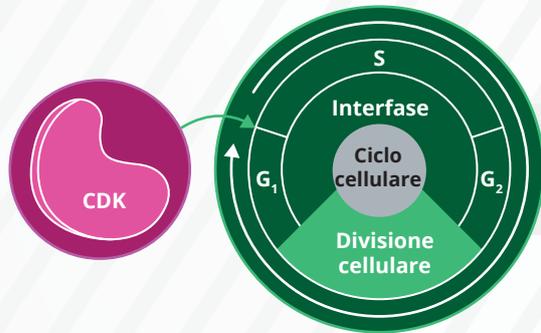


Inibitori delle CDK4/6 nel tumore del seno metastatico

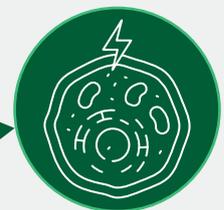
Meccanismi e nuove combinazioni terapeutiche per una migliore efficacia



CDK4 e CDK6 sono enzimi essenziali per il controllo del ciclo cellulare¹



Le CDK4/6 sono in grado di fosforilare la proteina RB, rilasciando il fattore di trascrizione E2F



Le segnalazioni mitogeniche regolano la ciclina D, che lega e attiva le CDK4/6

La progressione del ciclo cellulare viene innescata¹

L'attività iperattivata delle CDK4/6 porta a una crescita cellulare non controllata in assenza di segnalazioni mitogeniche¹



Il tumore del seno HR+ dipende in larga misura dalla ciclina D1, un bersaglio trascrizionale diretto dell'ER

La resistenza acquisita alla terapia endocrina è associata alla continua dipendenza del tumore del seno HR+ da ciclina D1 e CDK4/6²

Inibitori delle CDK4/CDK6 nella terapia del tumore del seno³



Tre inibitori delle CDK4/6 a piccole molecole sono clinicamente approvati per il trattamento del tumore del seno avanzato HR+/HER2-, in combinazione con la TE



Si legano alla tasca di legame con l'ATP delle CDK4/6, inattivano il complesso delle cicline D-CDK4/6 e impediscono la fosforilazione di RB³

Palbociclib ⁶	Ribociclib ⁸	Abemaciclib ⁷
Somministrato per via orale		
Selettivo per CDK4		
	Alta potenza nelle cellule CDK4-dipendenti	
Tossicità ematologica di grado 3 e 4		
		Tossicità ematologica meno frequente

*Abbreviazioni: CDK: chinasi ciclina-dipendente; RB: proteina retinoblastoma; HR: recettore ormonale; ER: recettore degli estrogeni; HER: recettore del fattore di crescita epidermico umano; TE: terapia endocrina; E2F: fattore di allungamento



- Si legano per bloccare le CDK4/6 monomeriche (inattive), impedendo l'assemblaggio dell'olenzima
- Attivano bersagli distinti di chinasi non CDK4/6

Non sono ancora stati identificati biomarcatori molecolari in grado di predire la sensibilità o la resistenza all'inibizione delle CDK4/6 - Marcatori potenziali in corso di valutazione:

! Amplificazione della ciclina D1

! Perdita di RB1 funzionale

! *CCNE1*

! Mutazioni *PIK3CA*

! Mutazioni *ESR1*



Risultati di uno studio clinico sugli inibitori delle CDK4/6⁴

- Elevata attività antiproliferativa e clinica della monoterapia con inibitori delle CDK4/6 nel tumore del seno HR+
- Miglioramento sinergico della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale in associazione alla TE
- Superamento della resistenza alla terapia endocrina
- Benefici dimostrati per le donne in pre- e post-menopausa

Risposte estrinseche ed intrinseche delle cellule tumorali alla inibizione delle CDK4/6¹



Legame sostenuto e inibizione di ulteriori funzioni di E2F

- Arresto proliferativo
- Blocca la risposta del danno al DNA
- Rimodellamento della cromatina
- Metabolismo, differenziazione e apoptosi



Senescenza RB-dipendente

- Arresto del ciclo cellulare
- Rimodellamento della cromatina
- Disregolazione metabolica
- Resistenza all'apoptosi
- SASP



Legame sostenuto e inibizione di ulteriori funzioni di E2F

- Nelle neoplasie ematologiche:
 - disregolazione metabolica RB-indipendente
 - apoptosi
- Nei tumori solidi, come il tumore del seno:
 - la monoterapia con le CDK4/6 induce un'inibizione sostenuta di E2F
 - arresto proliferativo



Funzioni RB non canoniche

- Reclutamento dei modificatori degli istoni
- Attivazione di altri fattori di trascrizione



Substrati non-RB delle CDK4/6

- I bersagli fosforilati (FOXM1, DNMT1) sono importanti per la senescenza, l'apoptosi e l'immunogenicità



Impatto sul microambiente tumorale e risposta clinica

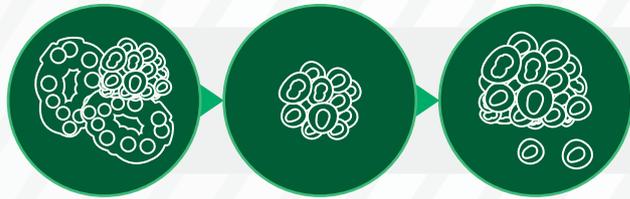
- Promuove la funzione effettrice dei linfociti T antitumorali
- Inibisce le cellule Treg immunosoppressive
- Induce fenotipi di senescenza nei fibroblasti; favorisce la crescita tumorale
- Arresto del ciclo cellulare nelle cellule endoteliali

*Abbreviazioni: *CCNE1*: Ciclina E; *DNMT1*: DNA metiltransferasi 1; *ESR1*: recettore alfa degli estrogeni; *FOXM1*: proteina forkhead box M1; *PIK3CA*: Subunità catalitica alfa di fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato 3-chinasi; *SASP*: Fenotipo secretorio associato alla senescenza; *Treg*: regolatorio T

Le pazienti che inizialmente rispondono al trattamento spesso sviluppano resistenza; molti tumori presentano una preesistente resistenza intrinseca agli inibitori delle CDK4/6²

Identificare i meccanismi alla base della resistenza consente la scelta del trattamento in seguito alla progressione di malattia⁵

- ❗ La segnalazione PI3K-AKT partecipa all'attivazione non canonica del complesso ciclina D-CDK2; l'inibizione della via PI3K-AKT supera la resistenza
- ❗ Gli inibitori del checkpoint immunitario anti-PD1 e anti-CTLA4 mostrano benefici nelle popolazioni resistenti
- ❗ Continuare CDK4/6i attraverso la progressione sostituendo TE o CDK4/6i



Futuri approcci terapeutici in seguito alla progressione sugli inibitori di CDK4/6^{2,5}

Sopravvivenza libera da progressione (in mesi) ottenuta con le combinazioni terapeutiche indicate

MAINTAIN (inibitori delle CDK4/6)⁹

Ribociclib + Cambio TE: 5,29

Placebo + Cambio TE: 2,76

PADA-1 (terapia endocrina)¹⁰

Fulvestrant (TE) + palbociclib: 12,8

Inibitore dell'aromatasi + palbociclib: 5,8

EMERALD (terapia endocrina)¹¹

Tutte le pazienti

Elacestrant: 34,3

TE (SERD di scelta): 20,4

Pazienti con mutazione ESR1

Elacestrant: 40,8

TE (SERD di scelta): 19,1

SERENA-2 (SERD orali)

Tutte le pazienti

Camizestrant: 7,2

Fulvestrant: 3,7

7,7

75 mg 150 mg

Rilevate mutazioni ESR1

Camizestrant: 6,3

Fulvestrant: 2,2

9,2

75 mg 150 mg

CAPItello-291 (inibitore della via PI3K)

Tutte le pazienti

Capivasertib + fulvestrant: 7,2

Placebo + fulvestrant: 3,6

Popolazione con alterazione della via AKT

Capivasertib + fulvestrant: 7,3

Placebo + fulvestrant: 3,1

DESTINY-Breast04 (anticorpo farmaco-coniugato anti-HER2)

Trastuzumab deruxtecan: 8,8

TPC: 4,2

TROPiCS-02 (anticorpo farmaco-coniugato anti Trop2)¹²

Sacituzumab govitecan: 5,2

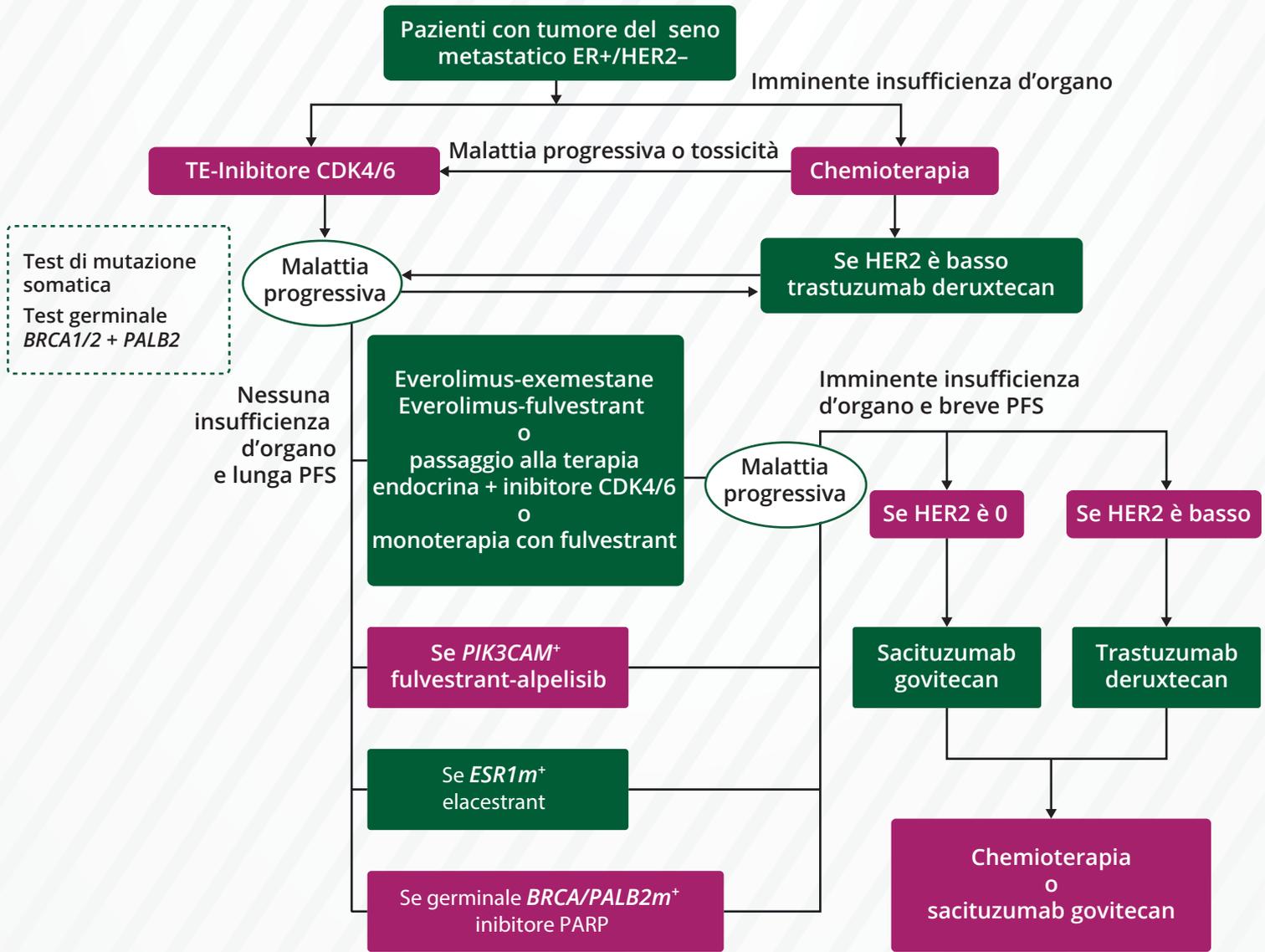
TPC: 4,0

TROPION-Breast01 (anticorpo farmaco-coniugato anti Trop2)

Datopotamab deruxtecan: 6,9

Chemioterapia 4,9

*Abbreviazioni: PI3K: fosfatidilinositolo 3-chinasi; SERD: modulatore selettivo del recettore degli estrogeni; TPC: trattamento a scelta del medico



Messaggi chiave

Gli inibitori delle CDK4/6 hanno migliorato drasticamente gli esiti clinici nelle pazienti con tumore del seno in fase iniziale e metastatico HR+, HER2-

La valutazione di nuove combinazioni terapeutiche aiuterà a identificare nuovi approcci per superare la resistenza al trattamento

Bibliografia:

- 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.
- Bardia, A., Accordino, M. K., Codruta Chiuza, 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., Moroese, R., ... & Mayer, I. (2018). Abstract G51-07: Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-5N-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), G51-07.
- 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>

