

Medicina personalizzata e inibitori della chinasi ciclina-dipendente 4/6 (CDK4/6) nel trattamento del tumore al seno

Profilazione molecolare, test genetico, resistenza endocrina e inibitori di CDK4/6

Approcci di trattamento individualizzati per il tumore al seno (BC)^{1,2,3,4}



Nel 2020, sono stati segnalati 2,3 milioni di nuovi casi di tumore al seno, con 685.000 decessi registrati in tutto il mondo



Il trattamento individualizzato nel tumore al seno si riferisce all'utilizzo di terapie antitumorali per un sottoinsieme di pazienti il cui tumore mostra specifiche caratteristiche molecolari o cellulari



La profilazione molecolare e i test genomici sono ampiamente utilizzati per guidare i trattamenti personalizzati



Gli approcci di trattamento personalizzato possono stratificare il rischio di recidiva di una persona dal tumore al seno in base a fattori clinici e biologici e contribuiscono alla scelta delle terapie antitumorali appropriate

Profilazione molecolare^{1,5,6}



La profilazione molecolare è la valutazione del contenuto genomico e/o delle proteine all'interno di un tessuto tumorale



Dopo la profilazione molecolare, vengono utilizzati strumenti bioinformatici per valutare le correlazioni fra le alterazioni di geni/proteine per orientare le decisioni legate ai trattamenti

Tecniche di profilazione molecolare



- Immunoistochimica (IHC)
- Sequenziamento con il metodo di Sanger
- Pirosequenziamento
- Analisi dei frammenti
- Ibridazione *in situ* (ISH)
- Reazione a catena della polimerasi
- Sequenziamento di nuova generazione
- ISH cromogenica (CISH)
- ISH fluorescente (FISH)



Biomarcatori importanti di IHC

- Recettore degli estrogeni (ER)
- Recettore del progesterone (PR)
- Recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2)
- Marcatori di proliferazione come Ki-67



Il tumore al seno può essere classificato in quattro sottotipi molecolari principali e nei loro

- Luminal A (positivo a ER [ER+] e/o positivo a PR [PR+], negativo a HER2 [HER2-])
- Luminal B (ER+ e/o PR+, positivo a HER2 [HER2+])
- Tripla negatività o simile al basale (ER-, PR-, HER2-)
- HER2 arricchito (ER-, PR- e HER2+)



L'uso dei biomarcatori, che includono i sottotipi di tumore al seno, possono contribuire alla determinazione della prognosi e nel processo decisionale relativo al trattamento di supporto

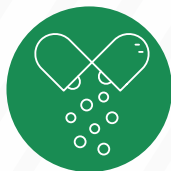
Test genetici⁷



- I test genetici prevedono l'analisi contemporanea di molteplici geni per generare punteggi clinici che forniscono informazioni prognostiche (ricidiva/sopravvivenza) o predittive (risposta al trattamento)
- I test multigenici come Oncotype DX, EndoPredict, MammaPrint e Prosigna vengono ampiamente utilizzati nella valutazione prognostica del tumore al seno HER2+ e HER2-
- Questi test sono in grado di identificare un gruppo di rischio da basso a intermedio che potrebbe non trarre beneficio dalla chemioterapia neoadiuvante
- Solo Oncotype e MammaPrint hanno un livello di evidenza A1



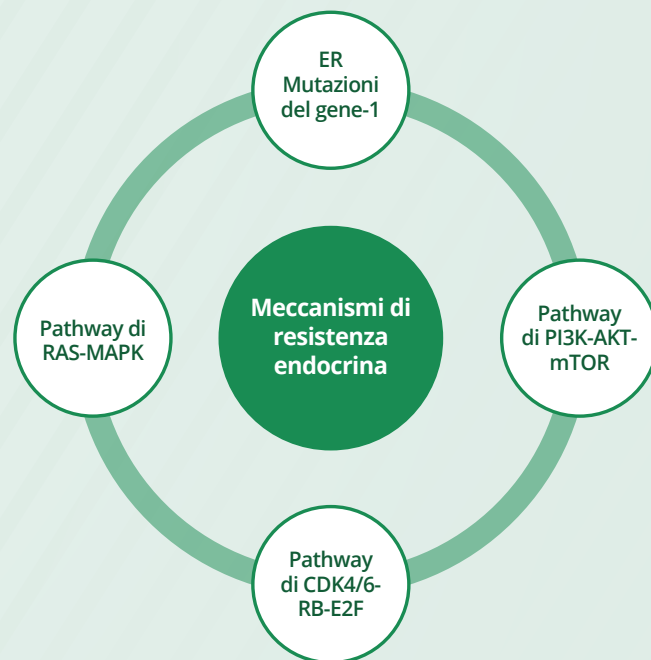
La resistenza endocrina rappresenta una sfida importante nel trattamento delle pazienti con tumore al seno ER+



All'incirca, dal 20% al 40% di tutti i tumori indirizzati alla terapia endocrina nel contesto adiuvante sviluppano successivamente resistenza endocrina e praticamente tutti i tumori ER+ sviluppano resistenza endocrina nel contesto metastatico

Meccanismi di resistenza endocrina

- L'espressione di ER nei tumori al seno può essere persa o modificata, portando alla comparsa della resistenza
- Le mutazioni del gene ER-1 possono una resistenza acquisita alla terapia endocrina
- I pathway coinvolti nello sviluppo della resistenza alla terapia endocrina includono:
 - Pathway della fosfoinositide 3 chinasi (PI3K)/AKT/bersaglio mammario (o meccanico) della rapamicina (mTOR)
 - Protein chinasi attivata da mitogeni/RAS (MAPK)
 - Chinasi ciclina-dipendente (CDK)
 - Proteina del retinoblastoma (RP)
 - Fattore di trascrizione 2 della regione iniziale (E2F)



Anche la sovraespressione/amplificazione di HER2 è un biomcatore della resistenza endocrina



Le opzioni di trattamento per superare i meccanismi di resistenza includono:

- Modulatore selettivi di ER
- Antagonisti completi di ER
- Degradatori selettivi di ER
- Chimera per la proteolisi mirata
- Antagonisti covalenti selettivi di ER
- Strategie combinate, come terapia endocrina + inibitori di CDK4/6 e inibitori di ER + PIK3CA

Fattori delle pazienti che influiscono sulle decisioni di trattamento relative al tumore al seno^{11,12}



Caratteristiche delle pazienti che possono influenzare il processo decisionale relativo al trattamento

- Età biologica
- Sesso
- Comorbidità
- Stato di validità
- Stato della menopausa
- COVID-19 e altre malattie infettive

Le caratteristiche patologiche, cliniche e molecolari del tumore al seno devono essere tenute in considerazione per progettare la strategia di trattamento per ciascuna paziente



La resistenza alle terapie convenzionali è una sfida importante nel tumore al seno



Una terapia mirata al ciclo cellulare per inibire la crescita incontrollata delle cellule tumorali è una strategia fattibile e promettente per il trattamento del tumore al seno



CDK4 e CDK6 sono enzimi fondamentali che regolano la divisione cellulare

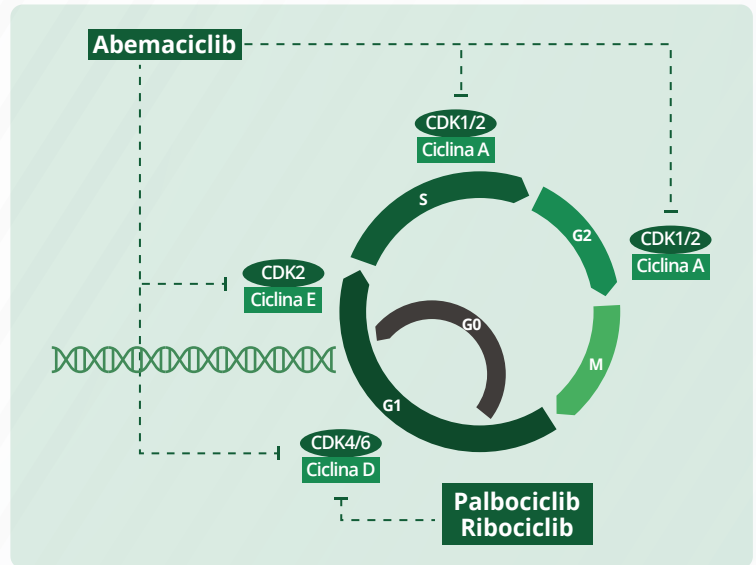


Al momento, tre inibitori di CDK4/6 sono approvati per il trattamento del tumore al seno HR+ in stato avanzato

- Palbociclib
- Ribociclib
- Abemaciclib

Meccanismo di azione degli inibitori di CDK4/6

- CDK4 e CDK6 si legano alle cicline di tipo D per formare complessi ciclina-CDK che regolano il ciclo cellulare
- Gli inibitori di CDK4/6 limitano l'attività chinastica del complesso ciclina-CDK e arrestano la progressione del ciclo cellulare nella fase G1



Farmacocinetica e farmacodinamica

	Emivita	Arresto del ciclo cellulare	Sito primario del metabolismo	Bersagli	Dosaggio
Palbociclib	29 (+/-5) ore	Fase G1	Fegato	CDK4 e CDK6	125 mg; una volta al giorno per 21 giorni, seguito da 7 giorni di interruzione
Ribociclib	32 ore	Fase G1	Fegato	CDK4 e CDK6	600 mg; una volta al giorno per 21 giorni, seguito da 7 giorni di interruzione
Abemaciclib	18,3 ore	Fase G1, G2	Fegato	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDK14 e CDKs16-18	150 mg; due volte al giorno in modo continuativo

Posizionamento degli inibitori di CDK4/6 nel paradigma di trattamento del tumore al seno^{14,19,20}



Il tumore al seno HR+/HER2- ha un'elevata sensibilità agli inibitori di CDK4/6

In combinazione con un inibitore dell'aromatasi (AI) o fulvestrant, gli inibitori di CDK4/6 sono consigliati come trattamento di prima linea per la maggior parte delle pazienti con tumore al seno HR+/HER2- in stadio avanzato

È anche possibile somministrare una terapia endocrina combinata con un inibitore di CDK4/6 come terapia di seconda linea per pazienti con tumore al seno HR+/HER2- in

È stato dimostrato che l'utilizzo degli inibitori di CDK4/6 migliora notevolmente la sopravvivenza delle pazienti con tumore al seno HR+/HER2- in stadio avanzato e che migliora la sopravvivenza libera da malattia invasiva delle pazienti con tumore al seno HR+/HER2- in stato iniziale

Sperimentazioni cliniche sugli inibitori di CDK4/6 per il tumore al seno in fase iniziale^{21,22}



Sperimentazione PALLAS
Sperimentazione clinica in aperto, randomizzata di fase III

- **Partecipanti allo studio:** pazienti con tumore al seno in fase iniziale di stadio II-III (n. = 5.761)
- **Trattamento:** palbociclib 125 mg tutti i giorni; 3 settimane di somministrazione seguite da 1 settimana di interruzione, per 2 anni
- **Endpoint primario:** sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS)
 - Gruppo CDK 4/6: 84,2% ◦ Controllo: 84,5% [HR = 0,96; p = 0,65; follow-up medio = 31 mesi]



Sperimentazione
Sperimentazione clinica in aperto, randomizzata di fase III

- **Partecipanti allo studio:** pazienti con tumore al seno HR+, HER2- ad alto rischio, e in fase iniziale (N = 5.637)
- **Trattamento:** abemaciclib 150 mg due volte al giorno per 2 anni
- **Endpoint primario:** iDFS
 - Gruppo CDK 4/6: 92,3% ◦ Controllo: 89,3% [HR = 0,75; p = 0,003; follow-up medio = 19 mesi]



Sperimentazione NATALEE
Sperimentazione clinica in aperto, randomizzata di fase III

- **Partecipanti allo studio:** pazienti con tumore al seno in fase iniziale di stadio II-III (n. = 4.000 stimate)
- **Trattamento:** AI non steroideo (NSAI) più ribociclib a 400 mg tutti i giorni, 3 settimane di somministrazione seguite da 1 settimana di interruzione, per 3 anni
- **Endpoint primario:** iDFS
 - Ribociclib più NSAI: 90,4% ◦ Solo NSAI: 87,1% [HR = 0,75; p = 0,003; follow-up medio = 27,7 mesi]



Sperimentazione PENELOPE
Sperimentazione clinica controllata con placebo, randomizzata, di fase III

- **Partecipanti allo studio:** pazienti con rischio elevato dopo chemioterapia neoadiuvante (n. = 1.250)
- **Trattamento:** palbociclib 125 mg tutti i giorni; 3 settimane di somministrazione seguite da 1 settimana di interruzione, per 1 anno
- **Endpoint primario:** iDFS
 - Gruppo CDK 4/6: 81,2% ◦ Controllo: 77,7% [HR = 0,93; p = 0,525; follow-up medio = 42,8 mesi]

*HR: rapporto di rischio

Sperimentazioni cliniche sugli inibitori di CDK4/6 per il tumore al seno metastatico (MBC)¹³

Sperimentazione	MONARCH-2	MONARCH-3	PALOMA-2	MONALEESA-2
Fase	III	III	III	III
N	669	493	666	668
Trattamenti	Fulvestrant + abemaciclib rispetto a placebo	NSAI + abemaciclib rispetto a placebo	Letrozolo + palbociclib rispetto a placebo	Letrozolo + ribociclib rispetto a placebo
Endpoint primario	PFS 16,4 rispetto a 9,3 mesi (HR = 0,553, IC al 95%: 0,449-0,681)	PFS 28,18 vs 14,76 mesi (HR = 0,540, IC al 95%: 0,418-0,698)	PFS 24,8 vs 14,5 mesi (HR = 0,58, IC al 95%: 0,46-0,72)	PFS 25,3 rispetto a 16,0 mesi (HR = 0,568, IC al 95%: 0,457-0,704)

PFS: sopravvivenza libera da progressione

Approvazione per l'uso clinico^{13,14,23}

- ✓ La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha approvato palbociclib, abemaciclib e ribociclib per il tumore al seno HR +/HER2- in stadio avanzato
- ✓ L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha approvato palbociclib, ribociclib e abemaciclib per il trattamento del tumore al seno metastatico HR+ e HER2-
- ✓ Ribociclib e abemaciclib sono ora approvati per il tumore al seno in stadio iniziale sia dall'EMA che dalla FDA

Efficacia e sicurezza nella classe degli inibitori di CDK4/6²⁴



Una recente meta-analisi di rete in cui si confrontava l'efficacia e la sicurezza di combinazioni diverse di inibitori di CDK4/6 ha rivelato che abemaciclib più fulvestrant o ribociclib più AI risultavano promettenti per il trattamento del tumore al seno metastatico HR+/HER2 con efficacia e sicurezza superiori

Messaggi chiave

- ✓ I fattori clinici, patologici e biologici, inclusi i biomarcatori pertinenti, sono fondamentali per ottimizzare i trattamenti per il tumore al seno con terapie antitumorali mirate
- ✓ Si consiglia una combinazione di inibitori di CDK4/6 e terapia endocrina come trattamento di prima linea per la maggior parte delle pazienti con tumore al seno metastatico 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, J. H., 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., Horvath, 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.
- George, M. 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, Y. (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., Kuzielka-Budny, B., Stroyakovskiy, D., ... & Hortobagay, 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., Sieling, 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.

Publicato da
WILEY

Visitare <https://breastcancer.knowledgehub.wiley.com/>
per risorse aggiuntive

