

# Médecine personnalisée et inhibiteurs de la Kinase 4/6 (CDK4/6) dépendante des cyclines dans le traitement du cancer du sein

Profilage moléculaire, tests génétiques, résistance endocrinienne, et inhibiteurs de CDK4/6

## Approches de traitement individualisées du cancer du sein (BC)<sup>1,2,3,4</sup>



En 2020, 2,3 millions de nouveaux cas de cancer du sein ont été signalés, avec 685 000 décès enregistrés dans le monde



Le traitement individualisé dans le cancer du sein fait référence à l'utilisation de thérapeutiques anticancéreuses pour un sous-ensemble de patients dont le cancer présente des caractéristiques moléculaires ou cellulaires spécifiques



Le profilage moléculaire et les tests génomiques sont largement utilisés pour orienter les traitements personnalisés



Les approches de traitement personnalisées peuvent stratifier le risque de rechute d'un individu du cancer du sein en fonction des facteurs cliniques et biologiques et aider à choisir les thérapeutiques anticancéreuses appropriées

## Profilage moléculaire<sup>1,5,6</sup>



Le profilage moléculaire est l'évaluation du contenu génomique et/ou des protéines d'un tissu cancéreux



Après le profilage moléculaire, des outils bioinformatiques permettent d'évaluer les corrélations entre les altérations des gènes/protéines afin d'orienter les décisions

### Techniques de profilage moléculaire



- Immunohistochimie (IHC)
- Séquençage de Sanger
- Pyroséquençage
- Analyse de fragments
- Hybridation *in situ* (ISH)
- Réaction en chaîne de la polymérase
- Séquençage de nouvelle génération
- ISH chromogénique (CISH)
- ISH par fluorescence (FISH)



### Biomarqueurs IHC importants

- Récepteur aux œstrogènes (ER)
- Récepteur de la progestérone (PR)
- Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2)
- Marqueurs de prolifération tels que Ki-67

### Le cancer du sein peut être classé en quatre sous-types moléculaires majeurs et leurs substituts IHC



- Luminal A (récepteur aux œstrogènes positif [ER+] et/ou récepteur de la progestérone positif [PR+], HER2 négatif [HER2-])
- Luminal B (récepteur aux œstrogènes positif [ER+] et/ou récepteur de la progestérone positif [PR+], HER2 positif [HER2+])
- Triple-négatif ou de type basal (ER-, PR-, HER2-)
- Enrichi en HER2 (ER-, PR-, et HER2+)



L'utilisation de biomarqueurs, y compris les sous-types de cancer du sein, peut aider à déterminer le pronostic et à prendre des décisions thérapeutiques

## Tests génétiques<sup>7</sup>



- Le test génétique fait référence à l'analyse simultanée de plusieurs gènes afin de générer des scores cliniques qui fournissent des informations pronostiques (récidive/survie) ou prédictives (réponse au traitement)
- Les tests multigéniques tels que Oncotype DX, EndoPredict, MammaPrint et Prosigna sont largement utilisés dans l'évaluation pronostique du cancer du sein HER2+ et HER2-
- Ces tests peuvent identifier un groupe à risque faible à intermédiaire qui pourrait ne pas bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante
- Seuls Oncotype et MammaPrint ont un niveau de preuve 1A



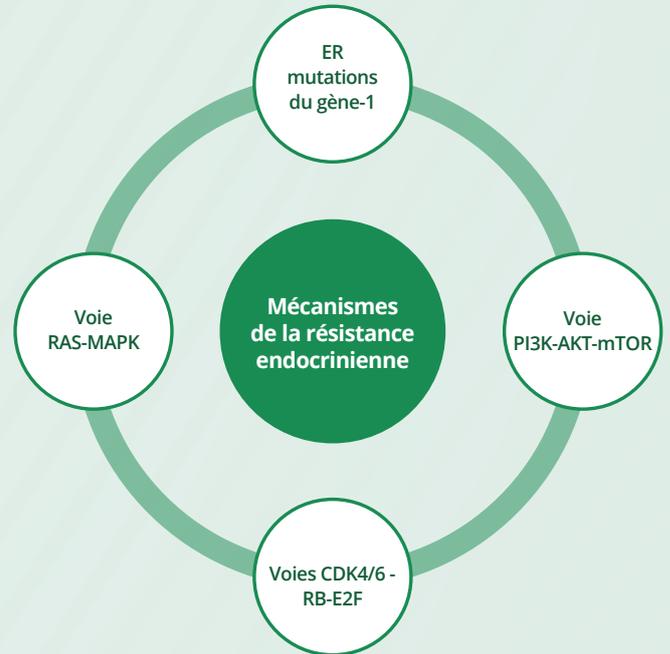
La résistance endocrinienne représente un défi majeur dans le traitement des patientes atteintes de cancer du sein ER+



Environ 20 à 40 % des tumeurs soumises à une thérapie endocrinienne dans le cadre d'un traitement adjuvant développent par la suite une résistance endocrinienne et pratiquement toutes les tumeurs ER+ développent une résistance endocrinienne dans le cadre d'un traitement métastatique

### Mécanismes de la résistance endocrinienne

- L'expression des récepteurs ER dans les tumeurs du cancer du sein peut être perdue ou modifiée, entraînant l'émergence d'une résistance
- Les mutations du gène ER-1 peuvent entraîner une résistance acquise à la thérapie hormonale
- Les voies impliquées dans le développement de la résistance à la thérapie endocrinienne comprennent :
  - Voie de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT/cible mammalienne (ou mécanistique) de la rapamycine (mTOR)
  - RAS/kinase activée par les mitogènes (MAPK)
  - Kinase dépendante des cyclines (CDK)
  - Protéine du rétinoblastome (RP)
  - Facteur de liaison de la région précocce 2 (E2F)



La surexpression/amplification de HER2 est également un biomarqueur de la résistance endocrinienne



### Les options de traitement pour surmonter les mécanismes de résistance comprennent :

- Modulateurs sélectifs des ER
- Antagonistes complets des ER
- Dégradants sélectifs des ER
- Chimère ciblant la protéolyse
- Antagoniste covalants sélectifs des ER
- Stratégies combinées, telles que la thérapie endocrinienne + inhibiteurs de CDK4/6 et inhibiteurs de ER + PIK3CA

## Facteurs liés aux patients qui influencent les décisions de traitement du cancer du sein<sup>11,12</sup>



### Caractéristiques des patients qui peuvent influencer la prise de décision thérapeutique

- Âge biologique
- Sexe
- Comorbidités
- Stade de la maladie
- Stade de la ménopause
- COVID-19 et autres maladies infectieuses

**Les caractéristiques pathologiques, cliniques et moléculaires du cancer du sein doivent être prises en compte pour adapter la stratégie de traitement à chaque patiente**



La résistance aux traitements conventionnels est un défi majeur dans le traitement du cancer du sein



Cibler le cycle cellulaire pour inhiber la croissance incontrôlée des cellules cancéreuses est une stratégie viable et prometteuse pour le traitement du cancer du sein



Les CDK4 et CDK6 sont des enzymes clés qui régulent la division cellulaire

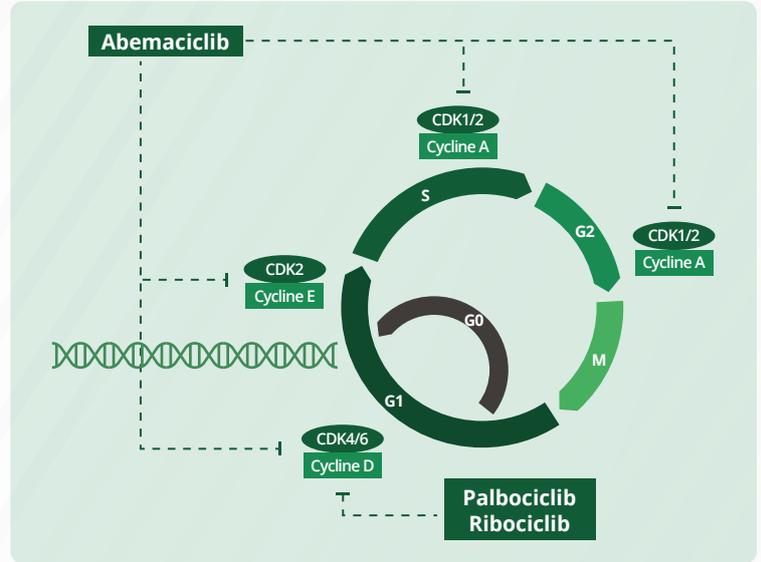


Actuellement, trois inhibiteurs de CDK4/6 sont approuvés pour le traitement du cancer du sein avancé HR+

- Palbociclib
- Ribociclib
- Abemaciclib

## Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK4/6

- Les CDK4 et CDK6 se lient aux cyclines de type D pour former des complexes cycline-CDK qui régulent le cycle cellulaire
- Les inhibiteurs de CDK4/6 limitent l'activité kinase du complexe cycline-CDK et arrêtent la progression du cycle cellulaire dans la phase G1



## Pharmacocinétique et pharmacodynamique

	Demie-vie	Arrêt du cycle cellulaire	Site primaire de métabolisme	Cibles	Posologie
<b>Palbociclib</b>	29 (+/-5) heures	Phase G1	Foie	CDK4 et CDK6	125 mg ; une fois par jour pendant 21 jours, suivis de 7 jours de pause
<b>Ribociclib</b>	32 heures	Phase G1	Foie	CDK4 et CDK6	600 mg ; une fois par jour pendant 21 jours, suivis de 7 jours de pause
<b>Abemaciclib</b>	18,3 heures	Phase G1, G2	Foie	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDK14 et CDKs16-18	150 mg ; deux fois par jour en continu

## Positionnement des inhibiteurs de CDK4/6 dans le paradigme de traitement du cancer du sein<sup>14,19,20</sup>



Le cancer du sein HR+/HER2- est très sensible à l'inhibition de la CDK4/6

Les inhibiteurs de CDK4/6 associés soit à un inhibiteur de l'aromatase (IA), soit au fulvestrant sont recommandés en traitement de première intention pour la majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HR+/HER2-

Il est également possible d'administrer une hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK4/6 en traitement de deuxième intention pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HR+/HER2-

Il a été démontré que l'utilisation d'inhibiteurs de CDK4/6 améliore significativement la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HR+/HER2- et la survie sans maladie invasive des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HR+/HER2-

# Essais cliniques sur les inhibiteurs de CDK4/6 pour le cancer du sein à un stade précoce (EBC)<sup>21,22</sup>



**Essai PALLAS**  
Essai clinique ouvert  
randomisé de phase III

- **Participant(e)s à l'étude** : patientes atteintes d'un EBC de stade II-III (N = 5 761)
- **Traitement** : palbociclib 125 mg par jour ; 3 semaines de traitement /1 semaine d'arrêt pendant 2 ans
- **Critère d'évaluation principal** : survie sans maladie invasive (iDFS)
  - Groupe CDK 4/6 : 84,2 %
  - Contrôle : 84,5 % [HR = 0,96 ; p = 0,65 ; suivi médian = 31 mois]



**Essai monarchE**  
Essai clinique ouvert  
randomisé de phase III

- **Participant(e)s à l'étude** : patientes présentant un cancer du sein à haut risque HR+, HER2- et un EBC (N = 5 637)
- **Traitement** : abemaciclib 150 mg deux fois par jour pendant 2 ans
- **Critère d'évaluation principal** : iDFS
  - Groupe CDK 4/6 : 92,3 %
  - Contrôle : 89,3 % [HR = 0,75 ; p = 0,003 ; suivi médian = 19 mois]



**Essai NATALEE**  
Essai clinique ouvert  
randomisé de phase III

- **Participant(e)s à l'étude** : patientes atteintes d'un EBC de stade II-III (N = 4 000 estimé)
- **Traitement** : AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) plus ribociclib, 400 mg par jour, 3 semaines de traitement/1 semaine d'arrêt pendant 3 ans
- **Critère d'évaluation principal** : iDFS
  - Ribociclib plus AINS : 90,4 %
  - AINS seul : 87,1 % [HR = 0,75 ; p = 0,003 ; suivi médian = 27,7 mois]



**Essai PENELOPE-B**  
Essai clinique randomisé  
contrôlé par placebo de  
phase III

- **Participant(e)s à l'étude** : patientes à haut risque après chimiothérapie néoadjuvante (N = 1 250)
- **Traitement** : palbociclib 125 mg par jour ; 3 semaines de traitement /1 semaine d'arrêt pendant 1 an
- **Critère d'évaluation principal** : iDFS
  - Groupe CDK 4/6 : 81,2 %
  - Contrôle : 77,7 % [HR = 0,93 ; p = 0,525 ; suivi médian = 42,8 mois]

\*HR : hazard ratio

# Essais cliniques sur les inhibiteurs de CDK4/6 pour le cancer du sein métastatique(MBC)<sup>13</sup>

Essai	MONARCH-2	MONARCH-3	PALOMA-2	MONALEESA-2
Phase	III	III	III	III
N	669	493	666	668
Traitements	Fulvestrant + abemaciclib vs. placebo	NSAI + abemaciclib vs. placebo	Letrozole + palbociclib vs. placebo	Letrozole + ribociclib vs. placebo
Principal Critère d'évaluation	SSP 16,4 vs 9,3 mois (HR = 0,553, 95 % CI : 0,449-0,681)	SSP 28,18 vs 14,76 mois (HR = 0,540, 95 % CI : 0,418-0,698)	SSP 24,8 vs 14,5 mois (HR = 0,58, 95 % CI : 0,46-0,72)	SSP 25,3 vs 16,0 mois (HR = 0,568, 95 % CI : 0,457-0,704)

SSP : survie sans progression

## Approbation pour un usage clinique<sup>13,14,23</sup>

- ✓ La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé le palbociclib, l'abemaciclib et le ribociclib pour le traitement du cancer du sein avancé HR+/HER2-
- ✓ L'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé le palbociclib, le ribociclib et l'abemaciclib pour le traitement du cancer du sein métastatique HR+ et HER2-
- ✓ Le ribociclib et l'abemaciclib sont désormais approuvés pour le traitement du cancer du sein précoce par la FDA et l'EMA

## Efficacité et sécurité au sein de la classe des inhibiteurs de CDK4/6<sup>24</sup>



Une récente méta-analyse en réseau comparant l'efficacité et la sécurité de différentes combinaisons d'inhibiteurs de CDK4/6 a révélé que l'abemaciclib associé au fulvéristat ou le ribociclib associé à un AI étaient prometteurs pour le traitement du cancer du sein MBC HR+/HER2-, avec une efficacité et une sécurité supérieures

## Messages clés

- ✓ Les facteurs cliniques, pathologiques et biologiques, y compris les biomarqueurs appropriés, sont essentiels pour optimiser les traitements du cancer du sein avec des thérapies anticancéreuses ciblées
- ✓ Une combinaison d'inhibiteurs de CDK4/6 et d'hormonothérapie est recommandée comme traitement de première intention pour la majorité des patientes atteintes d'un MBC HR+/HER2-

### References:

- Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios C, H, Bergh J, Burstein H, J, ... & Harbeck N. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 35(2), 159-182.
- Ultimescu F, Hudita A, Popa D, E, Olinca M, Muresan H, A, Ceausu M, ... & Galateanu B. (2024). Impact of molecular profiling on therapy management in breast cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 13(17), 4995.
- Denduluri N, Somerfield M, R, Chavez-MacGregor M, Comander A, H, Dayao Z, Eisen A, ... & Giordano S, H. (2021). Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 39(6), 685-693.
- Telli M, L, Gradishar W, J, & Ward J, H. (2019). NCCN guidelines updates: breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17(5.5), 552-555.
- El-Deiry W, S, Goldberg R, M, Lenz H, J, Shields A, F, Gibney G, T, Tan, A, R, ... & Marshall, J, L. (2019). The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(4), 305-343.
- Malone E, R, Oliva M, Sabatini P, J, Stockley T, L, & Siu, L, L. (2020). Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Medicine*, 12, 1-19.
- Sun L, Wu, A, Bean, G, R, Hagemann, I, S, & Lin, C, Y. (2021). Molecular testing in breast cancer: Current status and future directions. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 23(11), 1422-1432.
- Alfzal, M, Z, & Vahdat, L, T. (2024). Evolving management of breast cancer in the era of predictive biomarkers and precision medicine. *Journal of Personalized Medicine*, 14(7), 719.
- Hartkopf, A, D, Grischke, E, M, & Brucker, S, Y. (2020). Endocrine-resistant breast cancer: mechanisms and treatment. *Breast Care*, 15(4), 347-354.
- Miller, T, W. (2013, January). Endocrine resistance: what do we know? In American Society of Clinical Oncology Educational Book. *American Society of Clinical Oncology*. Annual Meeting.
- Salek M, Silverstein A, Tilly A, Gassant P, Y, Gunasekera S, Hordofa D, F, ... & Kaye E, C. (2023). Factors influencing treatment decision making for cancer patients in low and middle income countries: a scoping review. *Cancer Medicine*, 12(17), 18133-18152.
- Sio, T, T, Chang, K, Jayakrishnan, R, Wu, D, Politi, M, Malacarne, D, ... & Chung, M. (2014). Patient age is related to decision-making, treatment selection, and perceived quality of life in breast cancer survivors. *World Journal of Surgical Oncology*, 12, 1-8.
- Wang X, Zhao S, Xin Q, Zhang Y, Wang K, & Li M. (2024). Recent progress of CDK4/6 inhibitors' current practice in breast cancer. *Cancer Gene Therapy*, 31(9), 1283-1291.
- Shanabag, A, Armand, J, Son, E, & Yang, H, W. (2025). Targeting CDK4/6 in breast cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 1-11.
- Gennari, A, Qureshi, S, Ormene, C, Toppmeyer, D, L, & Ganesan, S. (2021). Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 11, 693104.
- Cardoso, F, Paluch-Shimon, S, Schumacher-Wulf, E, Matos, L, Gelmon, K, Aapro, M, S, ... & Winer, E, P. (2024). 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *The Breast*, 76, 103756.
- Gennari, A, André, F, Barrios, C, H, Cortes, J, de Azambuja, E, DeMichele, A, ... & Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 32(12), 1475-1495.
- Henry, N, L, Somerfield, M, R, Dayao, Z, Elias, A, Kalinsky, K, McShane, L, M, ... & DeMichele, A. (2022). Biomarkers for systemic therapy in metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 40(27), 3205-3221.
- Shah, M, Nunes, M, R, & Stearns, V. (2018). CDK4/6 inhibitors: game changers in the management of hormone receptor-positive advanced breast cancer? *Oncology (Williston Park, NY)*, 32(5), 216.
- Gnant, M, Balic, M, Singer, C, F, Rinnerthaler, G, Pfeiler, G, Suppan, C, ... & Bartsch, R. (2024). Evolving treatment paradigms after CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer: position paper on optimized sequencing. *Memo-Magazine of European Medical Oncology*, 1-15.
- Abdel-Razeq, H, & Sharaf, B. (2023). Expanding the clinical use of CDK4/6 inhibitors in the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer from metastatic setting to adjuvant setting. *Drug Design, Development and Therapy*, 727-735.
- Slamon, D, Lipatov, O, Nowecki, Z, McAndrew, N, Kukielka-Budny, B, Stroyakovskiy, D, ... & Hortobagyi, G. (2024). Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 390(12), 1080-1091.
- Luyendijk, M, Blommestein, H, Uyl-de Groot, C, Siesling, S, & Jager, A. (2023). Regulatory approval, reimbursement, and clinical use of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer in the Netherlands. *JAMA Network Open*, 6(2), e2256170-e2256170.
- Liu, Y, Wu, J, Ji, Z, Chen, L, Zou, J, Zheng, J, ... & Li, Z. (2023). Comparative efficacy and safety of different combinations of three CDK4/6 inhibitors with endocrine therapies in HR+/HER2- metastatic or advanced breast cancer patients: a network meta-analysis. *BMC Cancer*, 23(1), 816.

Publié par

**WILEY**

Rendez-vous sur le site <https://breastcancer.knowledgehub.wiley.com/> pour y trouver des ressources supplémentaires

