt in se zdravi še zaradi hipotiroze, degenerativne obrabe kosti ter depresije. V laboratorijskih izvidih ni posebnosti. Bolnica prejema zdravila, predstavljena v preglednici 1. Povedala je, da zadnja dva tedna ni jemala letrozola, ker je opažala višje vrednosti krvnega tlaka, vendar se ji je sedaj krvni tlak uredil.

Preglednica 1: Pregled zdravil, ki jih prejema bolnica.

Table 1: Overview of drugs received by the patient.

Zdravilo	Odmerjanje
natrijev levotiroksinat, tableta, 25 in 50 µg	75 µg na dan
pantoprazol, gastrorezistentna tableta, 40 mg	1x na dan 1 tableta
ramipril, tableta, 5 mg	2x na dan 1 tableta
indapamid, tableta s podaljšanim sproščanjem, 1,5 mg	1x na dan 1 tableta
acetilsalicilna kislina, gastrorezistentna tableta, 100 mg	1x na dan 1 tableta
rosuvastatin, filmsko obložena tableta, 15 mg	1 tableta zvečer
gliceriltrinitrat, podjezično pršilo, 0,4 mg/razpršek	1–2 vpiha po potrebi
escitalopram, filmsko obložene tableta, 10 mg	1x na dan 1 tableta
etorikoksib, filmsko obložena tableta, 90 mg	1 x na dan 1 tableta
pregabalin, trda kapsula, 150 mg	2 x na dan 1 kapsula
tramadol in paracetamol, filmsko obložena tableta, 37,5 mg/325 mg	3 x na dan 1 tableta po potrebi
holekalciferol, raztopina, peroralne kapljice, 4000 i.e./1 ml	50 kapljic enkrat tedensko

3 PRIKAZ PRIMERA 2

V zunanji lekarni so se srečali s sočasno izdajo abemacikliba in loperamida. Slednji je bil predpisan s komentarjem 2 mg zjutraj. Zdravila je dvignil bolničin mož, ki ni bil seznanjen z bolnično terapijo. Kaj svetovati ob izdaji zdravila?

4 RAZPRAVA

Na področju zdravljenja lokalno napredovalega ali metastatskega hormonsko odvisnega HER2 negativnega raka dojke se je nedavno začela uporabljati nova skupina zdravil, zaviralci CDK4/6, in sicer bodisi v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom (3, 4, 5, 6, 7, 8). Njihova uvedba je bistveno spremenila smernice zdravljenja raka dojke. Prvi je bil s strani Evropske agencije za zdravila v letu 2016 odobren palbociklib, sledila sta ribociklib v letu 2017 in eno leto kasneje še abemaciklib. Vse tri zdravilne učinkovine imajo zelo podobne farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti, vendar obstaja nekaj razlik, ki vplivajo na izbiro določenega zaviralca CDK4/6 pri posameznem bolniku. Do sedaj ni bila izvedena nobena klinična raziskava, ki bi neposredno primerjala zaviralce CDK4/6. V mrežni metaanalizi, v primerjavah med kliničnimi raziskavami zaviralcev CDK4/6 v kombinaciji z zaviralci aromataze niso odkrili statistično značilnih razlik med zaviralci CDK4/6 v preživetju brez napredovanja bolezni (9). Ker smernice med zaviralci CDK4/6 ne razlikujejo, zdravniki med njimi izberejo na podlagi preteklih izkušenj, razlik v profilih neželenih učinkov ali stroškov (10). Vpogled v farmakološke profile teh treh zaviralcev CDK4/6 lahko pripomore k izbiri optimalnega zdravila za posameznega bolnika.

4.1 INTERAKCIJE ZDRAVIL

Razumevanje mehanizmov, na katerih temeljijo potencialne interakcije med zaviralci CDK4/6 in sočasnimi zdravili, je pomembno pri odločanju o vrsti zdravljenja in predstavlja pomemben korak k personalizaciji zdravljenja (11). Vsi trije predstavniki zaviralcev CDK4/6 se presnavljajo

predvsem z encimom CYP3A4, palbociklib tudi z encimom iz skupine sulfotransferaz SULT2A1, zato je potrebna pri vseh treh učinkovinah pozornost ob sočasni uporabi zaviralcev in induktorjev teh encimov. V primeru, da je sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 in zaviralcev CDK4/6 neizogibna, je potrebno zmanjšati odmerke CDK4/6 zaviralca in bolnice skrbno spremljati glede toksičnosti (12, 13, 14).

Zaviralci CDK4/6 lahko vplivajo tudi na farmakokinetiko drugih zdravil. Pri sočasnem dajanju občutljivih substratov CYP3A4 se lahko njihova koncentracija v serumu poveča zaradi zaviralnega potenciala zaviralcev CDK4/6 na CYP3A4. To velja zlasti za ribociklib, ki je v odmerku 600 mg močan zaviralec CYP3A4, v odmerku 400 mg pa zmehren zaviralec CYP3A4 (13). Pri zdravih preiskovancih je sočasno odmerjanje midazolama (substrat CYP3A4) skupaj z večkratnimi 400 mg odmerki ribocikliba povečalo izpostavljenost midazolamu za 280 % (3,8-krat) v primerjavi z odmerjanjem samo midazolama (13). Previdnost je potrebna zlasti ob sočasni uporabi občutljivih substratov CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom (12, 13).

Opisane so tudi potencialne interakcije zaviralcev CDK4/6, ki so posledica *in vitro* zaviranja P-glikoproteina, proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP), ter ledvičnih prenašalcev OCT1, OCT2, MATE1 in MATE2 (12, 13, 14).

Najpomembnejša farmakodinamična interakcija zaviralcev CDK4/6, zlasti ribocikliba, z nekaterimi sočasno uporabljenimi zdravili je podaljšanje intervala QTc. Izogibati se je treba uporabi ribocikliba skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, in/ali z močnimi zaviralci CYP3A4, saj bi to lahko povzročilo klinično pomembno podaljšanje intervala QTc (13).

4.2 NEŽELENI UČINKI

Zdravljenje z zaviralci CDK4/6 bolnice relativno dobro prenašajo. Profili neželenih učinkov vseh treh učinkovin so na splošno obvladljivi s prilagajanjem odmerka (15). Najpogostejši neželeni učinki so nevtropenija, levkopenija, utrujenost, slabost, okužba, artralgijska, anemija, glavobol in driska. Čeprav so profili pri različnih zaviralcih CDK4/6 podobni, ima vsaka izmed zdravilnih učinkovin tudi zgolj zanjo značilne neželene učinke.

Hematološko toksičnost, predvsem nevtropenijo, pogosto opazimo pri vseh treh zaviralcih, vendar pogosteje pri palbociklibu in ribociklibu kot pri abemaciklibu. Febrilna nevtropenija se pojavi relativno redko. Za ribociklib sta značilna hepatotoksičnost in reverzibilno, od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTc.



Za abemaciclib je značilna veliko večja pojavnost gastrointestinalnih neželenih učinkov in utrujenosti. Da driska predstavlja ključni neželeni učinek, je razvidno iz rezultatov kliničnih raziskav, kjer se je pojavila pri 84,6 % bolnic, od tega pri 11,7 % bolnic huda driska (15). Mediana časa do pojava prve driske je bila od 6 do 8 dni, mediana trajanje driske 2. stopnje po terminološko poenotenih merilih neželenih učinkov nacionalnega onkološkega inštituta (CTCAE – *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events*) pa od 9 do 12 dni, oziroma od 6 do 8 dni pri 3. stopnji (14). Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z loperamidom in povečati vnos peroralnih tekočin. Uporaba probiotikov ali aktivnega oglja pri tej obliki diareje ni učinkovita. Če se pojavi driska 2. stopnje ali več, je treba prilagoditi odmerek. Profilaktično jemanje loperamida zaenkrat ni predvideno v nobenih smernicah. V raziskavi next-MONARCH so ugotovili, da je pojavnost driske pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib v odmerku 200 mg skupaj z loperamidom primerljiva s pojavnostjo pri bolnicah, ki so abemaciclib prejemale v običajnem odmerku (150 mg) brez profilakse z loperamidom (16).

5 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Primer 1

Pri bolnici smo na podlagi posredovanih podatkov o zdravilih zaznali povečano tveganje za pojav težav, povezanih z zdravili, zaradi prisotne polifarmakoterapije, zdravljenja z zdravili z visokim tveganjem za neželene dogodke in podatkov o slabšem sodelovanju pri zdravljenju z zdravili. Predlagali smo zdravljenje s palbociklibom. Na izbiro primernejše učinkovine za bolnico je vplivala predvsem možnost interakcije med ribociklibom in escitalopramom. Sočasna uporaba obeh zdravil dodatno poveča tveganje za podaljšanje intervala QTc, ob dejstvu, da je bolnica že prebolela miokardni infarkt v preteklosti. Svetovali smo še previdnost ob sočasni uporabi kombinacije tramadola s paracetamolom in zaviralca CDK4/6, ki bi lahko kot zaviralec CYP3A4 vplival na povečanje plazemske koncentracije tramadola. Svetovali smo jemanje kapsul palbocikliba s hrano, saj je v tem primeru učinek zaviralcev protonske črpalke na biološko uporabnost palbocikliba relativno majhen. Pri uporabi zaviralcev protonske črpalke in jemanju kapsul palbocikliba na tešče se namreč pomembno zmanjša izpostavljenost palbociklibu. Ker je bolnica ob povišanem

krvnem tlaku že začasno prekinila zdravljenje z letrozolom, smo izpostavili in predstavili tudi pomen rednega jemanja zdravil za zdravljenje raka. Ob ponovnem pojavu povišanega krvnega tlaka smo svetovali prilagoditev antihipertenzivne terapije. V povezavi z bolnično farmakoterapijo so bili predlagani še drugi ukrepi, ki se ne nanašajo neposredno na zdravljenje raka.

Primer 2

Diareja je pogost in pričakovan neželeni učinek protitumornih zdravil, zlasti citostatikov in zaviralcev proteinskih kinaz. Profilaktično antidiaroično zdravljenje ni standardni pristop pri zdravljenju s protitumornimi zdravili z izjemo neratiniba, pri katerem se diareja pojavi pri večini zdravljenih bolnikov (94,6 % bolnikov, od tega pri 37,7 % najmanj 3. stopnje) (17).

Pri zdravljenju z abemaciclibom se driska najpogosteje pojavi že v prvem ciklu zdravljenja in je lahko povezana z dehidracijo, zato bolnice ob uvedbi vedno prejmejo tudi recept za loperamid z navodilom, da naj ob prvih znakih tekočega blata začnejo zdravljenje z loperamidom (4 mg začetni odmerek, nato naj nadaljujejo z 2 mg po vsakem tekočem odvajanju do največ 16 mg na dan) in z nefarmakološkimi ukrepi (intenzivna hidracija, izogibanje hrani, ki bi lahko poslabšala diarejo). V kolikor se izločanje blata v 24 urah ne normalizira (manj kot 4 odvajanja na dan), morajo bolnice obvestiti zdravnika, ker je potrebno začasno prekiniti zdravljenje ali prilagoditi odmerek abemacicliba. Profilaktično predpisovanje loperamida (2 mg zjutraj) ni običajno, zato je smiselno, da farmacevt preveri, ali gospa morda ima drisko in ali je prejela ustna ali pisna navodila o ukrepanju ob pojavu diareje. V nasprotnem primeru svetujemo, da kontaktira zdravnika, ki je zdravila predpisal.

6 SKLEP

Zaviralci CDK4/6 predstavljajo novejši razred protitumornih zdravil, ki jih zaenkrat uporabljamo v zdravljenju metastatskega hormonsko odvisnega HER2 negativnega raka dojke. Čeprav je njihova učinkovitost primerljiva, obstajajo med njimi razlike v profilu neželenih učinkov in interakcij. V okviru multidisciplinarnega pristopa k zdravljenju s protitumornimi zdravili lahko farmacevti pripomoremo k izboljšanju izidov zdravljenja, kakovosti in varnosti zdravljenja bolnikov.

ALI STE VEDELI?

- Razvoj in odobritev zaviralcev od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (zaviralci CDK4/6) predstavlja pomemben mejnik v zdravljenju razsejanega, hormonsko odvisnega HER2 negativnega raka dojke.
- Zaviralci CDK4/6 se razlikujejo v režimu odmerjanja. Palbociklib in ribociklib se jemljeta enkrat dnevno 21 zaporednih dni, čemur sledi 7-dnevni premor, medtem ko se abemaciclib jemlje dvakrat dnevno neprekinjeno.
- Profil neželenih učinkov zaviralcev CDK4/6 je poznan in obvladljiv s prilagajanjem odmerkov. Za palbociklib in ribociklib je značilna večja pojavnost mielotoksičnosti, za abemaciclib je značilno več gastrointestinalnih neželenih učinkov.
- Vsi zaviralci CDK4/6 se presnavljajo v jetrih, predvsem z encimom CYP3A4. Bolnike, ki prejemajo močne zaviralce ali induktorje tega encima, je treba natančno spremljati.

7 LITERATURA

1. Borštnar S, Blatnik A, Perhavec A et al. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke (2. del). *Onkologija*. 2019 Dec; XXIII (2): 46–60.
2. Barbour SY. Caring for the treatment-experienced breast cancer patient: the pharmacist's role. *Am J Health Syst Pharm* 2008, 65:S16–22.
3. Turner NC, Ro J, André F, Loi S et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 209–219.
4. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(20): 1925–1936.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(18): 1738–1748.
6. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018; 36(24): 2465–2472.
7. Sledge GW, Toi M, Neven P et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2– advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(25): 2875–2884.
8. Goetz MP, Toi M, Campone M et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(32): 3638–3646.
9. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2019 Oct; 20(10): 1360–1369.
10. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021 Feb; 81(3): 317–331.
11. Fogli S, Del Re M, Curigliano G, van Schaik RH, Lancellotti P, Danesi R. Drug-drug interactions in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2019 Mar; 74: 21–28.
12. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_sl.pdf. Dostop: 01-07-2021.
13. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_sl.pdf. Dostop: 01-07-2021.
14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenio. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenio-epar-product-information_sl.pdf. Dostop: 01-07-2021.
15. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet*. 2020 Mar 7; 395(10226): 817–827.
16. Hamilton E, Cortes J, Ozyilkan O et al. nextMONARCH: Abemaciclib Monotherapy or Combined With Tamoxifen for Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021 Jun; 21(3): 181–190.
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Nerlynx. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_sl.pdf Dostop: 01-07-2021.

