

Uso degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti 4/6 per il trattamento del cancro al seno avanzato positivo ai recettori ormonali

Gestione clinica degli eventi avversi e della progressione della malattia dopo il trattamento



Cancro al seno (BC) HER2-negativo positivo al recettore ormonale (HR)

- Tipo di cancro più diffuso (70%)¹
- Rischio di recidiva più alto a 0-2 anni²
- La terapia endocrina adiuvante (TE) riduce la recidiva e la mortalità della malattia^{1,3}

- Modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (ER) (SERM)
Esempio: tamoxifene orale
- Inibitori dell'aromatasi (Ais)
Esempio: anastrozolo, letrozolo ed exemestane orali
- Degradatori/regolatori selettivi di ER (SERD)
Esempio: fulvestrant intramuscolare



La sensibilità alla TE determina la ricaduta e la sopravvivenza²

Classificazione	Tempo di ricaduta	Sopravvivenza globale mediana
Resistente al sistema endocrino primario	Entro 0-2 anni dalla TE	27,2 mesi
Resistente al sistema endocrino secondario	Dopo 2 anni/entro 1 anno dal completamento della TE	38,4 mesi
Sensibile al sistema endocrino	>1 anno dal completamento della TE adiuvante/nessuna esposizione precedente alla TE	43,2 mesi

- Il gruppo primario endocrino-resistente ha la prognosi peggiore
- Le pazienti sono relativamente più giovani e presentano recidive viscerali frequenti, ad esempio metastasi al fegato



Circa il 40% delle pazienti presenta una ricaduta a causa della resistenza acquisita alla TE^{2,4}

Superamento della resistenza endocrina con gli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6) (CDK4/6i)

Le CDK4/6, insieme alla ciclina D1, controllano la transizione della fase G1-S del ciclo cellulare⁵

La resistenza acquisita alla TE è associata alla dipendenza dalla ciclina D1 e dalla CDK4/6⁶

S1	S2
Elevata espressione della ciclina D1 nelle cellule BC HR+ ⁷ <ul style="list-style-type: none"> • Bersaglio trascrizionale diretto dell'ER • Indotto da segnali oncogenici e RTK 	Attivazione ormono-indipendente dell'ER da parte della ciclina D1 ⁸

- ✓ Piccole molecole, che si legano alla tasca di legame dell'ATP di CDK4/6, inattivano il complesso ciclina D-CDK4/6, impediscono la fosforilazione della proteina retinoblastoma e inducono l'arresto del ciclo cellulare⁶
- ✓ I CDK4/6i, in combinazione con la TE, sono approvati per l'uso clinico nel BC HR+ in fase avanzata e come terapia di prima linea, in combinazione con gli inibitori dell'aromatasi (IA), nel BC in fase iniziale ad alto rischio⁷



*Abbreviazioni: ATP: adenosina trifosfato. EGFR: recettore del fattore di crescita epidermico. ER: recettore degli estrogeni. HER2: recettore del fattore di crescita epidermico umano 2. RTK: recettore tirosina chinasi

Benefici di CDK4/6i nel BC metastatico⁵

Diversi studi clinici randomizzati dimostrano una SLP prolungata (in mesi) grazie al trattamento con CDK4/6i

Naïve a IA (sensibili alla TE)

PALOMA-2

24,8 ← Palbociclib + letrozolo

14,5 ← Placebo + letrozolo

MONARCH-3

28,2 ← Abemaciclib + letrozolo/anastrozolo

14,8 ← Placebo + letrozolo/anastrozolo

MONALEESA-2

25,3 ← Ribociclib + letrozolo

16,0 ← Placebo + letrozolo

DAWNA-2⁹

30,6 ← Dalpiciclib + letrozolo/anastrozolo

18,2 ← Placebo + letrozolo/anastrozolo

Pretrattati con IA (resistenti alla TE)

PALOMA-3

9,5 ← Palbociclib + fulvestrant

4,6 ← Placebo + fulvestrant

MONARCH-2

16,3 ← Abemaciclib + fulvestrant

9,3 ← Placebo + fulvestrant

DAWNA-1¹⁰

16,3 ← Dalpiciclib + fulvestrant

7,2 ← Placebo + fulvestrant

Naïve a IA e pretrattati con IA

MONALEESA-3

20,5 ← Ribociclib + fulvestrant

12,8 ← Placebo + fulvestrant

MONALEESA-7

23,8 ← Ribociclib + TE

13,0 ← Placebo + TE

Differenze nella farmacocinetica di CDK4/6i¹¹

Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
Tutti e tre sono biodisponibili per via orale		
Elevata selettività per CDK4 e CDK6		
	Rapporto di inibizione CDK4:CDK6 maggiore (~4)	
		Rapporto di inibizione CDK4:CDK6 maggiore di 5
		Attività aggiuntiva su più chinasi



I CDK4/6i hanno un'efficacia simile ma differiscono per i relativi profili di tossicità
Eventi avversi (EA) associati all'uso di CDK4/6i^{12,13}

EA ematologici

- Palbociclib e ribociclib: neutropenia asintomatica

EA non ematologici

- Abemaciclib causa prevalentemente tossicità gastrointestinale, con diarrea di grado 1-2, affaticamento e dolore addominale
- A differenza di palbociclib, abemaciclib e ribociclib causano epatotossicità
- Ribociclib prolunga il QTc in <5% delle pazienti, rendendo necessario il monitoraggio ECG durante i primi due cicli
- Ribociclib conferisce un rischio maggiore di lesioni respiratorie

*Abbreviazioni: ECG: elettrocardiogramma. SLP: sopravvivenza libera da progressione. QTc: intervallo QT



La **neutropenia** è il risultato dell'effetto citostatico dell'inibizione di CDK6 ed è reversibile

Gestione clinica

- Monitoraggio della conta ematica prima dell'inizio della terapia
- Considerare una riduzione della dose in caso di:
- Neutropenia ricorrente non complicata di grado 3
 - Recupero prolungato (>1 settimana) da neutropenia di grado 3
 - Neutropenia febbrile recuperata al grado 2



Malattia polmonare interstiziale (MPI)

Grave infiammazione polmonare segnalata nel trattamento con tutti e tre i CDK4/6i

Gestione clinica

- Monitoraggio regolare dei sintomi di MPI o polmonite (ipossia, tosse, dispnea)
- Sospensione o interruzione del trattamento in caso di comparsa e/o peggioramento di sintomi di grado >2



Tromboembolia venerea

Abemaciclib + terapia ormonale: 2%
Solo terapia ormonale: 0,5%
Rapporto di rischio: 2,62

Gestione clinica

Trattamento principale con anticoagulanti



Prolungamento del QTcF

Il prolungamento dell'intervallo QT associato al trattamento con palbociclib e ribociclib è dose-dipendente e clinicamente non complicato

Gestione clinica

Analisi dei farmaci concomitanti che aumentano ulteriormente il rischio di prolungamento del QTcF



Diarrea

La tossicità gastrointestinale di abemaciclib non influisce sull'entità del beneficio (SLP in mesi)

- Diarrea entro 7 giorni: 28,2
- Assenza di diarrea nei primi 7 giorni: 29,1
- Placebo: 14,8

Gestione clinica

- Trattamento con agenti antidiarroici come la loperamide
- Raccomandare di aumentare l'assunzione di liquidi ed evitare il consumo di lattosio e alcol
- Considerare la sospensione della dose in caso di sintomi di grado 2 o superiore
- Il grado 3 o 4 può richiedere l'ospedalizzazione

✓ Gli EA vengono gestiti efficacemente con farmaci di supporto e/o aggiustamenti della dose, senza alcun peggioramento della SLP



Impatto del trattamento con CDK4/6i sulla qualità di vita (QoL)^{15,16}

Nel complesso, l'aggiunta di CDK4/6i alla TE non peggiora la HR-QoL delle pazienti

- Tendenza positiva al miglioramento del dolore

Eccezione: le tossicità gastrointestinali influenzano la HR-QoL delle pazienti trattate con abemaciclib



Impatto dell'età sull'efficacia di CDK4/6i^{17,18}

- A causa delle maggiori comorbidità, le pazienti più anziane possono considerare la QoL altrettanto importante o persino più importante della sopravvivenza
- Il trattamento con CDK4/6i + TE è ugualmente efficace nelle pazienti anziane
- Le pazienti più anziane sperimentano una tossicità simile o leggermente maggiore rispetto alle pazienti più giovani

Le pazienti con BC metastatico trattate con la terapia di combinazione progrediranno a causa della resistenza geneticamente acquisita alla TE, ai CDK4/6i o a entrambi

MONALEESA -2, -3, -7



Ribociclib vs placebo

- Frequenza di mutazioni nei geni *ESR1*, *RB1*, *FAT3* e *TET2* più alta alla fine del trattamento
- La percentuale di pazienti con un elevato carico mutazionale totale¹⁹ (>10 mutazioni/MB) è aumentata alla fine del trattamento nel braccio ribociclib rispetto al placebo



Meccanismi di resistenza alla combinazione di CDK4/6i e TE²⁰

- Aumento di CDK6/ciclina D1
- Aumento di CDK2/ciclina E1 (CCNE1)
- Alterazioni della via RAS/MAPK
- Perdita o mutazione di *RB1*
- Alterazione della via PI3K/AKT

*Abbreviazioni: HR-QoL: qualità della vita correlata alla salute. QTcF: intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca mediante la formula di Fridericia

Strategie terapeutiche dopo la progressione durante la terapia con CDK4/6i²⁰

MANTENIMENTO (SLP in mesi)

- 5,29 Ribociclib + TE di switch
- 2,76 Placebo + TE di switch
 - Continuazione con CDK4/6i oltre la progressione. Il passaggio a CDK4/6i offre un ulteriore vantaggio

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

- 10,1 Trastuzumab deruxtecan
- 5,4 TPC

PACE (palbociclib + fulvestrant (SERD) + avelumab)

- 4,8 Fulvestrant
- 4,6 F+palbociclib
- 8,1 F+P+avelumab
 - L'aggiunta dell'immunoterapia favorisce la SLP

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

- 5,5 Sacituzumab govitecan
- 4,0 TPC

PADA-1 (TE)²¹

- 11,9 Fulvestrant (TE) + palbociclib
- 5,7 IA + palbociclib

EMERALD (TE in pazienti con mutazione *ESR1*)²² (tasso di SLP)

- 34,3% Elacestrant
- 20,4% TE (SERD a scelta)

SOLAR-1: alpelisib nelle pazienti con mutazione *PIK3CA*²¹

- 11,0 Alpelisib + fulvestrant
- 5,7 Placebo + fulvestrant

SERENA-2 (SERD orali nelle pazienti con mutazioni *ESR1*)²¹

- 7,2 Camizestrant
- 3,7 Fulvestrant

CAPiello-291: capivasertib nelle pazienti con alterazioni della via AKT²¹

- 10,3 Capivasertib + fulvestrant
- 4,8 Placebo + fulvestrant

INAVO120: inavolisib nelle pazienti con mutazione *PIK3CA*²¹

- 15 Inavolisib + palbociclib + fulvestrant
- 7,3 Placebo + palbociclib + fulvestrant
 - La riduzione precoce del DNA tumorale circolante (ctDNA) di *PIK3CA* in campioni di plasma di pazienti trattate con palbociclib e fulvestrant predice fortemente un miglioramento della SLP²³

Messaggi chiave

- La combinazione di CDK4/6i e TE prolunga la SLP nelle pazienti con HER2-BC HR+ avanzato
- Le riduzioni della dose consentono di controllare gli eventi avversi correlati al trattamento con CDK4/6i senza compromettere l'efficacia, nonché di preservare la QoL della paziente
- Il monitoraggio della presenza di mutazioni genetiche acquisite nel pool di DNA tumorale circolante consente di sviluppare approcci terapeutici mirati in seguito alla progressione della malattia durante la terapia con CDK4/6i

Fonti

- Patel, R., Klein, P., Tiersten, A., & Sparano, J. A. (2023). An emerging generation of endocrine therapies in breast cancer: A clinical perspective. *NPJ Breast Cancer*, 9(1).
- Lambertini, M., Blondeaux, E., Bisagni, G., Mura, S., De Placido, S., De Laurentis, M., ... & Del Mastro, L. (2023). Prognostic and clinical impact of the endocrine resistance/sensitivity classification according to international consensus guidelines for advanced breast cancer: An individual patient-level analysis from the Mammella InterGruppo (MIG) and Gruppo Italiano Mammella (GIM) studies. *EClinicalMedicine*, 59, 101931.
- Davies, K. J., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D. J., Darby, S. C., ... & Petró, R. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378(9793), 771-784.
- Hanker, A. B., Sudhan, D. R., & Arteaga, C. L. (2020). Overcoming endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Cell*, 37(4), 496-513.
- Lee, J. S., Hackbart, H., Cui, X., & Yuan, Y. (2023). CDK4/6 inhibitor resistance in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Translational research, clinical trials, and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11791.
- Fassi, A., Geng, Y., & Siciński, P. (2022). CDK4 and CDK6 kinases: From basic science to cancer therapy. *Science*, 375(6577).
- Zwijsen, R., Wientjens, E., Klompmaker, R., Van Der Sman, J., Bernards, R., & Michalides, R. (1997). CDK-independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. *Cell*, 88(3), 405-415.
- Onesti, C. E., & Jerusalem, G. (2020). CDK4/6 inhibitors in breast cancer: Differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 21(3), 283-298.
- Xu, B., Zhang, Q., Zhang, P., Hu, X., Li, W., Tong, Z., ... & Zhu, X. (2022). LBA16 Dapiciclib plus letrozole or anastrozole as first-line treatment for HR+/HER2- advanced breast cancer (DAWNA-2): A phase III trial. *Annals of Oncology*, 33, S1384-S1385.
- Xu, B., Zhang, Q., Zhang, P., Hu, X., Li, W., Tong, Z., ... & Zou, J. (2021). Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: A randomised, phase 3 trial. *Nature Medicine*, 27(11), 1904-1909.
- Grinshpun, A., Tolane, S. M., Burstein, H. J., Jeselsohn, R., & Mayer, E. L. (2023). The dilemma of selecting a first line CDK4/6 inhibitor for hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 9(1).
- Mastrantonio, L., Orlandi, A., Palazzo, A., Garufi, G., Fabi, A., Daniele, G., ... & Bria, E. (2023). The likelihood of being helped or harmed as a patient-centred tool to assess cyclin dependent kinase 4/6 inhibitors clinical impact and safety in metastatic breast cancer: A systematic review and sensitivity-analysis. *EClinicalMedicine*, 56, 101824.
- Rugo, H. S., Huober, J., Garcia-Sánchez, J. A., Masuda, N., Sohn, J., André, V., ... & Goetz, M. P. (2020). Management of abemaciclib-associated adverse events in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: safety analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *The Oncologist*, 26(1), e53-e65.
- Thill, M., & Schmidt, M. (2018). Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10, 175883591879332.
- Rugo, H. S., Harmer, V., O'Shaughnessy, J., Jhaveri, K., Tolane, S. M., Cardoso, F., ... & Fasching, P. A. (2023). Quality of life with ribociclib versus abemaciclib as first-line treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer: A matching-adjusted indirect comparison. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 15, 175883592311528.
- Harbeck, N., Franke, F., Villanueva-Vázquez, R., Lu, Y., Tripathy, D., Chow, L. W. C., ... & Bardia, A. (2020). Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: Results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12, 175883592094306.
- Battisti, N. M. L., De Glas, N. A., Sedrak, M. S., Loh, K. P., Liposits, G., Soto-Pérez-de-Celis, E., ... & Ring, A. (2018). Use of cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors in older patients with ER-positive HER2-negative breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10, 175883591880961.
- Hamilton, E., Kim, J. H., Eigellén, N., Mavroudis, D., Medjan, D., Marconato, H. M. F., ... & Guarnieri, V. (2023). Efficacy and safety results by age in monarchE: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *Journal of Clinical Oncology*, 41(16_suppl), 501.
- André, F., Solovieff, N., Su, F., Bardia, A., Neven, P., Yap, Y., ... & Arteaga, C. L. (2023). Abstract P5-02-14: Identification of mechanisms of acquired resistance to ribociclib plus endocrine therapy using baseline and end-of-treatment circulating tumor DNA samples in the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Cancer Research*, 83(5 Supplement), P5-14.
- Zhou, F. H., Downton, T., Freilander, A., Hurwitz, J., Caldon, C. E., & Lim, E. (2023). CDK4/6 inhibitor resistance in estrogen receptor positive breast cancer, a 2023 perspective. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11.
- Mittal, A., Valiente, C. M., Tamimi, F., Schlam, I., Sammons, S., Tolane, S. M., & Tarantino, P. (2023). Filling the gap after CDK4/6 inhibitors: novel endocrine and biologic treatment options for metastatic hormone receptor positive breast cancer. *Cancers*, 15(7), 2015.
- Bidard, F., Kaklamani, V., 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), 3246-3256.
- O'Leary, B., Hrebien, S., Morden, J. P., Beaney, M., Fribbens, C., Huang, X., ... & Turner, N. C. (2018). Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. *Nature Communications*, 9(1).

