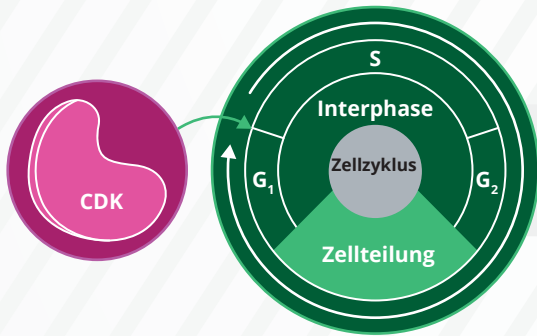
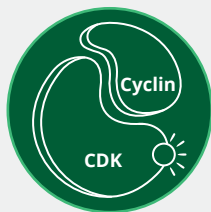


CDK4/6-Inhibitoren bei metastasiertem Brustkrebs

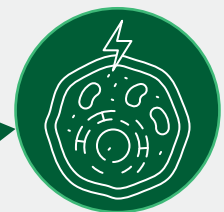
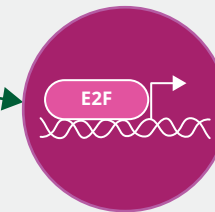
Mechanismen und neue therapeutische Kombinationen für verbesserte Wirksamkeit



CDK4 und CDK6 sind wesentliche Enzyme für die Kontrolle des Zellzyklus¹



CDK4/6 phosphoryliert das RB-Protein, wodurch der Transkriptionsfaktor E2F freigesetzt wird



Mitogene Signale regeln Cyclin D hoch, dieses bindet an und aktiviert CDK4/6

Zellzyklusprogression wird eingeleitet¹

Hyperaktiviertes CDK4/6 führt zu unkontrolliertem Zellwachstum auch ohne mitogene Signale¹



HR+ Brustkrebs hängt stark von Cyclin D1 ab, einem direkten Transkriptionsziel des ER

Erworbene Resistenz gegen endokrine Therapie ist bei HR+ Brustkrebs mit der kontinuierlichen Abhängigkeit von Cyclin D1 und CDK4/6 assoziiert²

CDK4/CDK6-Inhibitoren in der Brustkrebstherapie³



Drei kleinmolekulare CDK4/6-Inhibitoren sind zur Behandlung von fortgeschrittenem HR+/HER2- Brustkrebs in Kombination mit ET klinisch zugelassen



Sie binden an die ATP-Bindetasche von CDK4/6, inaktivieren den Cyclin-D-CDK4/6-Komplex und verhindern die Phosphorylierung von RB³

Palbociclib ⁶	Ribociclib ⁸	Abemaciclib ⁷
Oral verabreicht		
Selektiv für CDK4		
	Hohe Wirkstärke bei CDK4-abhängigen Zellen	
Hämatologische Toxizität von Grad 3 und 4		
		Hämatologische Toxizität weniger häufig

*Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; RB: Retinoblastom-Protein; HR: Hormonrezeptor; ER: Estrogenrezeptor; HER: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ET: endokrine Therapie; E2F: Elongationsfaktor



- Binden und sequestrieren (inaktive) CDK4/6-Monomere und verhindern damit die Bildung von Holoenzymen
- Aktivieren spezifische Nicht-CDK4/6-Zielkinasen

Molekulare Biomarker zur Vorhersage von Sensitivität für oder Resistenz gegen CDK4/6-Inhibitoren müssen noch ermittelt werden. Folgende potenzielle Marker werden untersucht:

! Cyclin-D1-Amplifikation

! Verlust von funktionellem RB1

! *CCNE1*

! *PIK3CA*-Mutationen

! *ESR1*-Mutationen



Ergebnisse einer klinischen Studie zu CDK4/6-Inhibitoren⁴

- Robuste antiproliferative und klinische Wirksamkeit einer Monotherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor bei HR+ Brustkrebs
- Synergistische Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens bei Kombination mit ET
- Überwindung der ET-Resistenz
- Nachgewiesener Nutzen sowohl für prä- als auch postmenopausale Frauen

Tumorzell-intrinsische und -extrinsische Reaktionen auf die CDK4/6-Hemmung¹



Anhaltende Bindung und Hemmung weiterer E2F-Funktionen

- Stoppt Proliferation
- Blockiert DNA-Schadensantwort
- Chromatin-Remodelling
- Stoffwechsel, Differenzierung und Apoptose



Rb-abhängige zelluläre Seneszenz

- Zellzyklus-Arrest
- Chromatin-Remodelling
- Stoffwechselfdysregulation
- Apoptose-Resistenz
- SASP



Anhaltende Bindung und Hemmung weiterer E2F-Funktionen

- Bei hämatologischen Neoplasien:
 - RB-unabhängige Stoffwechselfdysregulation
 - Apoptose
- Bei soliden Tumoren wie Brustkrebs:
 - Monotherapie mit CDK4/6-Inhibitoren induziert dauerhafte E2F-Hemmung
 - Stoppt Proliferation



Nichtkanonische RB-Funktionen

- Rekrutierung von Histonmodifikatoren
- Aktivierung anderer Transkriptionsfaktoren



Nicht-RB-Substrate von CDK4/6

- Phosphorylierungsziele (FOXM1, DNMT1) sind für Seneszenz, Apoptose und Immunogenität wichtig



Einfluss auf Tumormikroumgebung und klinisches Ansprechen

- Fördern Antitumorfunktion der Effektor-T-Lymphozyten; hemmen immunsuppressive Treg-Zellen
- Induzieren Seneszenz-Phänotypen in Fibroblasten; fördern Tumorwachstum
- Zellzyklus-Arrest in Endothelzellen

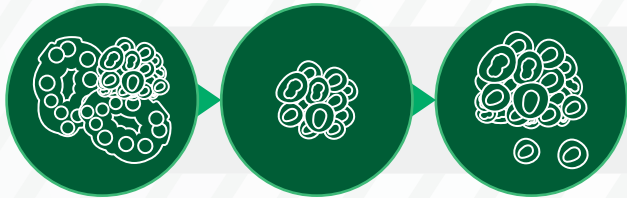
*Abkürzungen: *CCNE1*: Cyclin E; *DNMT1*: DNA-Methyltransferase 1; *ESR1*: Estrogenrezeptor alpha; *FOXM1*: Forkhead Box Protein M1;

PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase Catalytic subunit Alpha; *SASP*: Senescence-Associated Secretory Phenotype; *Treg*: regulatorische T-Zellen

Patientinnen, die anfangs auf die Behandlung ansprechen, entwickeln häufig Resistenz; viele Tumoren zeigen vorbestehende, intrinsische Resistenz gegen CDK4/6-Inhibitoren²

Das Erkennen der zugrundeliegenden Resistenzmechanismen erlaubt die Auswahl der Behandlung nach einer Krankheitsprogression⁵

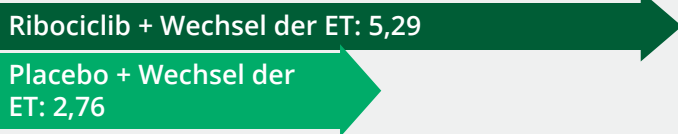
- ⚠ Die PI3K-AKT-Signalgebung ist an der nichtkanonischen Aktivierung des Cyclin-D-CDK2-Komplexes beteiligt; die Hemmung des PI3K-AKT-Signalwegs überwindet Resistenz
- ⚠ Immuncheckpoint-Inhibitoren gegen PD1 und gegen CTLA4 bringen Vorteile in resistenten Populationen
- ⚠ Fortsetzung der CDK4/6i-Gabe auch nach Progression durch Wechsel der ET oder des CDK4/6i



Zukünftige therapeutische Ansätze nach Progression unter CDK4/6-Inhibitoren^{2,5}

Mit den angegebenen therapeutischen Kombinationen erzielt progressionsfreies Überleben (in Monaten)

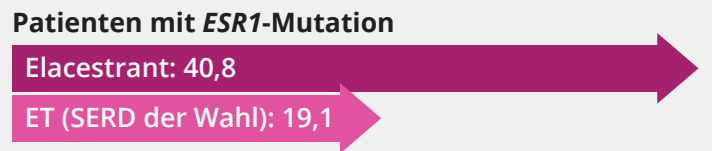
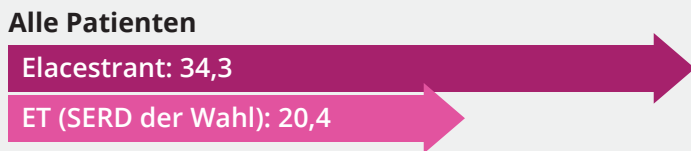
MAINTAIN (CDK4/6-Inhibitor)⁹



PADA-1 (endokrine Therapie)¹⁰



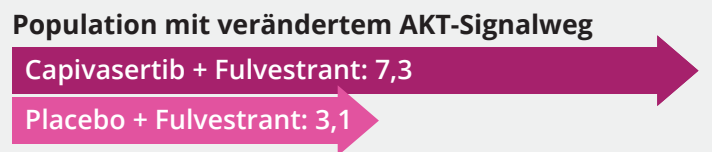
EMERALD (endokrine Therapie)¹¹



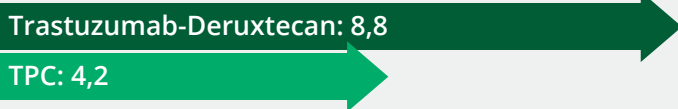
SERENA-2 (orale SERDs)



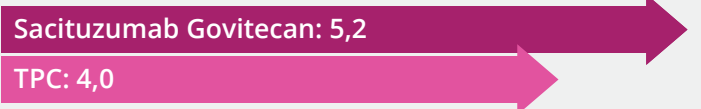
CAPItello-291 (PI3K-Signalweg-Inhibitor)



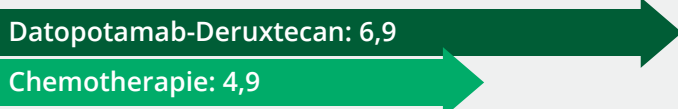
DESTINY-Breast04 (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat gegen HER2)



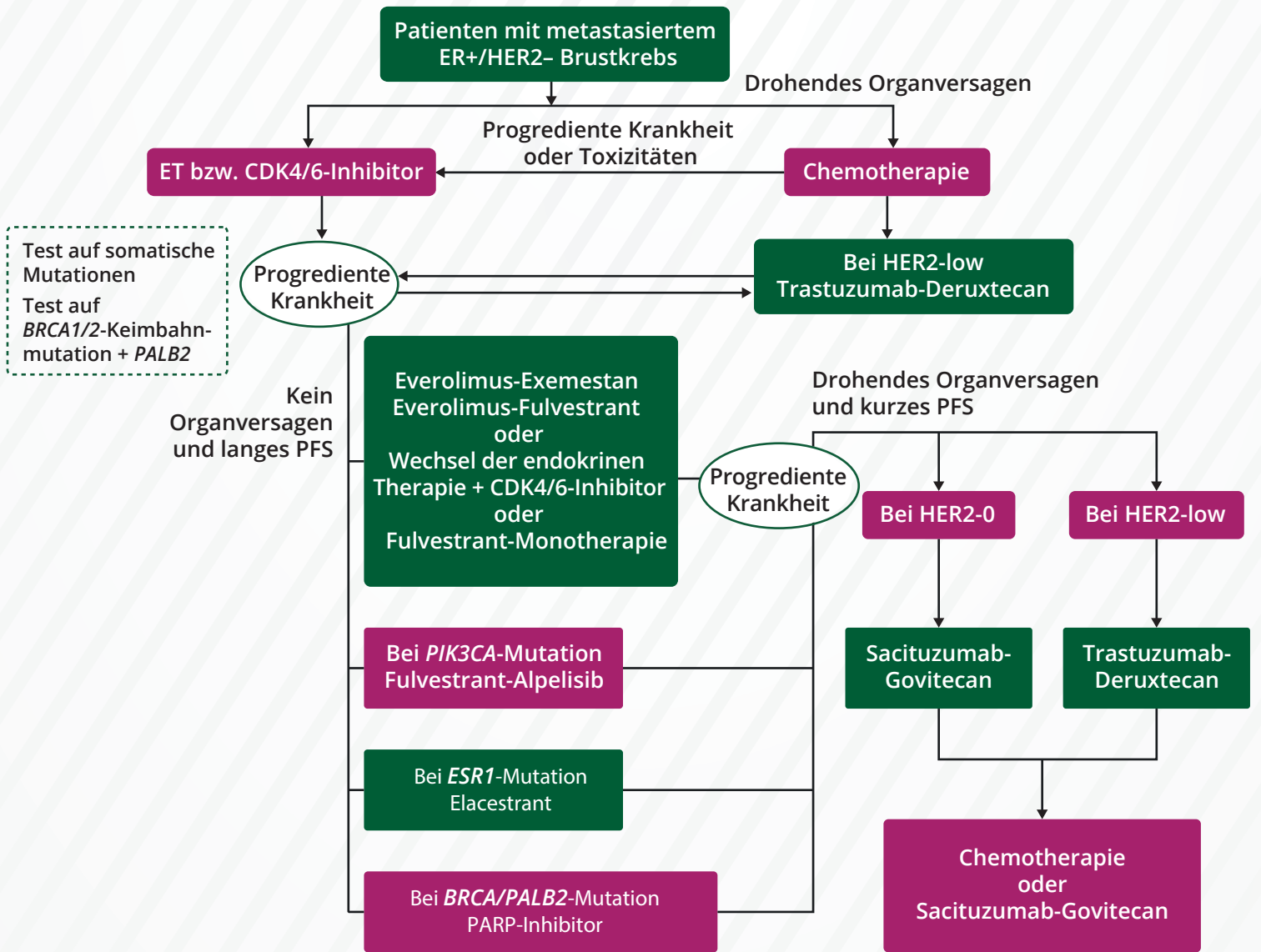
TROPiCS-02 (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat gegen TROP-2)¹²



TROPION-Breast01 (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat gegen TROP-2)



*Abkürzungen: PI3K: Phosphatidylinositol-3-Kinasen; SERD: Selective Estrogen Receptor Downregulator; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes



Kernbotschaften

CDK4/6-Inhibitoren haben die klinischen Ergebnisse bei Patientinnen mit frühem oder metastasiertem HR+/HER2- Brustkrebs dramatisch verbessert

Die Prüfung neuer therapeutischer Kombinationen wird dabei helfen, neue Ansätze zur Überwindung von Behandlungsresistenz zu finden

Literaturangaben:

- Goel, S., Bergholz, J. S., & Zhao, J. J. (2022). Targeting CDK4 and CDK6 in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 22(6), 356–372.
- Fassl, A., Geng, Y., & Sicinski, P. (2022). CDK4 and CDK6 kinases: From basic science to cancer therapy. *Science*, 375(6577), eabc1495.
- Schettini, F., De Santo, I., Rea, C. G., De Placido, P., Formisano, L., Giuliano, M., ... & Del Mastro, L. (2018). CDK 4/6 inhibitors as single agent in advanced solid tumors. *Frontiers in Oncology*, 8, 608.
- Morrison, L., Loibl, S., & Turner, N. C. (2024). The CDK4/6 inhibitor revolution - a game-changing era for breast cancer treatment. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 21(2), 89–105.
- ernas, S., Tolane, S. M., Winer, E. P., & Goel, S. (2018). CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10, 175883591878645.
- Fry, D. W., Harvey, P. J., Keller, P. R., Elliot, W. L., Meade, M., Trachet, E., ... & Toogood, P. L. (2004). Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Molecular Cancer Therapeutics*, 3(11), 1427–1438.
- Kim, S., Loo, A., Chopra, R., Caponigro, G., Huang, A., Vora, S., ... & Brain, C. (2013). Abstract PR02: LEE011: An orally bioavailable, selective small molecule inhibitor of CDK4/6- Reactivating Rb in cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 12(11_Supplement), PR02-PR02.
- Gelbert, L. M., Cai, S., Lin, X., Sanchez-Martinez, C., del Prado, M., Lallena, M. J., ... & de Dios, A. (2014). Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Investigational New Drugs*, 32(5), 825–837.
- Accordino, M. K., Codruta Chiuzan, Mundi, P. S., Sakach, E., Sathe, C., ... & O'Dea, A. (2023). Randomized phase II trial of endocrine therapy with or without ribociclib after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: MAINTAIN trial. *The Journal of Clinical Oncology*, 41(24), 4004–4013.
- Bidard, F. C., Hardy-Bessard, A. C., Dalenc, F., Bachelot, T., Pierga, J. Y., de la Motte Rouge, T., ... & de Gramont, A. (2022). Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 23(11), 1367–1377.
- Bidard, F. C., Kaklamani, V. G., Neven, P., Streich, G., Montero, A. J., Forget, F., ... & Bardia, A. (2022). Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial. *Journal of Clinical Oncology*, 40(28), 3246.
- Bardia, A., Vahdat, L., Diamond, J., Kalinsky, K., O'Shaughnessy, J., Moroos, R., ... & Mayer, I. (2018). Abstract GS1-07: Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate, as ≥3rd-line therapeutic option for patients with relapsed/refractory metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): efficacy results. *Cancer Research*, 78(4_Supplement), GS1-07.
- Curigliano, G., Castelo-Branco, L., Gennari, A., Harbeck, N., Criscitiello, C., & Trapani, D. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 32(12), 1475–1495.
- ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines. v1.1 May 2023. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>

