



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Π.Μ.Σ.: ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΜΑΣΤΟΥ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σωτηρία Σωτήριος Μαρκέλλου

A.M.: 7450772200017

**«ΤΟ RIBOCICLIB ΩΣ ΝΕΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ
ΜΑΣΤΟΥ: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ
ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ»**

Επιβλέποντες:

- α) Καθηγήτρια Φ. Ζαγουρή, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)
- β) Ομότιμος Καθηγητής Γ. Ζωγράφος, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ (Μέλος)
- γ) Καθηγητής Κ. Δημητρακάκης, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ (Μέλος)

Αθήνα, 06/02/2025

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ: ΦΛΩΡΑ ΖΑΓΟΥΡΗ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ
ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΑΘΗΝΩΝ, ΕΚΠΑ**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΖΩΓΡΑΦΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Α΄
ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΚΠΑ, ΓΝΑ
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΔΗΜΗΤΡΑΚΑΚΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΜΑΣΤΟΥ Α΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ (ACKNOWLEDGMENTS)

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στους αξιότιμους συναδέλφους της τριμελούς επιτροπής κ. Κωνσταντίνο Δημητρακάκη, της Α΄ Πανεπιστημιακής Γυναικολογικής και Μαιευτικής Κλινικής και κ. Γεώργιο Ζωγράφο της Α΄ Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής Αθηνών.

Επιπροσθέτως, τη μεγάλη μου ευγνωμοσύνη και τις πιο θερμές μου ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην επιβλέπουσα κα Φλώρα Ζαγουρή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Πανεπιστημιακής Θεραπευτικής Κλινικής για τη συνεχή υποστήριξη και καθοδήγηση της, καθώς υπήρξε καθοριστική η συμβολή της στις διαμόρφωση και ορθότητα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, τη διενέργεια των τελικών διορθώσεων καθώς και στην παροχή από μέρους της εξειδικευμένης και έγκυρης επιστημονικής γνώση.

Τέλος, όπως πάντα, αρωγοί στους στόχους και στην επαγγελματική μου σταδιοδρομία η οικογένειά μου και εγκάρδιοι φίλοι και συγγενείς, ο οποίοι ενστερνίζονται τις απόψεις και τα όνειρά μου, καθιστώντας τα εφικτά.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια από τις συχνότερες κακοήθειες παγκοσμίως. Οι αναστολές CDK4/6, όπως το ribociclib, έχουν αναδειχθεί ως μια σημαντική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ορμονοθετικό, HER2 -αρνητικό καρκίνο του μαστού. Αυτή η εργασία στοχεύει στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της θέσης του ribociclib στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού ως επικουρική θεραπεία, θεραπεία σε μεταστάσεις και νεο-επικουρική θεραπεία.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση του ribociclib σαν νέα θεραπευτική προσέγγιση για τον καρκίνο του μαστού, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, τους μοριακούς μηχανισμούς και τις μελλοντικές προοπτικές του.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των τρεχουσών κλινικών μελετών που διερευνούν τη χρήση του ribociclib στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Οι μελέτες κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τη φάση, το καθεστώς εγγραφής, τα σχήματα θεραπείας και τα καταληκτικά σημεία. Αξιολογήθηκαν δεδομένα από 38 κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων των MONALEESA-2, MONALEESA-7, TRINITI-1, NATALEE, RIBOLARIS, και LEADER.

Αποτελέσματα: Το ribociclib, σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία, έδειξε βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε σύγκριση με την ενδοκρινική θεραπεία μόνη της σε μελέτες όπως οι MONALEESA-2 και MONALEESA-7. Πολλές μελέτες, όπως οι NATALEE, LEADER και RIBOLARIS, βρίσκονται σε εξέλιξη και αναμένεται να παρέχουν περαιτέρω στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα του ribociclib ως επικουρική και νεο-επικουρική θεραπεία. Ωστόσο, η πρόωρη διακοπή της μελέτης EarLEE-1 λόγω παρενεργειών υπογραμμίζει την ανάγκη προσεκτικής παρακολούθησης της ασφάλειας.

Συμπεράσματα: Το ribociclib αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για τον καρκίνο του μαστού, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως επικουρική θεραπεία, θεραπεία σε μεταστάσεις και νεο-επικουρική θεραπεία. Ωστόσο, απαιτούνται

περαιτέρω δεδομένα από τρέχουσες μελέτες για την πλήρη κατανόηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της βέλτιστης θέσης του στην κλινική πρακτική. Η προσεκτική εξισορρόπηση του οφέλους και των κινδύνων, καθώς και η εξατομικευμένη προσέγγιση, θα είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων για τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού.

Λέξεις – Κλειδιά: καρκίνος του μαστού, ribociclib, αναστολέας CDK4/6, επικουρική θεραπεία, μεταστατική θεραπεία, νεο-επικουρική θεραπεία, κλινικές δοκιμές.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is one of the most common malignancies worldwide. CDK4/6 inhibitors, such as ribociclib, have emerged as an important therapeutic option for patients with hormone-positive, HER2-negative breast cancer. This work aims to evaluate the efficacy, safety και place of ribociclib in the treatment of breast cancer as adjuvant therapy, treatment in metastases και neoadjuvant therapy.

Aim: The aim of this study is to evaluate ribociclib as a novel therapeutic approach for breast cancer, in terms of treatment efficacy, molecular mechanisms και future perspectives.

Methods: A review of current clinical studies investigating the use of ribociclib in the treatment of breast cancer was performed. Studies were categorized by phase, enrolment status, treatment regimens και endpoints. Data from 38 clinical trials were evaluated, including MONALEESA-2, MONALEESA-7, TRINITI-1, NATALEE, RIBOLARIS, και LEADER.

Results: Ribociclib, in combination with endocrine therapy, showed improved progression-free survival (PFS) και higher response rates compared to endocrine therapy alone in studies such as MONALEESA-2 και MONALEESA-7. Several studies, such as NATALEE, LEADER και RIBOLARIS, are ongoing και are expected to provide further evidence on the efficacy of ribociclib as adjuvant και neoadjuvant therapy. However, the early discontinuation of the EarLEE-1 study due to side effects underlines the need for careful safety monitoring.

Conclusions: Ribociclib is a promising therapeutic option for breast cancer, with encouraging results as adjuvant therapy, treatment in metastases και neoadjuvant therapy. However, further data from ongoing studies are needed to fully understand its efficacy, safety και optimal position in clinical practice. Careful balancing of benefits και risks, as well as a personalized approach, will be crucial to optimize outcomes for breast cancer patients.

Keywords: breast cancer, ribociclib, CDK4/6 inhibitor, adjuvant therapy, metastatic therapy, neoadjuvant therapy, clinical trials.

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ CDK4/6	17
2.1 Μονοπάτι RB σε HR-θετικό καρκίνο του μαστού	21
2.2 Μηχανισμοί δράσης της αναστολής CDK4/6 στον καρκίνο του μαστού 24	
2.2.1 Διακοπή κυτταρικού κύκλου και γήρανση	24
2.2.2 Επιγενετική παρεμετροποίηση	26
2.2.3 Αποφυγή Απόπτωσης	27
2.2.4 Αυτοφαγία	27
2.2.5 Ανοσογονικότητα	29
2.2 Επίκτητη Αντοχή	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΤΟ RIBOCICLIB	36
4.1 Χρήση ribociclib σαν επικουρική θεραπεία	37
4.2 Χρήση ribociclib για τη θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του μαστού	42
4.3 Χρήση Ribociclib σα νέο-επικουρική θεραπεία	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	63

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 Συνοπτική απεικόνιση των μοριακών υποτύπων (προσαρμοσμένο από Feng, 2018).....	12
Πίνακας 2 Συγκεντρωτικός Πίνακας μελετών που χρησιμοποίησαν το ribociclib σαν επικουρική θεραπεία.....	38
Πίνακας 3 Κλινικές δοκιμές που έχουν ολοκληρωθεί.....	42
Πίνακας 4 Κλινικές Δοκιμές που είναι ενεργές	46
Πίνακας 5 Κλινικές μελέτες που βρίσκονται στη φάση συλλογής.	49
Πίνακας 6 Κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν το Ribociclib σα νέο-επικουρική θεραπεία	54

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 Επισκόπηση των βασικών πρωτεϊνών στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου.Οι CDK4/6i αναστέλλουν CDK4 και 6 παρόμοια με τους ενδογενείς αναστολείς p16, p21, και p27. Ως εκ τούτου, εμποδίζεται η φωσφορυλίωση του Rb, το Rb παραμένει ανενεργό και δεσμεύεται στο σύμπλεγμα παράγοντα μεταγραφής E2F. Δεδομένου ότι η μεταγραφή των γονιδίων που προκαλούνται από E2F όπως CCNA2, CCNE1, CCNB2, CDK2 και CDK1 δεν έχει ξεκινήσει, το υπό θεραπεία κύτταρο συλλαμβάνεται στη φάση G1 (Πηγή: Gamperrieder, 2016).....	14
Εικόνα 2 Σχηματική απεικόνιση της δράσης των αναστολέων CDK4/6. Οι CDK4 και οι CDK6 σε συνδυασμό με τις κυκλίνες τύπου αναστέλλουν το μονοπάτι Rb το οποίο ξεκινά τη μετάβαση ανάμεσα στις φάσεις G1 μέχρι S του κυτταρικού κύκλου. Οι αναστολείς CDK4/6 παρεμβαίνουν στη λειτουργία αυτών των κινασών και προκαλούν αναστολή της ανάπτυξης του κυττάρου (Πηγή: Sheikh, 2021).	18
Εικόνα 3 Χημικές δομές των palociclib, ribociclib και abemaciclib (Πηγή: Sheikh, 2021).....	19
Εικόνα 4 Χημικές δομές των fulvestrant και dalpiciclib (Πηγή: Sheikh, 2021).....	20
Εικόνα 5 Ο ρόλος της κυκλίνης D και των CDK4/6 στην προώθηση του κυτταρικού κύκλου στον καρκίνο του μαστού (Πηγή: Watt, 2022).....	22
Εικόνα 6 Αναστολή των εξαρτώμενων από κυκλίνη κινασών G1/S από αναστολείς CDK4/6. A Το τυπικό μοντέλο προτείνει ότι οι αναστολείς CDK4/6 αναστέλλουν τα ενεργά ολοένζυμα CDK4/6-κυκλίνης D-p21/p27, εμποδίζοντας τη φωσφορυλίωση RB από CDK4/6. B Δύο μοντέλα προτείνουν μηχανισμούς με τους οποίους οι αναστολείς CDK4/6 αναστέλλουν έμμεσα τη δραστηριότητα του CDK2 (Πηγή: Watt, 2020).....	25

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

CDK	Cyclin Dependent Kinase
FDA	Food και Drug Administration
RB	ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος
TME	Tumor Microenvironment
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
TTP	Time to Progression
PEP	Pre-operative Endocrine Prognostic
pCR	pathologic Complete Response
CBR	Clinical Benefit Rate
MTD	Maximum tolerated Dose
DLT	Dose Limiting Toxicity
TTF	Time to Treatment Failure
RFS	Recurrence Free Survival

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κεφάλαιο αυτό αποτελεί την εισαγωγή της εργασίας και πραγματεύεται τον καρκίνο του μαστού, τους μοριακούς του υποτύπους και τον ρόλο των CDK4/6 αναστολέων στη θεραπεία του. Ειδικότερα, εστιάζει στο ribociclib ως θεραπευτική προσέγγιση για τον καρκίνο του μαστού και αναφέρει τον σκοπό της εργασίας που είναι η διερεύνηση του μηχανισμού δράσης, της αποτελεσματικότητας και των μελλοντικών προοπτικών του συγκεκριμένου φαρμάκου.

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός καρκίνος σε σχέση όσον αφορά τη διάγνωσή του παγκοσμίως. Στην Ευρώπη, ο καρκίνος του μαστού ήταν η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες και στην Αμερική είναι η δεύτερη αιτία θανάτου. Η έγκαιρη ανίχνευση της ασθένειας μέσα από εκστρατείες προσυμπτωματικού ελέγχου και οι βελτιωμένες επιλογές θεραπείας για νόσο που έχει διαγνωστεί έχει μειώσει τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού σε σημαντικό βαθμό (Momenimovahed, 2019). Υπολογίζεται ότι 4 εκατομμύρια γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες ζουν με καρκίνο του μαστού και περισσότερες από 150.000 από αυτές τις γυναίκες ζουν με μεταστατική νόσο. Ενώ τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης για εντοπισμένο καρκίνο του μαστού είναι 99%, περιορίζονται στο 29% για ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με μεταστατική νόσο (Park, 2022). Ο θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς (HR+) καρκίνος του μαστού παραμένει ο πιο κοινός τύπος καρκίνου του μαστού που διαγιγνώσκεται στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη. Υπολογίζεται ότι το 70% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου του μαστού είναι HR+. Αυτού του είδους οι καρκίνοι, χαρακτηρίζονται από την ικανότητα να αντιμετωπίζονται με ορμονικά στοχευμένη θεραπεία (Kay, 2021, Curigiliano, 2023).

Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω με βάση τους μοριακούς υποτύπους του. Το 2000, πραγματοποιήθηκε προφίλ γονιδιακής έκφρασης 65 δειγμάτων καρκινικού μαστικού ιστού. Παρά την εντυπωσιακή ετερογένεια των προφίλ έκφρασης, προσδιορίστηκαν τέσσερις διακριτοί μοριακοί υπότυποι, και συγκεκριμένα ο "ER+/luminal like, βασικοκυτταρικό, Erbb2+ και φυσιολογικό". Αυτή η ταξινόμηση έχει συζητηθεί, βελτιωθεί και ενημερωθεί πολλές φορές, με αποτέλεσμα

τέσσερις έως έξι μεγάλες υποομάδες που χρησιμοποιούνται σήμερα (Πίνακας 1) (National Cancer Institute, 2020).

Οι HR+ (ορμονοευαίσθητοι) καρκίνοι του μαστού αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία των περιπτώσεων και περιλαμβάνουν τους luminal A και luminal B υποτύπους. Οι luminal A όγκοι χαρακτηρίζονται από υψηλή έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων (ER), απουσία υπερέκφρασης HER2 και χαμηλό δείκτη πολλαπλασιασμού Ki67. Σε αντίθεση, οι luminal B όγκοι εμφανίζουν χαμηλότερη έκφραση ER, μπορεί να είναι HER2+ και έχουν υψηλότερο δείκτη Ki67, υποδηλώνοντας μεγαλύτερο πολλαπλασιασμό. Ο υπότυπος του καρκίνου του μαστού HER2+ χαρακτηρίζεται από υπερέκφραση του υποδοχέα HER2 και μπορεί να είναι HR+ ή HR-. Οι HER2+/HR+ όγκοι μοιράζονται χαρακτηριστικά με τους luminal B όγκους, ενώ οι HER2+/HR- όγκοι έχουν πιο επιθετική βιολογία (. Οι βασικοκυτταρικοί όγκοι, που αντιπροσωπεύουν περίπου το 15% των καρκίνων του μαστού, είναι συνήθως τριπλά αρνητικοί (ER-, PR-, HER2-). Αυτοί οι όγκοι έχουν χαμηλή έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τους ορμονικούς υποδοχείς και υψηλή έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό (Hortobagyι, 2017).

Ο φυσιολογικός υπότυπος μοιάζει με τον luminal A, αλλά εμφανίζει υψηλή έκφραση γονιδίων που εκφράζονται φυσιολογικά στον μαστικό αδένα. Ωστόσο, η κλινική σημασία και ακόμη και η ύπαρξη αυτής της κατηγορίας παραμένει αμφιλεγόμενη. Η γνώση του μοριακού υπότυπου είναι κρίσιμη για τη θεραπευτική λήψη αποφάσεων, καθώς οι HR+ και HER2+ όγκοι είναι επιδεκτικοί στην ενδοκρινική θεραπεία και στους στοχευμένους παράγοντες αντι-HER2 αντίστοιχα, ενώ οι basal-like όγκοι αντιμετωπίζονται κυρίως με χημειοθεραπεία (Πίνακας 1)(Hortobagyι, 2017).

Πίνακας 1 Συνοπτική απεικόνιση των μοριακών υποτύπων (προσαρμοσμένο από Feng, 2018)

Υπότυπος	Προφίλ Γονιδιακής Έκφρασης	Συχνότητα
Luminal A	ER+, PR±, HER2-, Ki67 χαμηλό (< 14%)	~70 %
Luminal B	ER+, PR±, HER2 ±, Ki67 υψηλό (≥ 14%)	Σπάνιος

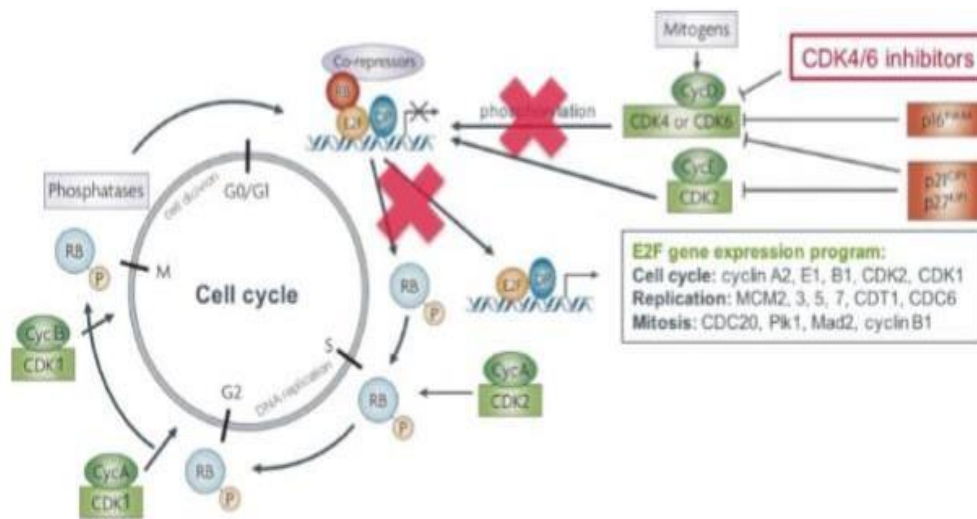
HER2+ enriched	ER-, PR-, HER2+, Ki67 υψηλό ($\geq 14\%$)	5-15%
Τριπλά αρνητικός	ER-, PR-, HER2-, Ki67 υψηλό ($\geq 14\%$)	15-20%
Normal-like	ER+, PR \pm , HER2-, Ki67 χαμηλό ($< 14\%$)	Σπάνιος

Οι αναστολείς CDK4/6 (CDK4/6i) με ενδοκρινική θεραπεία είναι το πρότυπο φροντίδας για HR+, HER2–αρνητικό (HER–) mBC σαν θεραπεία πρώτης γραμμής. Το CDK4/6i αναστέλλει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου αναστέλλοντας τις κατάντη επιδράσεις του συμπλέγματος CDK4/6 με την κυκλίνη D. Η ενίσχυση της κυκλίνης D είναι κοινή στον καρκίνο του μαστού HR+. Οι πρωτεΐνες κυκλίνης D και CDK4/6 σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα που προάγει τη μίτωση μέσω διαφόρων οδών. Αυτό το σύμπλεγμα αναστέλλει τον καταστολέα όγκου RB1, ο οποίος με τη σειρά του προάγει τον πολλαπλασιασμό των κυκλινών που εμπλέκονται στην αντιγραφή και τη μεταγραφή του DNA του FOXM1, το οποίο με τη σειρά του υποστηρίζει τις φάσεις G2/M του κυτταρικού κύκλου (Fassi, 2022). Η προσθήκη CDK 4/6i σε έναν ενδοκρινικό σκελετό έχει βελτιώσει την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της καρκινικής νόσου και τη συνολική επιβίωση σε γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση (Ashai, 2023).

Υπάρχουν τρεις φαρμακολογικοί παράγοντες που ανήκουν στην κατηγορία του CDK4/6i και είναι εγκεκριμένοι από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA – Food και Drug Administration). Το Palbociclib (Ibrance), το ribociclib (Kisqali) και το abemaciclib (Verzenio) τα οποία έχουν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σε αρκετές κλινικές δοκιμές (Finn, 2016, Hortobayi, 2019, Johnston, 2019).

Ωστόσο, σχεδόν όλοι οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού αναπτύσσουν ενδοκρινική αντίσταση. Έτσι, σα βασικό σχήμα το οποίο έχει είναι η στοχευμένη θεραπεία με CDK4/6i. Οι αναστολείς CDK 4/6 δρουν διακόπτοντας τη μετάβαση της φάσης G1 στον κυτταρικό κύκλο στη φάση S, η οποία διαμεσολαβείται από την αλληλεπίδραση του συμπλόκου κυκλίνης D1/CDK4/6 με την πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος (Rb). Πιθανώς, δεσμεύοντας τον θύλακα δέσμευσης ATP του CDK4/6, το CDK4/6i εμποδίζει την κατάντη φωσφορυλίωση του RB (Asghar, 2015). Έτσι, το RB παραμένει αποφωσφορυλιωμένο και έτσι ενεργοποιείται και συνδέεται

στενά με τους παράγοντες μεταγραφής E2F που κανονικά προκαλούν μεταγραφή περαιτέρω γονιδίων σχετικών με τον κυτταρικό κύκλο, όπως κυκλίνες και CDKs, επιτρέποντας τη μετάβαση από την ύστερη φάση G1 στην S-φάση και στάδια πέρα από αυτό, επηρεάζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων με διάφορους τρόπους (Dimova, 2005). Ο τρόπος δράσης απεικονίζεται στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1 Επισκόπηση των βασικών πρωτεϊνών στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Οι CDK4/6 αναστέλλουν CDK4 και 6 παρόμοια με τους ενδογενείς αναστολείς p16, p21, και p27. Ως εκ τούτου, εμποδίζεται η φωσφορυλίωση του Rb, το Rb παραμένει ανενεργό και δεσμεύεται στο σύμπλεγμα παράγοντα μεταγραφής E2F. Δεδομένου ότι η μεταγραφή των γονιδίων που προκαλούνται από E2F όπως CCNA2, CCNE1, CCNB2, CDK2 και CDK1 δεν έχει ξεκινήσει, το υπό θεραπεία κύτταρο συλλαμβάνεται στη φάση G1 (Πηγή: Gampernieder, 2016)

Ενεργώντας κατάντη της οδού που αναστέλλεται από την ενδοκρινική αγωγή, η προσθήκη CDK4/6 μπορεί να παρακάμψει την ενδοκρινική αντίσταση (Finn, 2009). Η θεραπεία στόχευσης ER αποδείχθηκε ότι αυξάνει τα επίπεδα κυκλίνης D1, η οποία προσδίδει αντίσταση στη θεραπεία με αγωνιστές ενδοπλασματικής θεραπείας, όπως φάνηκε πειραματικά και αξιολογήθηκε κλινικά (Jirstrom, 2005). Γενικά, η ενδοκρινική θεραπεία οδηγεί απλώς σε υποχώρηση του όγκου σε περίπου 30% των ασθενών και μπορεί να σταθεροποιήσει τη νόσο σε περίπου 20% των ασθενών, ενώ το άλλο μισό εξελίσσεται μετά από σύντομο χρονικό διάστημα (Osborne, 2011). Δεδομένου ότι τα αυξημένα επίπεδα κυκλίνης D1 δεν εμποδίζουν σε μεγάλο ποσοστό την αποτελεσματική θεραπεία CDK4/6, αυτοί οι αναστολείς αντιπροσωπεύουν μια ιδανική θεραπευτική επιλογή στο ενδοκρινικό ανθεκτικό περιβάλλον (Finn, 2015).

Οι CDK4 / 6 αναστολείς που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνουν palbociclib, ribociclib, και abemaciclib, τα οποία εκτός από τα ποσοστά επιτυχίας στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού, υποβάλλονται επιπλέον σε δοκιμές για πολλές άλλες μορφές όγκων (Pavlovic, 2023). Ωστόσο, η εφαρμογή φαρμάκων μοριακής στόχευσης για τον καρκίνο του μαστού και η νέα θεραπευτική καρδιακή τοξικότητα έχει σταδιακά προσελκύσει ένα αυξανόμενο επίπεδο ανησυχίας σχετικά με την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Αυτή είναι και η βασική παρενέργεια αυτής της κατηγορίας φαρμάκων, η οποία ωστόσο μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των επιζώντων και να συμβάλει στην πρόωρη νοσηρότητα και θνησιμότητα, ειδικά σε συγκεκριμένες υπο-ομάδες ασθενών με επιβαρυσμένη γενική κατάσταση της υγείας (Lanza, 2022). Το palbociclib συνταγογραφείται συχνά ως μέρος μιας θεραπείας συνδυασμού. Χρησιμοποιείται με έναν αναστολέα αρωματάσης ως η πρώτη ορμονική θεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του μαστού ή με fulvestrant σε ασθενείς που έχουν δείξει εξέλιξη της νόσου μετά από ορμονική θεραπεία (Turner, 2015). Το Abemaciclib είναι επίσης αναστολέας CDK4/6 και χρησιμοποιείται με παρόμοιο τρόπο με το palbociclib. Είναι εγκεκριμένο για χρήση με ενδοκρινική θεραπεία (ταμοξιφαίνη ή αναστολέας αρωματάσης) για την επικουρική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HR+, HER2-, θετικούς λεμφαδένες, πρώιμο καρκίνο του μαστού με υψηλό κίνδυνο υποτροπής⁴. Ο FDA έχει επεκτείνει την ένδειξη για το abemaciclib για να συμπεριλάβει ασθενείς χωρίς την απαίτηση βαθμολογίας Ki-67, η οποία αποτελεί δείκτη πολλαπλασιασμού των κυττάρων (Kotake, 2018).

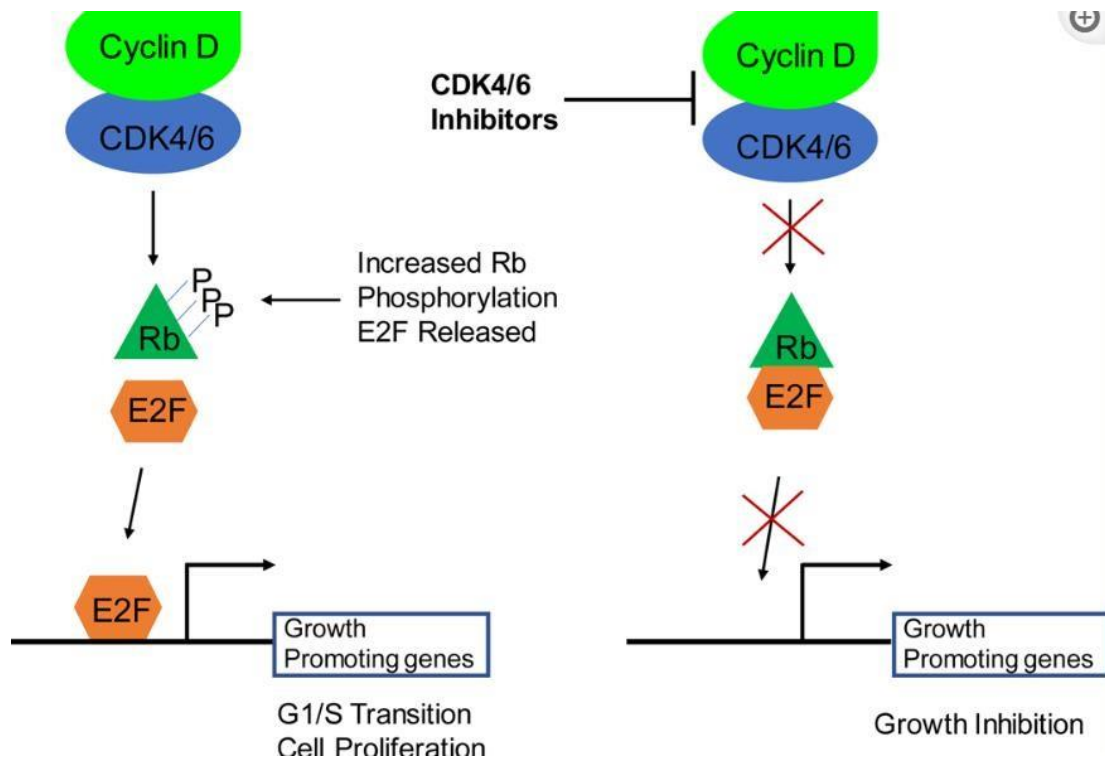
Από αυτούς τους τρεις αναστολείς CDK4/6, το ribociclib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου θετικού ορμονικού υποδοχέα (εξαρτάται από ορμόνες όπως τα οιστρογόνα για την ανάπτυξη) προχωρημένου καρκίνου του μαστού ή που έχει πραγματοποιήσει μετάσταση σε άλλα μέρη του σώματος σε γυναίκες είτε αυτές είναι προεμμηνοπαυσιακές, είτε μετεμμηνοπαυσιακές, είτε σε στάδιο προ της εμμηνόπαυσης. Το ribociclib χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με fulvestrant (Faslodex) για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου προχωρημένου καρκίνου του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς ή που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ως αρχική θεραπεία ή σε άτομα που δεν έχουν υποβληθεί επιτυχώς σε άλλες θεραπείες σε γυναίκες που βρίσκονται ήδη στο στάδιο της εμμηνόπαυσης (Parati, 2023, Hortobagyi, 2022).

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση του ribociclib σαν θεραπευτική προσέγγιση για τη νόσο του καρκίνου του μαστού, και πιο συγκεκριμένα η διερεύνηση του μηχανισμού δράσης του, της αποτελεσματικότητάς του και των μελλοντικών προοπτικών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ CDK4/6

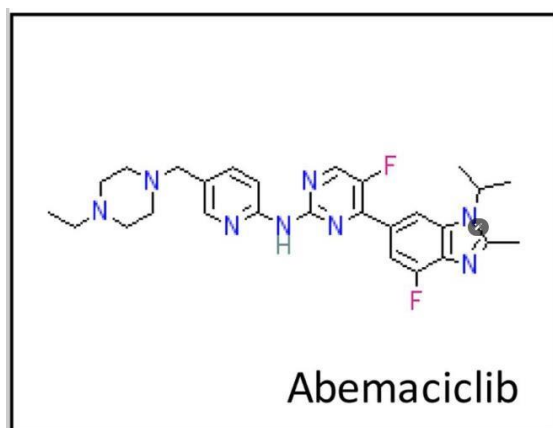
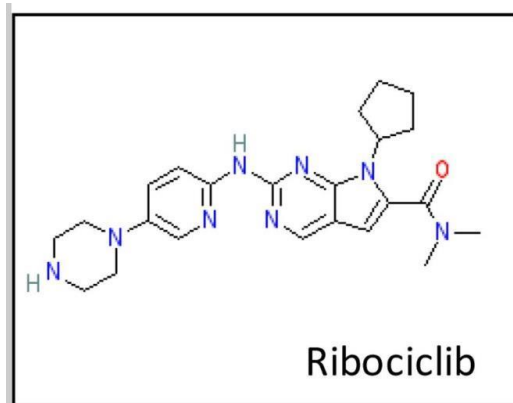
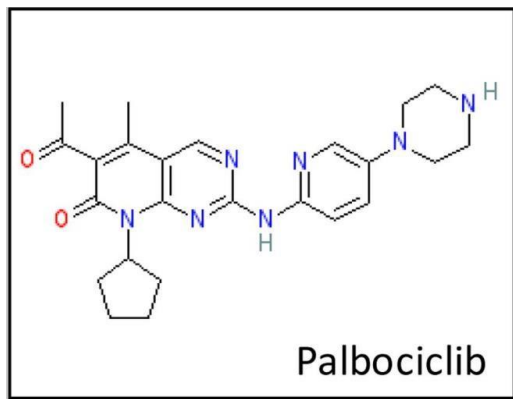
Το κεφάλαιο πραγματεύεται τους μηχανισμούς δράσης των αναστολέων CDK4/6 στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (HR+). Αναλύει τις επιδράσεις τους στον κυτταρικό κύκλο, τη γήρανση, την επιγενετική αναδιαμόρφωση, την απόπτωση, την αυτοφαγία, την ογκογονική σηματοδότηση, την ανοσογονικότητα, καθώς και τους μηχανισμούς ανάπτυξης επίκτητης αντοχής σε αυτούς τους παράγοντες.

Τα τελευταία χρόνια, οι εξαρτώμενοι από την κυκλίνη αναστολείς κινάσης (CDK – Cyclin Dependent Kinase) έχουν αποτελέσει αντικείμενο εκτενούς έρευνας στη διαχείριση των θετικών σε ορμονικούς υποδοχείς μεταστατικών καρκίνων του μαστού. Οι CDKs ανήκουν στην κατηγορία των κινασών σερίνης-θρεονίνης. Στη βιβλιογραφία, αναφέρεται ότι η δράση των CDKs είναι ότι τα CDK4 και CDK6 σε συνδυασμό με κυκλίνες τύπου D αναστέλλουν την οδό Rb η οποία είναι υπεύθυνη για την εξέλιξη από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου (Εικόνα 1). Η κυκλίνη E σε συνδυασμό με το CDK2 διευκολύνει περαιτέρω την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου κατά τη μετάβαση από τη φάση G1 στη φάση S. Οι αναστολείς CDK4/6 παρεμβαίνουν στη λειτουργία αυτών των κινασών και προκαλούν διακοπή της ανάπτυξης (Εικόνα 2) (Sobhani, 2019).



Εικόνα 2 Σχηματική απεικόνιση της δράσης των αναστολέων CDK4/6. Οι CDK4 και οι CDK6 σε συνδυασμό με τις κυκλίνες τύπου αναστέλλουν το μονοπάτι Rb το οποίο ξεκινά τη μετάβαση ανάμεσα στις φάσεις G1 μέχρι S του κυτταρικού κύκλου. Οι αναστολείς CDK4/6 παρεμβαίνουν στη λειτουργία αυτών των κινασών και προκαλούν αναστολή της ανάπτυξης του κυττάρου (Πηγή: Sheikh, 2021).

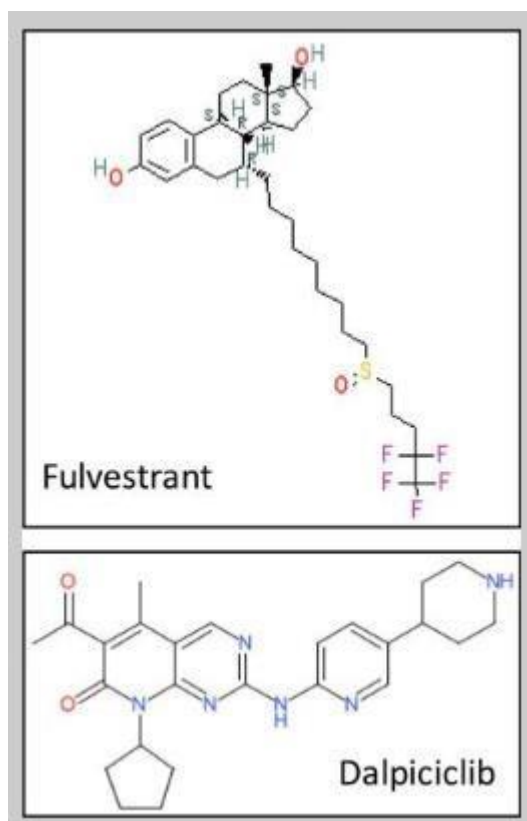
Επί του παρόντος, έχουν εγκριθεί από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) τρεις αναστολείς CDK4/6 οι οποίοι χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι palbociclib, ribociclib και abemaciclib (Εικόνα 3). Συγκεκριμένα, αυτοί οι παράγοντες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θετικών σε ορμονικούς υποδοχείς, HER2-αρνητικών μεταστατικών καρκίνων του μαστού. Το palbociclib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης ως επιλογή θεραπείας πρώτης γραμμής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Sobhani, 2019, Ettl, 2019, Geroge, 2021).



Εικόνα 3 Χημικές δομές των palociclib, ribociclib και abemaciclib (Πηγή: Sheikh, 2021)

Το palbociclib χορηγείται επίσης σε συνδυασμό με fulvestrant σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου μετά από ενδοκρινική θεραπεία. Το Fulvestran (Εικόνα 4) μεσολαβεί στην επίδρασή του palbociclib προκαλώντας μείωση της ρύθμισης ενώ συνολικά προκαλεί

μία υποβάθμιση του υποδοχέα οιστρογόνων. Στην περίπτωση των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, συνιστάται καταστολή της ωθητικής λειτουργίας ή κατάλυση κατά τη διάρκεια της ενδοκρινικής θεραπείας. Το ribociclib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αναστολείς αρωματάσης ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Χορηγείται επίσης σε συνδυασμό με fulvestrant σε μετεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία, καθώς και σε μετεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου μετά από ενδοκρινική θεραπεία. Το Abemaciclib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αναστολείς αρωματάσης ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Χορηγείται επίσης σε συνδυασμό με fulvestrant σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με εξέλιξη της νόσου μετά από ενδοκρινική θεραπεία. Το Abemaciclib μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία εάν η νόσος συνεχίζει να εξελίσσεται με ενδοκρινική θεραπεία και χημειοθεραπεία (Sobhani, 2019, Ettl, 2019, Geroge, 2021).



Εικόνα 4 Χημικές δομές των fulvestrant και dalpiciclib (Πηγή: Sheikh, 2021)

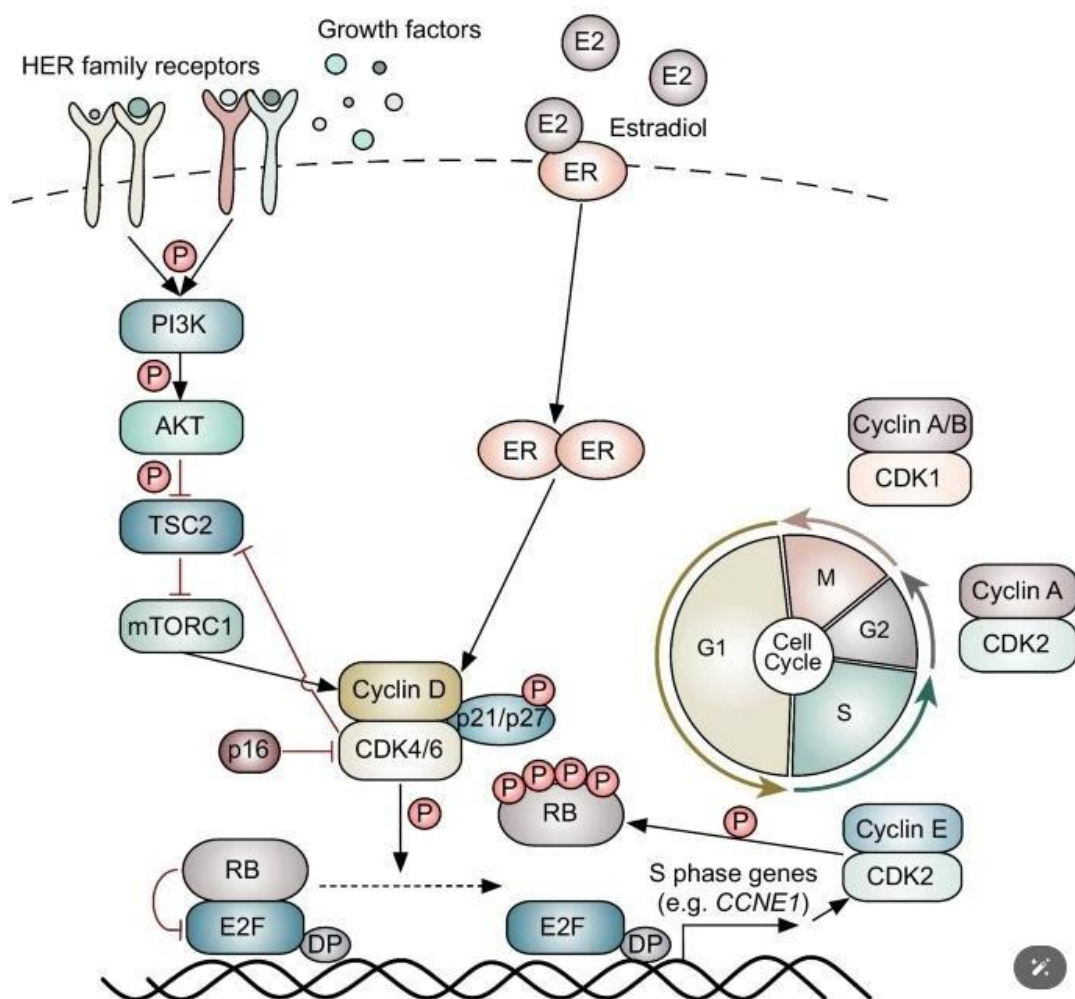
Αυτοί οι αναστολείς CDK είναι γενικά καλά ανεκτοί έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία ορισμένες παρενέργειες. Για παράδειγμα, η κόπωση, η ναυτία, η ουδετεροπενία και η λοίμωξη είναι οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ η διάμεση πνευμονοπάθεια είναι μια λιγότερο συχνή παρενέργεια. Το ribociclib μπορεί επίσης να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT και ηπατοτοξικότητα, ενώ το abemaciclib μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοτοξικότητα, αύξηση της κρεατινίνης ορού και διαρροϊκά επεισόδια (Thill, 2018). Αν και η ανάπτυξη και έγκριση αυτών των αναστολέων CDK έχουν προωθήσει τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, αναπτύσσεται επίσης αντίσταση σε αυτούς τους παράγοντες. Έτσι, υπάρχει ανάγκη να κατανοήσουμε καλύτερα τους υποκείμενους μηχανισμούς λειτουργίας των παραγόντων αυτών.

2.1 Μονοπάτι RB σε HR-θετικό καρκίνο του μαστού

Η πρόοδος των τεσσάρων φάσεων του κυτταρικού κύκλου ρυθμίζεται στενά από ένα δίκτυο πρωτεϊνών κυκλίνης και των συνεργατών τους CDK. Οι CDK4/6 και οι συνεργάτες τους κυκλίνες τύπου D (κυκλίνες D1, D2 και D3) ρυθμίζουν ειδικά τη μετάβαση από τη φάση G1 στη φάση S. Η μετάβαση G1 / S καθοδηγείται από παράγοντες μεταγραφής E2F που προάγουν την έκφραση γονιδίων που απαιτούνται για την υποστήριξη της αντιγραφής του DNA στη φάση S. Είναι σημαντικό ότι η μεταγραφική δραστηριότητα E2F καταστέλλεται από την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος (RB), η οποία (1) συνδέεται άμεσα και εμποδίζει την περιοχή ενεργοποίησης E2F και (2) προσελκύει επιγενετικούς τροποποιητές που δημιουργούν κατασταλτικά σήματα χρωματίνης σε υποκινητές γονιδίων στόχου E2F (Chicas, 2012, Luo, 1998).

Η πρωτεΐνη RB είναι παραμένει στη μη φωσφορυλιωμένη μορφή της στην αρχική φάση G1. Η έκθεση σε μητογενετικούς αυξητικούς παράγοντες σε αυτό το σημείο του κυτταρικού κύκλου οδηγεί σε ταχεία αύξηση του επιπέδου των κυκλινών τύπου D, οι οποίες στη συνέχεια δεσμεύονται στα CDKs 4 ή/και 6 (Εικόνα 5). Το σύμπλοκο κυκλίνης D-CDK4/6 δεσμεύει στη συνέχεια μια τρίτη πρωτεΐνη (είτε p21

είτε p27) και το προκύπτον ολοένζυμο φωσφορυλιτικά RB (Bertoli, 2013). Σύμφωνα με το κλασικό μοντέλο, το CDK4/6 φωσφορυλιώνει την RB, προκαλώντας μερική αποκαταστολή των παραγόντων μεταγραφής E2F και έκφραση γονιδίων κυκλίνης E (Harbour, 1999). Στη συνέχεια, η κυκλίνη E συνεργάζεται με το CDK2 για την υπερφωσφορυλίωση της RB και τη μετάβαση στη φάση S (Watt, 2022).



Εικόνα 5 Ο ρόλος της κυκλίνης D και των CDK4/6 στην προώθηση του κυτταρικού κύκλου στον καρκίνο του μαστού (Πηγή: Watt, 2022).

Η κυκλίνη D1 και η CDK4 παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη βιολογία των μαστικών αδένων και στον καρκίνο του μαστού. Για παράδειγμα, η κυκλίνη D1 απαιτείται για τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου του μαστού κατά την εγκυμοσύνη και τα knock-out γονίδια είτε της κυκλίνης D1 είτε του CDK4 εμποδίζουν την ανάπτυξη καρκινωμάτων μαστού από επιθηλιακά κύτταρα του αυλού που οδηγούνται από συγκεκριμένα ογκογονίδια, όπως το Neu ή το Ras, σε ζωικά μοντέλα (Yu, 2006).

Ωστόσο, η κυκλίνη D1 απαιτείται για τη διατήρηση της ανάπτυξης αυτών των καρκινωμάτων. Επιπλέον, πολλά μοριακά χαρακτηριστικά υποδηλώνουν ότι η οδός κυκλίνης D-CDK4/6 μπορεί να υπερενεργοποιηθεί σε ανθρώπινους HR-θετικούς καρκίνους του μαστού με τους εξής τρόπους:

Σε γονιδιωματικό επίπεδο, περίπου το 20% των όγκων παρουσιάζουν ενίσχυση γονιδίου CCND1 και ένα μικρότερο κλάσμα εμφανίζει είτε ενίσχυση CDK4 (2%) είτε απώλεια CDKN2A (2%), η οποία κωδικοποιεί τον ενδογενή αναστολέα του CDK4/6 p16INK4A (Gao, 2013).

Το CCND1 είναι επίσης ένα άμεσο μεταγραφικό γονίδιο-στόχος του υποδοχέα οιστρογόνων (ER – Estrogen Receptor), ένας κύριος παράγοντας πολλαπλασιασμού σε HR-θετικούς όγκους (Prall, 1997).

Η ενεργοποίηση ορισμένων οδών σηματοδότησης αυξητικού παράγοντα (κυρίως της οδού PI3K-AKT-mTOR) μπορεί να προκαλέσει ενίσχυση ή αύξηση της σηματοδότησης κινάσης και μπορεί είτε να αυξήσει τα επίπεδα κυκλίνης D είτε να ενισχύσει τη δραστηριότητά της μέσω μετα-μεταφραστικών μηχανισμών (Averous, 2008).

Είναι σημαντικό ότι οι HR-θετικοί καρκίνοι του μαστού διατηρούν τις περισσότερες φορές την έκφραση και τη λειτουργία της RB, σε αντίθεση με τους τριπλά αρνητικούς καρκίνους του μαστού στους οποίους η RB συνήθως απουσιάζει ή είναι δυσλειτουργική (Herschkowitz, 2008). Συνδυαστικά, αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν τα CDKs 4 και 6 ως κατάλληλους θεραπευτικούς στόχους στον HR-θετικό καρκίνο του μαστού.

Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι αν και η κλασική θεώρηση της εξέλιξης της φάσης του κυτταρικού κύκλου από G1 σε S είναι ευρέως αποδεκτή, οι ακριβείς ρόλοι συγκεκριμένων CDK σε αυτή τη διαδικασία μπορεί να είναι πιο περίπλοκοι. Για παράδειγμα, ορισμένοι τύποι κυττάρων μπορούν να εισέλθουν στη φάση S ακόμη και υπό απουσία CDKs 4 και 6, συμπεριλαμβανομένων των μαστικών επιθηλιακών κυττάρων, και αυτό μπορεί να οφείλεται στη φωσφορυλίωση του RB από άτυπα σύμπλοκα κυκλίνης D-CDK2 (Herrera – Abreu, 2016). Πράγματι, το μη τυπικό μοντέλο που έχει προταθεί για την είσοδο στη φάση S βασίζεται στην ιδέα ότι η

καθαρή φωσφορυλίωση του RB από CDK4/6 ή/και CDK2 διέπει τελικά τη μετάβαση από G1 σε S, μια διαδικασία που υποστηρίζει την υπόθεση ότι το CDK2 μπορεί να διευκολύνει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου παρουσία αναστολέων CDK4/6 (Herrera – Abreu, 2016).

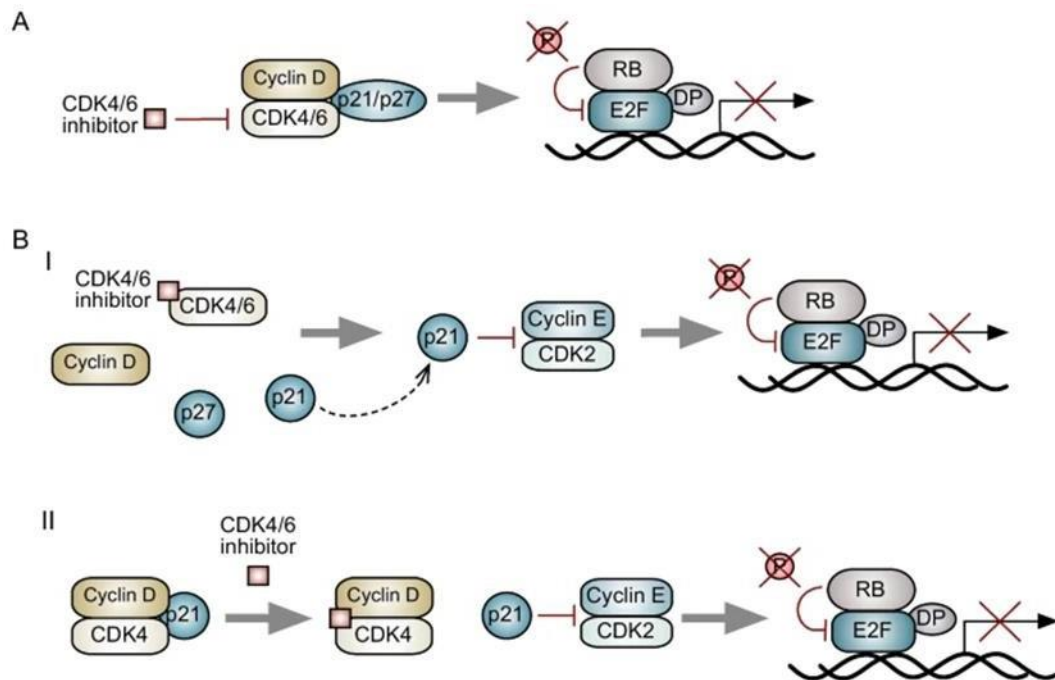
2.2 Μηχανισμοί δράσης της αναστολής CDK4/6 στον καρκίνο του μαστού

Η ανάπτυξη των αναστολέων CDK4/6 έχει φέρει επανάσταση στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (HR+). Αυτοί οι παράγοντες, οι οποίοι περιλαμβάνουν τα palbociclib, ribociclib και abemaciclib, έχουν επιδείξει σημαντική αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία τόσο στο μεταστατικό όσο και στο πρώιμο στάδιο (Watt, 2022). Παρά την επιφανόμενη επιτυχία τους στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους οι αναστολείς CDK4/6 ασκούν τις αντικαρκινικές επιδράσεις τους εξακολουθούν να διευκρινίζονται. Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο θα διερευνηθούν οι πρόσφατες πληροφορίες σχετικά με τις μοριακές και κυτταρικές συνέπειες της αναστολής CDK4/6 στον καρκίνο του μαστού, συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, τη γήρανση, την επιγενετική αναδιαμόρφωση, την απόπτωση, την αυτοφαγία, την ογκογονική σηματοδότηση και την ανοσογονικότητα.

2.2.1 Διακοπή κυτταρικού κύκλου και γήρανση

Όπως προαναφέρθηκε, η φυσιολογική λειτουργία του CDK4/6 είναι να φωσφορυλιώσει την πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος (RB), έναν βασικό ρυθμιστή της μετάβασης του κυτταρικού κύκλου από τη φάση G1 στη φάση S. Ως εκ τούτου, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι οι αναστολείς CDK4/6 προκαλούν διακοπή του κυτταρικού κύκλου G1 σε κύτταρα καρκίνου του μαστού με επάρκεια RB in vitro (Torres, 2017). Αυτή η διακοπή της μετάβασης από τη φάση G1 στον κυτταρικό κύκλο στη φάση S, διαμεσολαβεί από την αλληλεπίδραση του συμπλόκου κυκλίνης D1/CDK4/6 με την πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος (Rb). Πιθανώς, δεσμεύοντας τον θύλακα δέσμευσης ATP του CDK4/6, το CDK4/6i εμποδίζει την κατάντη φωσφορυλίωση του RB 42. Έτσι, το RB παραμένει αποφωσφορυλιωμένο και έτσι ενεργοποιείται και συνδέεται στενά με τους παράγοντες μεταγραφής E2F που κανονικά προκαλούν μεταγραφή περαιτέρω γονιδίων σχετικών με τον κυτταρικό κύκλο, όπως

κυκλίνες και CDKs, επιτρέποντας τη μετάβαση από την ύστερη φάση G1 στην S-φάση και στάδια πέρα από αυτό, επηρεάζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων με διάφορους τρόπους όπως η κυτταρική γήρανση (Dimona, 2005). Ο τρόπος δράσης απεικονίζεται στο σχήμα



Εικόνα 6 Αναστολή των εξαρτώμενων από κυκλίνη κινασών G1/S από αναστολείς CDK4/6. **A** Το τυπικό μοντέλο προτείνει ότι οι αναστολείς CDK4/6 αναστέλλουν τα ενεργά ολοένζυμα CDK4/6-κυκλίνης D-p21/p27, εμποδίζοντας τη φωσφορυλίωση RB από CDK4/6. **B** Δύο μοντέλα προτείνουν μηχανισμούς με τους οποίους οι αναστολείς CDK4/6 αναστέλλουν έμμεσα τη δραστηριότητα του CDK2 (Πηγή: Watt, 2020).

Αυτή η κυτταροστατική δράση συνοδεύεται συχνά από έναν φαινότυπο που μοιάζει με γήρανση, που χαρακτηρίζεται από κυτταρική διεύρυνση και αυξημένη δραστηριότητα της β-γαλακτοσιδάσης (Litchfield, 2020). Η επαγωγή της γήρανσης από αναστολείς CDK4/6 φαίνεται να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το RB, ωστόσο μπορεί επίσης να περιλαμβάνει μειωμένη φωσφορυλίωση άλλων υποστρωμάτων CDK4/6, όπως τα FOXM1 και DNMT. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι στη βιβλιογραφία συμπεραίνεται ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να προσδιοριστεί εάν η αναστολή του CDK4/6 ενεργοποιεί έναν εκκριτικό φαινότυπο που σχετίζεται με τη γήρανση (SASP) στον καρκίνο του μαστού και για τον χαρακτηρισμό της σύνθεσης αυτού του εκκριτικού φαινότυπου (Kaiers, 2011).

Πρόσφατες μελέτες έχουν επίσης αμφισβητήσει τους ακριβείς φαρμακολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους οι αναστολείς CDK4/6 προκαλούν διακοπή του κυτταρικού κύκλου (Εικόνα 6). Οι Guiley et al., πρότειναν ότι αυτοί οι παράγοντες συνδέονται κυρίως με μονομερή CDK4/6, εμποδίζοντας το σχηματισμό ενεργών συμπλόκων CDK4/6-κυκλίνης D-p21/p27 και οδηγώντας σε έμμεση αναστολή του CDK2 από το p21 (Guilley, 2019). Αντίθετα, οι Pack et al. πρότειναν ότι οι αναστολείς CDK4/6 έχουν δύο διακριτά αποτελέσματα: άμεση αναστολή της φωσφορυλίωσης RB με μεσολάβηση CDK4/6 και αποσταθεροποίηση των τριμερών CDK4-κυκλίνης D-p21, επιτρέποντας στην p21 να αναστέλλει την CDK2 (Pack, 2021). Συνεπώς, απαιτείται περαιτέρω εργασία για να συμβιβασθούν αυτά τα ευρήματα και να διευκρινιστούν οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί της επαγόμενης από αναστολέα CDK4/6 διακοπής του κυτταρικού κύκλου.

2.2.2 Επιγενετική παρεμετροποίηση

Εκτός από τις επιδράσεις τους στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, οι αναστολείς CDK4/6 έχουν αποδειχθεί ότι επάγουν επιγενετική αναδιαμόρφωση σε κύτταρα καρκίνου του μαστού. Πρόσφατα, αποδείχτηκε ότι η αναστολή CDK4/6 επαναπρογραμματίζει τον ενεργό γονιδιακό εκκινητή με τρόπο εξαρτώμενο από την RB, οδηγώντας σε αυξημένη προσβασιμότητα και εναπόθεση H3K27ac σε διαγονιδιακές και περιοχές και περιοχές στις οποίες εντοπίζονται ιντρόνια (Watt, 2021). Αυτοί οι πρόσφατα ενεργοποιημένοι ενισχυτές ρυθμίζουν διαδικασίες όπως η διαφοροποίηση του αυλού, η αντίσταση στην απόπτωση και η ανοσογονικότητα των καρκινικών κυττάρων και καθοδηγούνται από μέλη της οικογένειας μεταγραφικών παραγόντων πρωτεΐνης-1 ενεργοποιητή (AP-1). Είναι ενδιαφέρον επίσης το γεγονός ότι το AP-1 έχει βρεθεί επίσης ότι εμπλέκεται στην οδήγηση της προσβασιμότητας της χρωματίνης και στην ενεργοποίηση του ενισχυτή σε γηρασμένα κύτταρα (Han, 2018). Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα αυτά, φαίνεται ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να προσδιοριστεί ο ρόλος του ER στην ενεργοποίηση ενισχυτή που προκαλείται από αναστολέα CDK4/6 και να κατανοηθεί πώς η ταυτόχρονη ET ρυθμίζει αυτές τις επιγενετικές αλλαγές.

2.2.3 Αποφυγή Απόπτωσης

Παρά την πρόκληση μιας κατάστασης γήρανσης, παραμένει ασαφές εάν οι αναστολείς CDK4/6 μπορούν να σκοτώσουν άμεσα τα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Πρόσφατα έχει αποδειχτεί ότι η αντίσταση στην απόπτωση που προκαλείται από αναστολέα CDK4/6 στον καρκίνο του μαστού διαμεσολαβείται, εν μέρει, από την ενεργοποίηση ενός υπερ-ενισχυτή που εκτείνεται στον τόπο BCL2L1, οδηγώντας σε αυξημένη έκφραση της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-xL. Κατά συνέπεια, οι αναστολείς Bcl-xL μπορούν να αποκαταστήσουν την αποπτωτική ευαισθησία σε προεπεξεργασμένα κύτταρα CDK4/6 (Watt, 2021). Ομοίως, οι αναστολείς Bcl-2, όπως το venetoclax, μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση σε κύτταρα που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς CDK4/6 και τριπλοί συνδυασμοί που περιλαμβάνουν ET, αναστολείς CDK4/6 και venetoclax αξιολογούνται επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές (Whittle, 2020). Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι αναστολείς CDK4/6 μπορούν να προκαλέσουν άμεσα απόπτωση σε ER-θετικά κύτταρα καρκίνου του μαστού, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα για τη συμφιλίωση αυτών των παρατηρήσεων και την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της υποχώρησης του όγκου που προκαλείται από αναστολέα CDK4/6 (Torres-Guzman, 2017, Goel, 2016).

2.2.4 Αυτοφαγία

Η αυτοφαγία και η γήρανση είναι στενά συνδεδεμένες διαδικασίες, που συχνά ρυθμίζονται από οδούς σηματοδότησης που έχουν κοινά στοιχεία. Στα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού, η κινάση-ενεργή κυκλίνη D είναι ένα απαραίτητο μόριο για τον περιορισμό της αυτοφαγίας (Brown, 2012). Σύμφωνα με αυτή την παρατήρηση, οι αναστολείς CDK4/6 έχουν αναφερθεί ότι αυξάνουν διάφορους αυτοφαγικούς δείκτες σε ER-θετικές κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού και μοντέλα ξένου μοσχεύματος. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι οι προσθήκη αναστολέων της αυτοφαγίας, όπως η υδροξυγλωροκίνη, δεν σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα του μαστού που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολέα CDK4/6, αλλά μάλλον ενισχύει περαιτέρω το φαινόμενο της γήρανσης (Vijayaraghavan, 2017).

Οι προσπάθειες για τον εντοπισμό αποτελεσματικών συνδυαστικών θεραπειών που ενισχύουν την αποτελεσματικότητα του αναστολέα CDK4/6 στον ER-θετικό καρκίνο του μαστού έχουν επικεντρωθεί σε μεγάλο βαθμό στην ταυτόχρονη αναστολή των οδών σηματοδότησης του αυξητικού παράγοντα. Η συνδυασμένη αναστολή των υποδοχέων CDK4/6 και αυξητικών παραγόντων, όπως οι HER2 και FGFR, ή των κατάντη μελών της οδού, όπως οι PI3K, PDK1 και mTOR, έχει φανεί ότι δίνει βελτιωμένα αποτελέσματα (Zhao, 2021, Michaloglu, 2018). Οι μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν αυτές τις αθροιστικές ή συνδυαστικές ενεργητικές επιδράσεις δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί, αλλά ένα κοινό θέμα είναι η αύξηση της δραστηριότητας των ανάντη οδών (π.χ. PI3K) σε κύτταρα καρκίνου του μαστού του αυλού που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς CDK4/6 (Jansen, 2017). Αυτό μπορεί να αποδοθεί, εν μέρει, στο γεγονός ότι η κυκλίνη D-CDK4/6 μπορεί να φωσφορυλιώσει το TSC2, έναν αρνητικό ρυθμιστή του mTOR. Η αναστολή του CDK4/6 μειώνει τη φωσφορυλίωση του TSC2, οδηγώντας σε μερική μείωση της δραστηριότητας του mTOR και σε ανάκαμψη της δραστηριότητας του υποδοχέα κινάσης τυροσίνης (Chkaiarlapaty, 2011). Οι επακόλουθες συνέπειες αυτής της αυξημένης σηματοδότησης του αυξητικού παράγοντα δεν είναι ακόμη σαφείς, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν συνεχή διέγερση της δραστηριότητας mTORC1, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στην εξέλιξη της φάσης S, ή αυξημένα επίπεδα κυκλίνης D, οδηγώντας στο σχηματισμό άτυπων συμπλόκων κυκλίνης D/CDK2 που μπορούν να φωσφορυλιώσουν την RB (Herrera-Abreu, 2016).

Με βάση αυτά τα προκλινικά ευρήματα, συνδυαστικά φαρμακολογικά σχήματα που περιλαμβάνουν αναστολείς CDK4/6 και αναστολείς της οδού του αυξητικού παράγοντα έχουν εισέλθει σε στάδια κλινικών δοκιμών, με τυχαιοποιημένες δοκιμές φάσης 3 που ξεκίνησαν για συνδυασμούς CDK4/6 -PI3K και CDK4/6-HER2. Αν και οι αρχικές προσπάθειες συνδυασμού CDK4/6 και αναστολέων PI3K οδήγησαν σε απαγορευτική τοξικότητα (Tolaney, 2021), ορισμένοι συνδυασμοί έχουν δείξει υπόσχεση στον μεταλλαγμένο καρκίνο του μαστού PIK3CA, οδηγώντας σε μια συνεχιζόμενη τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης 3 που διερευνά το όφελος από την προσθήκη inavolisib στο palbociclib/fulvestrant doublet (Pascual, 2020). Στην περίπτωση του HER2, πολυάριθμες τυχαιοποιημένες μελέτες διερευνούν τα οφέλη του τριπλού αποκλεισμού των CDK4/6, HER2 και ER σε HR-θετικούς, HER2-θετικούς

όγκους, με την πρώτη από αυτές να αναφέρει βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε σύγκριση με ένα σχήμα βασισμένο σε χημειοθεραπεία σε προθεραπευμένους όγκους (Tolaney, 2020).

2.2.5 Ανοσογονικότητα

Πρόσφατες προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς CDK4/6 μπορούν να ενισχύσουν τις αντικαρκινικές ανοσολογικές αποκρίσεις σε μοντέλα καρκίνου του μαστού και άλλων καρκίνων μέσω διαφόρων προτεινόμενων μηχανισμών. Στα καρκινικά κύτταρα, η αναστολή του CDK4/6 ενισχύει την παρουσίαση αντιγόνου σε μόρια κατηγορίας I του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC – Major Histocompatibility Complex) με τρόπο εξαρτώμενο από RB (Schaer, 2018). Αυτό προκαλείται από μειωμένη έκφραση του DNMT1, ενός γονιδίου-στόχου E2F, που οδηγεί σε υπομεθυλίωση και μεταγραφή ενδογενών ρετροϊικών στοιχείων (ERV). Το προκύπτον ενδοκυτταρικό δίκλωνο RNA ενεργοποιεί μια απόκριση «ικού μιμητισμού», που χαρακτηρίζεται από παραγωγή ιντερφερόνης και έκφραση γονιδίων διεγερμένων από ιντερφερόνη (ISG) (Schaer, 2018). Επιπλέον, η αναδιαμόρφωση της χρωματίνης που προκαλείται από αναστολέα CDK4/6 μπορεί να διεγείρει τη δραστηριότητα των ενισχυτών που επικαλύπτουν τις αλληλουχίες ERV, οδηγώντας περαιτέρω την έκφραση ISG. Οι αναστολείς CDK4/6 έχουν επίσης αναφερθεί ότι επάγουν μεταβολικό στρες σε καρκινικά κύτταρα, οδηγώντας σε έκφραση χημειοκινών, όπως CCL5 και CXCL10, που μπορούν να ενισχύσουν περαιτέρω τις αντικαρκινικές ανοσολογικές αποκρίσεις (Uzhachenko, 2021).

Εκτός από τις επιδράσεις τους στα καρκινικά κύτταρα, οι αναστολείς CDK4/6 επηρεάζουν άμεσα και τα T λεμφοκύτταρα. Αυτοί οι παράγοντες καταστέλλουν σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των ρυθμιστικών T κυττάρων Foxp3+ (TReg) στο μικροπεριβάλλον του όγκου (TME – Tumor Microenvironment), πιθανώς με τρόπο εξαρτώμενο από RB (Deng, 2018). Αντίθετα, η λειτουργία των T κυττάρων μπορεί να ενισχυθεί από την αναστολή του CDK4/6, όπως αποδεικνύεται από την αυξημένη παραγωγή κυτοκινών και τη μειωμένη έκφραση των δεικτών εξάντλησης των T

κυττάρων. Αυτό αποδίδεται, τουλάχιστον εν μέρει, στην αναστολή της φωσφορυλίωσης μέσω CDK6 των παραγόντων μεταγραφής του πυρηνικού παράγοντα των ενεργοποιημένων T κυττάρων (NFAT – Nuclear Factor of activated T cells) (Deng, 2018). Πιο πρόσφατα έχει αποδειχτεί ότι οι αναστολείς CDK4/6 προάγουν τη διαφοροποίηση των CD8 T κυττάρων προς ένα είδος κυττάρων μνήμης, τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στην ενίσχυση της αποτελεσματικότητας κατά του όγκου (Lelliott, 2021).

Αυτές οι ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις των αναστολέων CDK4/6 έχουν ως αποτέλεσμα φλεγμονή του μικροπεριβάλλοντος του όγκου και αυξημένη δραστηριότητα των τελεστών T κυττάρων, συμβάλλοντας ανεξάρτητα στις αντικαρκινικές επιδράσεις αυτών των παραγόντων (Deng, 2018). Μελέτες σε προκλινικό επίπεδο έχουν συνδυάσει αρκετούς αναστολείς CDK4/6 με διάφορες ανοσοθεραπείες, επιδεικνύοντας ανώτερο έλεγχο της ανάπτυξης του όγκου και τη δημιουργία μνήμης T κυττάρων που δημιουργεί αντίσταση στην εκ νέου πρόκληση του όγκου (Teo, 2017, Zhang, 2018). Ενώ αυτές οι προκλινικές μελέτες δεν διεξήχθησαν σε μοντέλα καρκίνου του μαστού θετικά στο ER, τα αποτελέσματά τους είναι ενθαρρυντικά. Αναλύσεις γονιδιακής έκφρασης βιοψιών από τις δοκιμές NeoPalAna και NeoMonarch στον καρκίνο του μαστού του υποδηλώνουν ότι αυτή η ανοσολογική επίδραση εμφανίζεται σε ασθενείς. Ωστόσο, ο βαθμός στον οποίο μπορεί να αξιοποιηθεί για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών παραμένει άγνωστος, καθώς ο ER-θετικός μεταστατικός καρκίνος του μαστού έχει μέχρι στιγμής αποδειχθεί ότι δεν ανταποκρίνεται σε ανοσολογικές προσεγγίσεις (Rugo, 2018) και οι πρώιμες προσπάθειες συνδυασμού αναστολέων CDK4/6 και ανοσο-ογκολογικής θεραπείας περιπλέκονται από απαγορευτική τοξικότητα (Rugo, 2020).

2.2 Επίκτητη Αντοχή

Παρά την κλινική επιτυχία των αναστολέων CDK4/6 στη θεραπεία του θετικού σε ER καρκίνου του μαστού, η επίκτητη αντίσταση είναι ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Πολλαπλές προκλινικές μελέτες έχουν περιγράψει αιτίες επίκτητης αντίστασης και αυτές περιλαμβάνουν διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων

αλλαγών στα συστατικά του μηχανισμού του κυτταρικού κύκλου, αυξημένη δραστηριότητα μέσω σηματοδοτικών μονοπατιών ογκογόνου αυξητικού παράγοντα, μεταβολικές αλλαγές στα καρκινικά κύτταρα και αλλαγές στη λειτουργία των στρωματικών κυττάρων που προκαλούνται από φάρμακα. πρόσφατα αναθεωρήθηκε στο (Alvarez-Fernkaiiez, 2020). Πολλοί από αυτούς τους μηχανισμούς υποστηρίζονται επί του παρόντος τόσο από κλινικά δεδομένα από ασθενείς με καρκίνο του μαστού όσο και από προκλινικά στοιχεία και αναλύονται σε αυτή την παράγραφο.

Ένας αναμενόμενος μηχανισμός αντίστασης στους αναστολείς CDK4/6 είναι η απώλεια των λειτουργικών RB. Τα πρώτα παραδείγματα αναφέρθηκαν από τους Condorelli et al., όπου ανιχνεύθηκαν επίκτητες μεταλλάξεις RB1 σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού θετικούς στο ER που έλαβαν θεραπεία με palbociclib και fulvestrant ή ribociclib και λετροζόλη (Condorelli, 2018). Στη μελέτη PALOMA-3 με μεγαλύτερο σύνολο ασθενών, η αλληλουχία του συνόλου των εξονίων των δειγμάτων όγκου (ct)DNA που συλλέχθηκε από την κυκλοφορία του αίματος, επιβεβαίωσε τις σχετικές με το CDK4/6 επίκτητες μεταλλάξεις RB1, αλλά οι μεταλλάξεις ανιχνεύθηκαν μόνο στο 5% των ασθενών που προχώρησαν στον συνδυασμό palbociclib και fulvestrant (O'Leary, 2018). Η απώλεια των λειτουργικών RB εντοπίστηκε στη συνέχεια και σε άλλες μελέτες ως χαρακτηριστικό τόσο επίκτητης όσο και de novo αντίστασης στο CDK4/6i. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζονται από πληθώρα προκλινικών δεδομένων που δείχνουν ότι πολλές επιδράσεις που προκαλούνται από το CDK4/6i εξαρτώνται από το RB (Li, 2018, Costa, 2020).

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, αρκετές προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα αυξημένα επίπεδα CDK6 μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στους αναστολείς CDK4/6i. Δεν είναι σαφές εάν αυτό σχετίζεται με ατελή αναστολή του CDK6 από τα φάρμακα ή άλλες ανεξάρτητες από κινάση επιδράσεις του CDK6 (Cornell, 2019). Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικό ER, οι μεταλλάξεις του FAT1 σχετίζονται με την αντίσταση σε CDK4/6i, πιθανότατα αυξάνοντας την έκφραση του CDK6 (Li, 2018).

Ο άξονας κυκλίνης E/CDK2 έχει επίσης εμπλακεί στην αντίσταση από αναστολείς CDK4/6i. Η ενίσχυση CCNE2 έχει παρατηρηθεί σε δείγματα όγκων

ανθεκτικών στη θεραπεία και η υπερέκφραση του mRNA του CCNE1 σχετίζεται με φτωχότερη απόκριση στο palbociclib στο μεταστατικό περιβάλλον. Είναι πιθανό οι αυξήσεις στην κυκλίνη E να έχουν ως αποτέλεσμα φωσφορυλίωση της RB με τη μεσολάβηση CDK2 που υπερνικά τη διακοπή G1 που προκαλείται από αναστολείς CDK4/6i (Turner, 2019).

Τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη σηματοδότηση αυξητικού παράγοντα ως μηχανισμό αντίστασης στους αναστολείς CDK4/6i παραμένουν κάπως περιορισμένα και περιορίζονται στην ανάλυση γονιδιωματικών αλλοιώσεων εντός των όγκων. Συνεπώς, είναι δύσκολο να ερμηνευθεί συγκεκριμένα η συνάφεια αυτών των δεδομένων με την οδό CDK4/6, καθώς προέρχονται σχεδόν πάντα από ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με συνδυασμένο CDK4/6i και ET, και πολλές από τις ίδιες αλλαγές έχουν ενοχοποιηθεί προηγουμένως στην αντίσταση στο περιβάλλον του όγκου. Μια ανάλυση η οποία βασίζεται σε δεδομένα που προέρχονται από την κλινική δοκιμή PALOMA-3, στην οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν fulvestrant με ή χωρίς palbociclib. Εδώ, το ctDNA αξιολογήθηκε (μέσω αλληλουχίας ολόκληρου του εξώματος ή στοχευμένης αλληλουχίας θέσεων μετάλλαξης hotspot) σε ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας και ξανά τη στιγμή της προοδευτικής νόσου. Σε αυτή την ανάλυση, ένας μικρός αριθμός όγκων ασθενών απέκτησε μεταλλάξεις στο PIK3CA ή στο FGFR2 τη στιγμή της προοδευτικής νόσου, αλλά αυτές φάνηκαν τόσο στον έλεγχο όσο και στο πειραματικό σκέλος της δοκιμής, καθιστώντας δύσκολη τη διάκριση του βαθμού στον οποίο μπορεί να προσδίδουν συγκεκριμένα αντίσταση στους αναστολείς CDK4/6 (O' Leary, 2018).

Άλλα δεδομένα τα οποία διερεύνησαν την επίκτητη αντοχή προέρχονται από μελέτες με βιοψίες όγκου οι οποίες μελετήθηκαν τη στιγμή της εξέλιξής τους στη θεραπεία με αναστολείς CDK4/6, ενώ σε μερικές περιπτώσεις έγινε και συνδυαστική ανάλυση του ιστού πριν από τη θεραπεία. Συνολικά, τα ευρήματα αυτά έχουν δείξει εμπλουτισμό λειτουργικών αλλαγών οι οποίες φέρνουν υπερενεργοποίηση των γονιδίων FGFR, RAS, ERBB2, PTEN και AKT1 σε όγκους ανθεκτικούς σε αναστολείς CDK4/6i (Costa, 2020, Wkaiet, 2020). Ωστόσο, αυτές οι αναλύσεις έχουν μία σειρά από σημαντικούς περιορισμούς. Ο βασικότερος από αυτούς είναι ο μικρός αριθμός ασθενών και η έλλειψη σύγκρισης με μια ομάδα μονοθεραπείας. Επίσης, υπάρχει

κίνδυνος να συγχέονται με τη χορήγηση πολλών άλλων μορφών θεραπείας μετά τη θεραπεία με αναστολείς CDK4/6 και πριν από την απόκτηση ιστού όγκου για ανάλυση. Συνολικά, αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι γονιδιωματικές μεταλλάξεις σε υποδοχείς βασικών αυξητικών παραγόντων και στα μέλη της οδού μεταγωγής σήματος ενδέχεται να προκαλούν αντίσταση στους αναστολείς CDK4/6i στην κλινική πρακτική. Το πώς ακριβώς προκαλούν αντίσταση παραμένει ένα ανοιχτό ερώτημα ωστόσο έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι σχετίζεται με την ικανότητα αυτών των οδών να οδηγούν την κυκλίνη D, τη φωσφορυλίωση RB, το mTOR ή το CDK2 (O' Brien, 2020).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

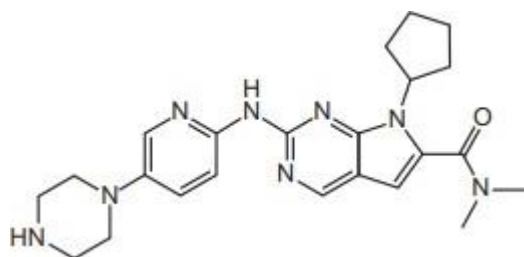
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια ανασκόπηση των κλινικών μελετών που υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση του ribociclib, ενός αναστολέα CDK4/6, στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Ο σκοπός της εργασίας είναι να συγκεντρώσει και να παρουσιάσει τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τις μελλοντικές προοπτικές του ribociclib σε διάφορα θεραπευτικά πλαίσια. Η μεθοδολογία περιλαμβάνει την αναζήτηση σχετικών κλινικών μελετών στη βάση δεδομένων clinicaltrials.gov, την ταξινόμηση και παρουσίαση των μελετών σε πίνακες ανάλογα με το στάδιο και το σχεδιασμό τους, και την ανάλυση των αποτελεσμάτων με έμφαση σε βασικές παραμέτρους όπως η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), η συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και το ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR). Επιπλέον, εξετάζονται τα θεραπευτικά σχήματα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι πληθυσμοί-στόχοι των μελετών. Μέσα από αυτή τη συστηματική προσέγγιση, η εργασία στοχεύει να παρέχει μια ολοκληρωμένη εικόνα της τρέχουσας κατάστασης και των μελλοντικών κατευθύνσεων για τη χρήση του ribociclib στη διαχείριση του καρκίνου του μαστού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΤΟ RIBOCICLIB

Αναλύει τα αποτελέσματα κλινικών μελετών που αξιολογούν το ribociclib ως επικουρική θεραπεία, ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό καρκίνο του μαστού, και ως νεο-επικουρική θεραπεία, συνοψίζοντας τα δεδομένα αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και τις μελλοντικές προοπτικές του φαρμάκου.

Το Ribociclib (Εικόνα 6), επίσης γνωστό ως LEE011, εγκρίθηκε από την USFDA στις 13 Μαρτίου 2017, για τη θεραπεία του προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού HR+/HER2, σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης (λετροζόλη) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Είναι από του στόματος χορηγούμενος, μικρού μοριακού βάρους αναστολέας CDK4/6 με τιμές IC_{50} που κυμαίνονται από 10 έως 40 nM (Sherr, 2016).



Εικόνα 6 Ribociclib (LEE011).

Το ribociclib έχει πυρήνα πυρολοπυριμιδίνης και αναστέλλει τη φωσφορυλίωση του Rb. Το ribociclib είναι γνωστό ότι προκαλεί τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου φάσης G1 και σταματά την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Έχει αναφερθεί ότι το ribociclib σε συνδυασμό με τον εξαρτώμενο από φωσφοινοσιτίδη αναστολέα της πρωτεϊνικής κινάσης 1 (PDK1), GSK2334470, αυξάνει σημαντικά το ποσοστό απόπτωσης σε ER-θετικά καρκινικά κύτταρα του μαστού (Jansen, 2017). Επιπλέον, οι O'Brien et al. ανέφεραν ότι το ribociclib παρουσιάζει πολλά υποσχόμενη

αντικαρκινική δράση έναντι του ER-θετικού καρκίνου του μαστού ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με αναστολείς λετροζόλης και φωσφατιδυλινοσιτόλης 3-κινάσης (PI3K) (Hortobagyi, 2016). Δεδομένου ότι υπάρχει ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης κυκλίνης D και PI3K/Akt/mTOR στον καρκίνο του μαστού, ο συνδυασμός ριβοκλίμπης και αναστολέα PI3K/Akt/mTOR, αλπελισίμπης, έχει δείξει ισχυρή αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία ριβοσικλίμπης (Okano, 2016).

Το φάρμακο μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ (CYP3A4) και ένα μικρό τμήμα του μεταβολίζεται από τη φλαβίνη μονοοξυγενάση. Το ribociclib μπορεί να αναστείλει τα CYP3A4 και CYP1A2 και το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου αποβάλλεται εντός 24 ωρών. Ο κύριος δραστικός μεταβολίτης του ribociclib είναι ο LEQ803. Το ribociclib δεν έχει δείξει αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου όταν χορηγείται σε συνδυασμό με λετροζόλη. Ωστόσο, η αποβολή του ribociclib μπορεί να επηρεαστεί από την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων CYP3A4, CYP1A2 και BSEP (Zhang, 2015).

4.1 Χρήση ribociclib σαν επικουρική θεραπεία

Στις επικουρικές θεραπείες του καρκίνου του μαστού, συμπεριλαμβάνεται και η χημειοθεραπεία η οποία διενεργείται με χορήγηση ενδοφλέβια ή από του στόματος (όπως στην περίπτωση του ribociclib). Στην περίπτωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού χορηγείται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μαστεκτομή ή εκτομή όγκου και ο σκοπός της είναι να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα που έχουν παραμείνει ή έχουν κάνει μετάσταση σε άλλα σημεία και των οποίων η διάγνωση καθίσταται δύσκολη στους απεικονιστικούς ελέγχους. Στην περίπτωση που τα κύτταρα αυτά δεν αντιμετωπιστούν εγκαίρως στη μετεγχειρητική φάση, μπορεί να σχηματίσουν νέους όγκους σε άλλα μέρη του σώματος, συνεπώς η επιτυχημένη επικουρική θεραπεία μειώνει το κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου (Anampa, 2015).

Πίνακας 2 Συγκεντρωτικός Πίνακας μελετών που χρησιμοποίησαν το *ribociclib* σαν επικουρική θεραπεία

Trial	No of patients	Phase study	Study end point	Treatment arm	Outcome
Completed					
EarLEE-1	54	II	Adverse events or serious adverse events	Ribociclib + Adjuvant Endocrine Therapy (ET) (Letrozole, Anastrozole, Exemestane, Tamoxifen) vs Placebo + Adjuvant Endocrine Therapy (ET)	
Active, not recruiting					
NATALEE	5101	III	iDFS, RFS, DDFS, OS	Ribociclib + Endocrine Therapy vs Endocrine Therapy	No Study Results Posted
Recruiting					
RIBOLARIS	1100 est.	II	DMFS, IDFS	Ribociclib + letrozole (adjuvant) vs Chemotherapy (adjuvant), Ribociclib + letrozole (neoadjuvant)	No Study Results Posted
LEADER	120 est.	II	DFS	Experimental: Ribociclib + Endocrine Rx vs Active Comparator: Endocrine Rx	No Study Results Posted
ADAPTcycle	1670 est.	III	iDFS, OS, dDFS, QoL, pCR,	Experimental: Ribociclib plus ET vs No Intervention: Standard-of-care chemotherapy	No Study Results Posted
RosaLEE	482 est.	Observational	PFS, OS	ribociclib + Endocrine Therapy (ET)	No Study Results Posted

CICLIBIOME	100 est.	Observational			No Study Results Posted
pionERA Breast Cancer	1050 est.	III	PFS, OS, cORR	Experimental: Giredestrant + Investigator's Choice of CDK4/6i (palbociclib, ribociclib, or abemaciclib) Active Comparator: Fulvestrant + Investigator's Choice of CDK4/6i (palbociclib, ribociclib, or abemaciclib)	No Study Results Posted
ADAPTcycle	1670 est.	III	iDFS, OS, dDFS, QoL, pCR,	Experimental: Ribociclib plus ET vs No Intervention: Standard-of-care chemotherapy	No Study Results Posted

ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression.

Με βάση τα δεδομένα του Πίνακα 2, η μελέτη EarLEE-1 είναι μια ολοκληρωμένη μελέτη φάσης II με 54 ασθενείς. Η μελέτη έληξε λόγω εμφάνισης παρενεργειών ή σοβαρών παρενεργειών. Η ομάδα θεραπείας έλαβε ribociclib σε συνδυασμό με επικουρική ενδοκρινική θεραπεία (letrozole, anastrozole, exemestane, ή tamoxifen) έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) και επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας (NCT03078751). Επίσης, η μελέτη NATALEE είναι μια ενεργή μελέτη φάσης III που συλλέγει ακόμα δεδομένα, ενώ μέχρι τώρα έχει συλλέξει δεδομένα από 5101 ασθενείς. Τα αποτελέσματα που αξιολογούνται είναι η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (iDFS), η επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS), η επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση (DDFS) και η συνολική επιβίωση (OS). Η ομάδα θεραπείας έλαβε ribociclib και ενδοκρινική θεραπεία έναντι μόνο ενδοκρινικής θεραπείας, ενώ και σε αυτή τη μελέτη δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμα αποτελέσματα (NCT03701334).

Η μελέτη RIBOLARIS είναι και αυτή μία ενεργή μελέτη φάσης II που συλλέγει ακόμη δεδομένα, με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 1100. Τα αποτελέσματα που αξιολογούνται είναι η επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση (DMFS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (IDFS). Οι ομάδες θεραπείας έλαβαν τα εξής σχήματα: ribociclib με letrozole (επικουρικά) έναντι χημειοθεραπείας (επικουρικά) και ribociclib με letrozole (νεοεπικουρικά) Επειδή η μελέτη είναι ακόμη ενεργή, δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμα αποτελέσματα (NCT05296746). Η μελέτη LEADER είναι επίσης μια ενεργή μελέτη φάσης II που συλλέγει δεδομένα, με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 120. Το αποτέλεσμα που αξιολογούνται από τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή είναι η επιβίωση χωρίς νόσο (DFS). Η πειραματική ομάδα λαμβάνει ribociclib με ενδοκρινική θεραπεία, ενώ η ομάδα ενεργού σύγκρισης λαμβάνει μόνο ενδοκρινική θεραπεία. Δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμα αποτελέσματα (NCT03285412).

Η κλινική δοκιμή ADAPTcycle είναι μια ενεργή μελέτη φάσης III που συλλέγει ακόμη δεδομένα, με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 1670. Τα αποτελέσματα που αξιολογούνται είναι η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (iDFS), η συνολική επιβίωση (OS), η επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση (dDFS), η ποιότητα ζωής (QoL) και η παθολογική πλήρης ανταπόκριση (pCR). Η πειραματική ομάδα λαμβάνει ribociclib με ενδοκρινική θεραπεία, ενώ η ομάδα μη παρέμβασης λαμβάνει τη συνήθη χημειοθεραπεία. Και σε αυτή την περίπτωση δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμα αποτελέσματα αφού η μελέτη είναι ακόμη στη φάση συλλογής δεδομένων (NCT04055493). Η μελέτη RosaLEE είναι μια ενεργή κλινική δοκιμή με τη μεθοδολογία της μελέτης παρατήρησης η οποία συλλέγει δεδομένα, με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 482. Τα αποτελέσματα που αξιολογούνται είναι η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS). Η ομάδα θεραπείας λαμβάνει ribociclib με ενδοκρινική θεραπεία ενώ και σε αυτή την περίπτωση δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμη αποτελέσματα (NCT05529862).

Η μελέτη CICLIBIOME είναι μία μελέτη παρατήρησης που συλλέγει δεδομένα και βρίσκεται ακόμη στο στάδιο εξέλιξης, με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 100. Δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμα τα αποτελέσματα που αξιολογούνται ενώ δεν αναφέρονται και τα θεραπευτικά σχήματα (B4032022000075). Τέλος, η μελέτη

pioNERA Breast Cancer, μια ενεργή μελέτη φάσης III που συλλέγει δεδομένα, με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 1050. Τα αποτελέσματα που αξιολογούνται είναι η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), η συνολική επιβίωση (OS) και το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (cORR). Η πειραματική ομάδα λαμβάνει giredestrant με αναστολέα CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ή abemaciclib) ο οποίος επιλέγεται από τον ερευνητή, ενώ η ομάδα σύγκρισης λαμβάνει fulvestrant σε συνδυασμό αναστολέα CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ή abemaciclib) ο οποίος και σε αυτή την περίπτωση επιλέγεται από τον ερευνητή. Και σε αυτή τη μελέτη δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμα αποτελέσματα (NCT06065748).

Συνοψίζοντας, παρουσιάστηκαν παραπάνω εννέα κλινικές μελέτες που αξιολογούν τη χρήση του ribociclib, ενός εκ των αναστολέων CDK4/6, σε συνδυασμό με διάφορες ενδοκρινικές θεραπείες για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Οι μελέτες κυμαίνονται από φάσης II έως φάσης III, με αριθμό ασθενών που κυμαίνεται από 54 έως 5101. Τα κύρια μέτρα έκβασης της θεραπείας που αξιολογούνται περιλαμβάνουν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), τη συνολική επιβίωση (OS), την επιβίωση χωρίς διηθητική νόσο (iDFS), την επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση (DDFS) και το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR).

Οι περισσότερες μελέτες συγκρίνουν το ribociclib σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία έναντι μόνο ενδοκρινικής θεραπείας ή εικονικού φαρμάκου (placebo). Ωστόσο, ορισμένες μελέτες, όπως η RIBOLARIS και η pioNERA Breast Cancer, περιλαμβάνουν επίσης σύγκριση με χημειοθεραπεία ή άλλους αναστολείς CDK4/6. Από τις εννέα μελέτες, μόνο η EarLEE-1 έληξε λόγω παρενεργειών ή σοβαρών παρενεργειών. Οι υπόλοιπες μελέτες είναι ενεργές και συνεχίζουν να συλλέγουν δεδομένα, χωρίς να έχουν δημοσιεύσει ακόμα τα αποτελέσματά τους.

Από τα παραπάνω δεδομένα, είναι προφανές ότι δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ribociclib σαν επικουρική θεραπεία, αφού αν και υπάρχουν αρκετές δοκιμές, αυτές είναι υπό εξέλιξη και δεν έχουν δημοσιεύσει αποτελέσματα.

4.2 Χρήση ribociclib για τη θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του μαστού

Το ribociclib χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική σαν θεραπεία πρώτης γραμμής για το μεταστατικό καρκίνο του μαστού με σκοπό την αύξηση της συνολικής πιθανότητας επιβίωσης των ασθενών. Στην περίπτωση αυτή, το ribociclib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τυπική ενδοκρινική θεραπεία.

Πίνακας 3 Κλινικές δοκιμές που έχουν ολοκληρωθεί

Trial/ID	No of patients	Phase study	Study end point	Treatment arm	Outcome
Completed					
MONALEESA-2 (NCT01958021)	668	III	PFS, ORR, OS, CBR	Ribociclib (LEE011) + letrozole vs Placebo + letrozole	PFS: <ul style="list-style-type: none"> Arm 1 (Ribociclib):19.3 to NA, Arm 2(Placebo):14.7 (13.0 to 16.5) ORR: <ul style="list-style-type: none"> Arm 1: 40.7 (35.4 to 46.0) Arm2: 27.5 (22.8 to 32.3) OS, CBR not specified
MONALEESA-3 (NCT02422615)	726	III	PFS, ORR, OS	Ribociclib + fulvestrant Vs Placebo + fulvestrant	PFS: <ul style="list-style-type: none"> Arm 1: 20.5(18.5 to 23.5) Arm 2:12.8(10.9 to 16.3) OS: <ul style="list-style-type: none"> Arm 1: NA(42.5 to NA) Arm2: 40.0(37.0 to NA) ORR: <ul style="list-style-type: none"> Arm 1: 32.4 (28.3 to 36.6) Arm 2: 21.5(16.3 to 26.7)
TRINITI-1(NCT02732119)	104	I, II	MTD, CBR, PFS, OS	Ribociclib + Everolimus + Exemestane Group 1 (Ribociclib (300 mg daily), everolimus (2.5 mg daily) and exemestane (25 mg daily) taken orally) Group 2 (Ribociclib (200 mg daily), everolimus (5 mg daily) and exemestane (25 mg daily) taken orally)	Phase II: OS: Group 1 27.4[1] (16.8 to NA), 46 participants Group 2 NA[1] (16.4 to NA), 32 participants PFS: Group 1 8.0 (3.8 to 14.5), 46 participants Group 2 4.7 (2.0 to 12.7), 32 participants
GEP14-LEECAP (NCT02754011)	18	I	MTD	combination of ribociclib + capecitabine	No Study Results Posted
AMICA (NCT03555877)	56	II	PFS, OS, CBR	Anti-hormonal treatment (anastrozole, exemestane, letrozole, fulvestrant) + ribociclib vs Anti-hormonal treatment	No Study Results Posted
MONALEESA-7 (NCT02278120)	672	III	PFS, OS, CBR	Experimental: Ribociclib (LEE011) + NSAI/tamoxifen + goserelin (335 participants) vs Placebo Comparator: LEE011 placebo + NSAI/tamoxifen + goserelin (337 participants)	PFS: <ul style="list-style-type: none"> Arm 1: 23.8 (19.2 to NA) Arm 2: 13.0 (11.0 to 16.4) OS: Not Specified CBR: <ul style="list-style-type: none"> Arm 1: 79.1 (74.8 to 83.5) Arm2 : 69.7 (64.8 to 74.6)
LeeBLet (NCT02154776)	13	I		Experimental: LEE011 + buparlisib + letrozole open label, dose escalation evaluating max tolerated dose of the triple combination	No Study Results Posted
RIGHT Choice (NCT03839823)	223	II	PFS, ORR, CBR	Combination chemotherapies of docetaxel/capecitabine, paclitaxel/gemcitabine or capecitabine/vinorelbine vs NSAI (letrozole or anastrozole) + goserelin + ribociclib	No Study Results Posted
RIBBIT(NCT03462251)	41	III	PFS, OS, CBR,	Experimental: Arm A Combination of ribociclib and aromatase inhibitor or fulvestrant VS Active Comparator: Arm B Capecitabine + bevacizumab OR Paclitaxel +/- bevacizumab	No Study Results Posted

NCT05569187	76	Observational		Ribociclib in combination with non-steroidal aromatase inhibitors	No Study Results Posted
NCT03096847	502	III	PFS, OS	Ribociclib + Letrozole cohort A (319 participants) postmenopausal women/ men B1(26 participants) - premenopausal/perimenopausal women B2 (157 participants) – premenopausal/postmenopausal women/ men; pre-treated.	PFS: cohort A – 21.8 (13.9 to 25.3) cohort B1 – 16.5(3.2 to NA) cohort B2 – 8.8 (8.1 to 16.3) OS: cohort A –NA (NA to NA) cohort B1 NA(30.9 to NA) cohort B2 NA (31.0 to NA)
NCT02586675	7	I	PFS, OS	Tamoxifen + Ribociclib, with Goserelin added for premenopausal or perimenopausal participants.	PFS: 57.1 (17.2 to 83.7) OS: 83.3 (27.3 to 97.5)
NCT01857193	132	I	DLT,ORR,PFS	L-R-E arm Participants who took ribociclib (LEE011), everolimus (RAD001) and exemestane triple combination VS L-E arm Participants who ribociclib (LEE011) and exemestane double combination	No Study Results Posted
NCT02657343	25	II	CBR,ORR,PFS,OS	Cohort A: Ribociclib + T-DM1 [3+3 Design] Cohort B: Ribociclib + Trastuzumab [Phase 1b/2 Study] Cohort C: Ribociclib + Trastuzumab + Fulvestrant [Phase 1b/2 Study]	ORR: Cohort A: 12 participants 16.7 (3 to 44) PFS: Cohort A: 12 participants 10.4 (2.7 to 19.3) Cohort B: 12 participants 1.33 (0.92 to 2.57) OS: Cohort B: 12 participants 7.9 (3.4 to NA)
NCT02088684	70	I	ORR,PFS,OS	LEE011 + BKM120 + fulvestrant (LEE011 - 28 day cycles (21 days followed by a 7 day break - dose escalating) BKM120 - daily (dose escalating) fulvestrant) LEE011 + BYL719 + fulvestrant (LEE011 -28 day cycles (21 days followed by a 7 day break - dose escalating) BYL719 - daily (dose escalating) fulvestrant) LEE011 + fulvestrant (LEE011 - 28 day cycles (3 weeks on, 1 week off) or (continuous daily dosing - dose escalating)fulvestrant)	No Study Results Posted

ORR, overall response rate; **OS**, overall survival; **PFS**, progression-free survival; **TTP**, time to progression; **PEPI**, Pre-operative Endocrine Prognostic Index; **QoL**, Quality of Life; **CBR**, Clinical Benefit Rate; **MTD**, Maximum Tolerated Dose; **DLT**, Dose Limiting Toxicity; **TTF**, Time to Treatment Failure; **RFS**, [Recurrence Free Survival]

Από τα δεδομένα του Πίνακα 3, ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες που παρουσιάζονται ποικίλλει σημαντικά. Η μελέτη με το μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων είναι η NCT02586675, μια μελέτη φάσης I με μόλις 7 ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, η μελέτη με το μεγαλύτερο αριθμό ασθενών είναι η MONALEESA-3 (NCT02278120), μια μελέτη φάσης III με 726 συμμετέχοντες. Ακολουθεί η MONALEESA-7 (NCT02278120), επίσης μια μελέτη φάσης III, με 672 ασθενείς και η MONALEESA-2 (NCT01958021), φάσης III με 668 συμμετέχοντες. Εξαιρώντας τις μελέτες για τις οποίες δεν έχει καθοριστεί ο ακριβής αριθμός συμμετεχόντων (NCT03096847 και NCT05569187), ο μέσος όρος του αριθμού των

ασθενών στις υπόλοιπες 13 μελέτες είναι περίπου 147. Πέντε μελέτες είναι αποκλειστικά στη φάση I: GEP14-LEECAP (NCT02754011), LeeBLet (NCT02154776), NCT02586675, NCT01857193 και NCT02088684. Αυτές οι μελέτες επικεντρώνονται συνήθως στον προσδιορισμό της ασφάλειας, της ανοχής και της φαρμακοκινητικής ενός φαρμάκου. Δύο μελέτες, η TRINITY-1 (NCT02732119) και η NCT02657343, περιλαμβάνουν τόσο τη φάση I όσο και τη φάση II και αξιολογούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου. Τρεις μελέτες ανήκουν στη φάση II: AMICA (NCT03555877), RIGHT Choice (NCT03839823) και NCT02657343 (μόνο το τμήμα φάσης II). Αυτές οι μελέτες επικεντρώνονται στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου και συλλέγουν περαιτέρω δεδομένα ασφαλείας. Τέλος, τέσσερις μελέτες είναι φάσης III: MONALEESA-2 (NCT01958021), MONALEESA-7 (NCT02278120), RIBBIT (NCT03462251) και NCT03096847. Αυτές οι μελέτες έχουν σχεδιαστεί για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ενός φαρμάκου σε μεγάλους πληθυσμούς ασθενών.

Τα σχήματα θεραπείας που παρουσιάζονται στις κλινικές αυτές μελέτες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

1. Ribociclib + αναστολέας αρωματάσης:

- MONALEESA-2 (NCT01958021): Ribociclib + letrozole
- LeeBLet (NCT02154776): LEE011 (ribociclib) + letrozole
- RIGHT Choice (NCT03839823): Ribociclib + NSAI (letrozole ή anastrozole)
- NCT03096847: Ribociclib + letrozole
- RIBBIT (NCT03462251): Ribociclib + αναστολέας αρωματάσης
- NCT05569187: Ribociclib + μη στεροειδής αναστολέας αρωματάσης

2. Ribociclib + fulvestrant:

- AMICA (NCT03555877): Ribociclib + fulvestrant (μεταξύ άλλων αντιορμονικών θεραπειών)
- RIBBIT (NCT03462251): Ribociclib + fulvestrant
- NCT02088684: LEE011 (ribociclib) + fulvestrant

3. Ribociclib + ταμοξιφαίνη:

- MONALEESA-7 (NCT02278120): Ribociclib + ταμοξιφαίνη + goserelin
- NCT02586675: Ribociclib + ταμοξιφαίνη (+ goserelin για προεμμηνοπαυσιακές ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες)

4. **Ribociclib + στοχευμένες θεραπείες:**

- TRINITY-1 (NCT02732119): Ribociclib + everolimus + exemestane
- LeeBLet (NCT02154776): LEE011 (ribociclib) + buparlisib
- NCT01857193: Ribociclib + everolimus + exemestane
- NCT02657343: Ribociclib + T-DM1 ή trastuzumab (± fulvestrant)
- NCT02088684: LEE011 (ribociclib) + BKM120 (buparlisib) ή BYL719 (alpelisib) + fulvestrant

5. **Ribociclib + χημειοθεραπεία:**

- GEP14-LEECAP (NCT02754011): Ribociclib + capecitabine
- RIGHT Choice (NCT03839823): Χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί (docetaxel/capecitabine, paclitaxel/gemcitabine, ή capecitabine/vinorelbine)
- RIBBIT (NCT03462251): Capecitabine + bevacizumab ή paclitaxel ± bevacizumab (στην ομάδα ελέγχου)

Στις μελέτες με διαθέσιμα τα αποτελέσματα τους, παρατηρείται βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και υψηλότερο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) στην ομάδα ribociclib + letrozole σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου + letrozole (MONALEESA-2 (NCT01958021)). Στη φάση II, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 27,4 μήνες για την ομάδα 1 και μη εκτιμήσιμη για την ομάδα 2, ενώ η διάμεση PFS ήταν 8,0 και 4,7 μήνες για τις ομάδες 1 και 2 αντίστοιχα (TRINITY-1 (NCT02732119)). Βελτιωμένη PFS και υψηλότερο ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR) στην ομάδα ribociclib + NSAI/ταμοξιφαίνη + goserelin σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου + NSAI/ταμοξιφαίνη + goserelin παρατηρήθηκε και στη μελέτη MONALEESA-7 (NCT02278120). Στην κλινική δοκιμή NCT03096847 η διάμεση PFS 21,8, 16,5 και 8,8 μήνες για τις ομάδες A, B1 και B2 αντίστοιχα ενώ η διάμεση OS δεν ήταν εκτιμήσιμη για καμία ομάδα. Αντίστοιχα στην κλινική δοκιμή NCT02586675 η διάμεση PFS 57,1 μήνες και διάμεση OS 83,3 μήνες. Τέλος, στην κλινική δοκιμή NCT02657343 Για την ομάδα A, το ORR ήταν 16,7% και η διάμεση PFS 10,4 μήνες. Για την ομάδα B, η διάμεση PFS ήταν 1,33 μήνες και η διάμεση OS 7,9 μήνες. Οι υπόλοιπες 8 μελέτες δεν έχουν δημοσιεύσει αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, οι μελέτες με διαθέσιμα αποτελέσματα δείχνουν γενικά βελτιωμένη PFS και υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης (ORR ή CBR) στις ομάδες που λαμβάνουν ribociclib σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Ωστόσο, για πολλές μελέτες, τα πλήρη αποτελέσματα δεν έχουν ακόμη δημοσιευτεί, γεγονός που υποδηλώνει ότι απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την πλήρη κατανόηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ribociclib σε διάφορους συνδυασμούς και πληθυσμούς ασθενών.

Πίνακας 4 Κλινικές Δοκιμές που είναι ενεργές

Active, not recruiting					
Trial/ID	No of patients	Phase study	Study end point	Treatment arm	Outcome
RibOB (NCT03956654)	78	Observational	ORR,PFS,OS	Ribociclib combination of ribociclib and letrozole	No Study Results Posted
MAINTAIN (NCT02632045)	137	II	ORR	Ribociclib (LEE-011)/Fulvestrant vs Placebo/Fulvestrant	No Study Results Posted
AMALEE (NCT03822468)	376	II	ORR, PFS, CBR	Ribociclib 400 mg QD 3 weeks on/1 week off + letrozole or anastrozole (+goserelin in premenopausal women) vs Ribociclib 600 mg QD 3 weeks on/1 week off + letrozole or anastrozole (+ goserelin in premenopausal women)	No Study Results Posted
NCT02035813	116	II	ORR, OS, DCR	Ribociclib in combination with standard endocrine therapy (Postmenopausal female patients with hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer with HER2-negative circulating tumor cells (CTCs) and indication for standard endocrine therapy) Eriubulin (Patients with hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer and indication to chemotherapy or patients with triple-negative metastatic breast cancer, both with HER2-negative circulating tumor cells (CTCs).	No Study Results Posted
NCT01872260	255	I,II	ORR, DOR, PFS	LEE011 + letrozole Arm 1 (LEE011 - 28 day cycles (21 days followed by a 7 day break - dose escalating), letrozole - 2.5 mg/day) BYL719 + letrozole Arm 2 (BYL719 - daily (dose escalating)	No Study Results Posted

NCT05384119	6	I,II	CBR, ORR, CR	Phase 1b: Dose Escalation (Participants will receive up to 3 dose levels of TTI-101 added to palbociclib and AI or fulvestrant to determine the RP2D) Phase 2: Dose Expansion Enrollment in Phase 2 may commence with approval from the safety review committee. Participants will be enrolled and treated at the RP2D of TTI-101 added to palbociclib or ribociclib and AI or fulvestrant.	No Study Results Posted
NCT03477396	2	II	CBR	Participants receive ribociclib orally PO QD on days 1-21 and aromatase inhibitor per treating investigator's discretion. Courses repeat every 28 days in the absence of disease progression or unacceptable toxicity.	CBR: 2/2 (100.0%)

ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; PEPI, Pre-operative Endocrine Prognostic Index; QoL, Quality of Life; CBR, Clinical Benefit Rate; MTD, Maximum Tolerated Dose; DLT, Dose Limiting Toxicity; TTF, Time to Treatment Failure; RFS, Recurrence Free Survival

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Πίνακα 4, όπου περιλαμβάνονται οι μελέτες που είναι σε στάδιο συλλογής δεδομένων ή είναι ενεργές, ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες του πίνακα ποικίλλει. Η μελέτη με τον μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων είναι η NCT03477396, μια μελέτη φάσης II με μόλις 2 ασθενείς. Ακολουθεί η NCT05384119, μια μελέτη φάσης I/II με 6 ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, η μελέτη με τον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών είναι η AMALEE (NCT03822468), μια μελέτη φάσης II με 376 συμμετέχοντες. Ακολουθεί η NCT01872260, μια μελέτη φάσης I/II με 255 ασθενείς. Ο μέσος όρος του αριθμού των ασθενών στις 7 μελέτες είναι περίπου 138. Δύο μελέτες, η NCT01872260 και η NCT05384119, βρίσκονται σε φάση I/II και αξιολογούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου. Τέσσερις μελέτες βρίσκονται στη φάση II MAINTAIN (NCT02632045), AMALEE (NCT03822468), NCT02035813 και NCT0347739 και έχουν σκοπό τη συλλογή δεδομένα ασφαλείας εκτός από την αποτελεσματικότητα.

Σε αυτή την περίπτωση, τα θεραπευτικά σχήματα τα οποία χρησιμοποιούνται από τις μελέτες είναι τα εξής:

1. Ribociclib ως μονοθεραπεία:

- RibOB (NCT03956654): Ribociclib

2. Ribociclib + αναστολέας αρωματάσης:

- RibOB (NCT03956654): Ribociclib + letrozole
- AMALEE (NCT03822468): Ribociclib + letrozole ή anastrozole (+ goserelin για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες)
- NCT01872260: LEE011 (ribociclib) + letrozole
- NCT05384119: Ribociclib + αναστολέας αρωματάσης (AI)
- NCT03477396: Ribociclib + αναστολέας αρωματάσης

3. Ribociclib + fulvestrant:

- MAINTAIN (NCT02632045): Ribociclib + fulvestrant
- NCT05384119: Ribociclib + fulvestrant

4. Ribociclib + στοχευμένες θεραπείες:

- NCT01872260: LEE011 (ribociclib) + BYL719 (alpelisib) + letrozole
- NCT05384119: TTI-101 + palbociclib ή ribociclib + AI ή fulvestrant

5. Ribociclib + ενδοκρινική θεραπεία:

- NCT02035813: Ribociclib + τυπική ενδοκρινική θεραπεία

Πίνακας 5 Κλινικές μελέτες που βρίσκονται στη φάση συλλογής.

RECRUITING					
TRIAL/ID	No of patients	Phase study	Study end point	Treatment arm	Outcome
ROSALEE (NCT05697146)	482 est.	Observational	PFS,OS	Ribociclib + endocrine Therapy (ET)	No Study Results Posted
CAPTOR-BC (NCT05452213)	1000 est.	IV	PFS,OS	Ribociclib + endocrine Therapy (ET)	No Study Results Posted
SAFIR 03 (NCT05625087)	162 est.	II	OS, ORR, CBR, PFS	Alpelisib + fulvestrant vs ribociclib + fulvestrant	No Study Results Posted
CHARGE (NCT04315233)	34 est.	I	MTD, ORR,PFS	Ribociclib + Belinostat	No Study Results Posted
RAPHLRR (NCT05467891)	200 est.	II	RFS, OS	Ribociclib + endocrine Therapy (ET)	No Study Results Posted
HARMONIA (NCT05207709)	456 est.	III	PFS,OS	Ribociclib + Fulvestrant or Letrozole Vs Palbociclib + Fulvestrant or Letrozole Vs Paclitaxel +/- Tislelizumab - Exploratory cohort VS PACLITAXEL +/- TISLELIZUMAB - EXPLORATORY COHORT	No Study Results Posted
SERENA-6 (NCT04964934)	300 est.	III	PFS, OS, ORR	AZD9833 + palbociclib, abemaciclib or ribociclib Vs Anastrozole or letrozole + palbociclib, abemaciclib or ribociclib	No Study Results Posted
ELEVATE (NCT05563220)	400 est.	I/II	ORR, CBR, PFS, OS	Phase 1b Arm A: elacestrant with alpelisib Phase 1b Arm B: elacestrant with everolimus Phase 1b Arm C: elacestrant with abemaciclib or ribociclib Phase 1b Arm D: elacestrant with either palbociclib, abemaciclib, or ribociclib (no prior CDK4/6i) Phase 1b Arm E: Elacestrant Dihydrochloride + Capivasertib	No Study Results Posted
PROSPERITY (NCT04943497)	3290 est.	Observational	TTF, PFS, OS	ribociclib + AI/fulvestrant aplelicib + fulvestrant mono endocrine therapy	No Study Results Posted

FAIM (NCT04920708)	324 EST.	II	PFS	PALBOCICLIB + FULVESTRANT + IPATASERTIB (INTERVENTIONAL ARM) VS PALBOCICLIB + FULVESTRANT (COMPARISON ARM) VS STANDARD OF CARE (NO CTDNA OBSERVATIONAL ARM) (ABEMACICLIB / RIBOCICLIB / PALBOCICLIB + FULVESTRANT). VS STANDARD OF CARE (LOW CTDNA OBSERVATIONAL ARM) (ABEMACICLIB / RIBOCICLIB / PALBOCICLIB + FULVESTRANT)	NO STUDY RESULTS POSTED
CICLIBIOME(NCT06171360)	100 est.	Observational		Patients with metastatic HR+ HER2- BC starting a first line treatment with a CDK4/6 inhibitor (palbociclib, ribociclib, abemaciclib). Patients with early HR+ HER2- BC at high risk of relapse, starting adjuvant treatment with a CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, ribociclib).	No Study Results Posted
TIRESIAS (NCT04660435)	150 EST.	OBSERVATIONAL [PATIENT REGISTRY]	PFS, CBR	PATIENTS WITH ER+/HER2-NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER CANDIDATE TO FIRST-LINE TREATMENT WITH A CDK4/6 INHIBITOR AND AN AROMATASE INHIBITOR AS PER STANDARD CLINICAL PRACTICE	NO STUDY RESULTS POSTED
NCT05816655	202 EST.	II	PFS	FULVESTRANT + AI + RIBOCICLIB VS AI + RIBOCICLIB	NO STUDY RESULTS POSTED
NCT05508906	90 est.	I	MTD, ORR, CBR	OP-1250 +Ribociclib Vs OP-1250 + Apelisib	No Study Results Posted
NCT05216432	400 est.	I	MTD	RLY-2608 + fulvestrant combination/ RLY-2608+fulvestrant+palbociclib RLY-2608+fulvestrant+ribociclib 400 mg RLY-2608+fulvestrant+ribociclib 600 mg	No Study Results Posted
NCT05161195	137 est.	IV	CBR	Ribociclib in combination with Letrozole/ Anastrozole/ Goserelin/ Tamoxifen / Fulvestrant	No Study Results Posted
NCT05759949	265 est.	I	MTD	RLY-5836 Single Agent Arm/ RLY-5836 + Fulvestrant Arm/ RLY-5836 + Palbociclib + Fulvestrant Arm/ RLY-5836 + Ribociclib + Fulvestrant Arm/ RLY-5836 + Abemaciclib + Fulvestrant Arm	No Study Results Posted
NCT03913234	95 est.	I/II	PFS, OS	Combination of Letrozole, Trastuzumab with Ribociclib	No Study Results Posted
NCT05670054	116 est.	III	CBR, QoL	Palbociclib + fulvestrant vs Ribociclib + fulvestrant	No Study Results Posted

NCT05319873	18 EST.	I,II	MTD, ORR,	PHASE IB (RIBOCICLIB, TUCATINIB, TRASTUZUMAB) PHASE II, ARM C (RIBOCICLIB, TUCATINIB, TRASTUZUMAB) PHASE II,ARM A(RIBOCICLIB,TUCATINIB, TRASTUZUMAB, FULVESTRANT) PHASE II,ARM B(DOCETAXEL,CARBOPLATIN,TRASTUZUMAB,PERTUZUMAB)	NO STUDY RESULTS POSTED
-------------	---------	------	-----------	---	-------------------------

	Not Yet Recruiting				
IMPORTANT (NCT06044623)	495 est.	III	OS, PFS	Lower initial dose of CDK 4/6-inhibitor (vulnerable/frail patient cohort) Vs Full initial dose of CDK 4/6-inhibitor (vulnerable/frail patient cohort) Vs Full initial dose of CDK 4/6-inhibitor (fit patient cohort)	No Study Results Posted
VALEREE (NCT06148506)	376 est.	Observational	ORR, CBR,	Ribociclib Arm vs Combination chemotherapy	No Study Results Posted

ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; PEPI, Pre-operative Endocrine Prognostic Index; QoL, Quality of Life; CBR, Clinical Benefit Rate; MTD, Maximum Tolerated Dose; DLT, Dose Limiting Toxicity; TTF, Time to Treatment Failure; RFS, Recurrence Free Survival

Σε σχέση με τον αναμενόμενο αριθμό ασθενών που θα συμμετάσχουν στις μελέτες, η μελέτη με τον μικρότερο εκτιμώμενο αριθμό συμμετεχόντων είναι η NCT05319873, μια μελέτη φάσης I/II με μόλις 18 ασθενείς. Η NCT05508906, μια μελέτη φάσης I με 90 εκτιμώμενους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, η μελέτη με τον μεγαλύτερο εκτιμώμενο αριθμό ασθενών είναι η PROSPERITY (NCT04943497), μια μελέτη παρατήρησης με 3290 συμμετέχοντες. Ακολουθεί η CAPTOR-BC (NCT05452213), μια μελέτη φάσης IV με 1000 εκτιμώμενους ασθενείς. Ο μέσος όρος του εκτιμώμενου αριθμού ασθενών στις 19 μελέτες που αναφέρουν αυτό το στοιχείο είναι περίπου 383.

Από τις μελέτες του Πίνακα, πέντε μελέτες είναι μελέτες παρατήρησης: RosaLEE (NCT05697146), PROSPERITY (NCT04943497), CICLIBIOME (NCT06171360), TIRESIAS (NCT04660435) και ValerEE (NCT06148506). Επίσης, τέσσερις μελέτες

ανήκουν αποκλειστικά στη φάση I και πιο συγκεκριμένα αυτές είναι οι NCT05508906, NCT05216432, NCT05759949 και NCT05319873 (μερικώς). Πέντε μελέτες είναι στη φάση II: οι SAFIR 03 (NCT05625087), RaPhLRR (NCT05467891), FAIM (NCT04920708), NCT05816655 και NCT05319873. Στη Φάση III είναι συνολικά τέσσερις μελέτες: οι HARMONIA (NCT05207709), SERENA-6 (NCT04964934), NCT05670054 και IMPORTANT (NCT06044623). Στη Φάση IV είναι μία μόνο μελέτη, η APTOR-BC (NCT05452213) η οποία έχει σκοπό να παρατηρήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου σε πραγματικές κλινικές συνθήκες.

Τα θεραπευτικά σχήματα που αναφέρονται στις μελέτες που βρίσκονται στη φάση συλλογής περιλαμβάνουν:

1. Ribociclib + ενδοκρινική θεραπεία (ET):

- RosaLEE (NCT05697146)
- RaPhLRR (NCT05467891)
- PROSPERITY (NCT04943497) (μερικώς)
- NCT05161195 (μερικώς)

2. Ribociclib + fulvestrant:

- CAPTOR-BC (NCT05452213)
- HARMONIA (NCT05207709) (μερικώς)
- SERENA-6 (NCT04964934) (μερικώς)
- ELEVATE (NCT05563220) (μερικώς)
- FAIM (NCT04920708) (μερικώς, ως μέρος του προτύπου φροντίδας)
- NCT05670054
- NCT05216432 (μερικώς)
- NCT05759949 (μερικώς)
- NCT05161195 (μερικώς)

3. Ribociclib + αναστολέας αρωματάσης (AI):

- HARMONIA (NCT05207709) (μερικώς)
- SERENA-6 (NCT04964934) (μερικώς)
- PROSPERITY (NCT04943497) (μερικώς)
- NCT05816655
- NCT05161195 (μερικώς)

4. Ribociclib + στοχευμένες θεραπείες:

- CHARGE (NCT04315233): Ribociclib + Belinostat
- ELEVATE (NCT05563220) (μερικώς): Elacestrant + Ribociclib

- NCT05508906: OP-1250 + Ribociclib
- NCT05216432 (μερικώς): RLY-2608 + Fulvestrant + Ribociclib
- NCT05759949 (μερικώς): RLY-5836 + Ribociclib + Fulvestrant
- NCT03913234: Ribociclib + Letrozole + Trastuzumab
- NCT05319873: Ribociclib + Tucatinib + Trastuzumab (\pm Fulvestrant)

5. **Ribociclib vs. άλλοι αναστολείς CDK4/6:**

- HARMONIA (NCT05207709): Ribociclib vs. Palbociclib
- SERENA-6 (NCT04964934): Ribociclib, Palbociclib, ή Abemaciclib
- FAIM (NCT04920708) (μερικώς, ως μέρος του προτύπου φροντίδας): Ribociclib, Palbociclib, ή Abemaciclib
- NCT05670054: Ribociclib vs. Palbociclib
- IMPORTANT (NCT06044623): Χαμηλή vs. πλήρης αρχική δόση αναστολέα CDK4/6

6. **Άλλα σχήματα:**

- SAFIR 03 (NCT05625087): Δεν καθορίζεται
- CICLIBIOME (NCT06171360): Ribociclib, Palbociclib, ή Abemaciclib (μεταστατικός και πρώιμος καρκίνος του μαστού)
- TIRESIAS (NCT04660435): Αναστολέας CDK4/6 + αναστολέας αρωματάσης
- PROSPERITY (NCT04943497) (μερικώς): Alpelisib + Fulvestrant, μόνο ενδοκρινική θεραπεία, χημειοθεραπεία
- ValerEE (NCT06148506): Ribociclib vs. συνδυασμός χημειοθεραπείας

4.3 Χρήση Ribociclib σε νέο-επικουρική θεραπεία

Η νέο-επικουρική θεραπεία αναφέρεται σε χημειοθεραπείες οι οποίες για κάποιο λόγο επιλέγεται να χορηγηθεί στην ασθενή πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Αυτή πρακτική είναι αντίθετη με την τυπική πρακτική όπου η χημειοθεραπεία χορηγείται μετά το χειρουργείο αφαίρεσης του όγκου. Κατάλληλοι για αυτή τη θεραπεία είναι ασθενείς με τριπλά αρνητικούς όγκους, με όγκους που υπερεκφράζουν το HER2, ασθενείς που εκφράζουν την επιθυμία διάσωσης του μαστού αλλά το μέγεθος του όγκου είναι αρκετά μεγάλο με το μέγεθος του μαστού (μη αποδεκτό αισθητικό αποτέλεσμα), ασθενείς με όγκο σε στάδιο III σε τοπικό επίπεδο, ασθενείς με τοπικό όγκο που δεν έχει εγχειριστεί, ασθενείς με φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού (Wang, 2020).

Πίνακας 6 Κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν το Ribociclib σε νέο-επικουρική θεραπεία

Trial	No of patients	Phase study	Study end point	Treatment arm	Outcome
Completed					
CORALL EEN	106	II	ORR	Experimental: Ribociclib + Letrozole vs Chemotherapy(Doxorubicin, Cyclophosphamide, Paclitaxel)	No Study Results Posted
Active, not recruiting					
NEOLBC	100 est.	II		Ribociclib plus letrozole vs standard AC-T chemotherapy	No Study Results Posted
FELINE	121	II	PEPI	Ribociclib+ Letrozole vs Placebo + Letrozole	No Study Results Posted
Recruiting					
RIBOLARIS	1100 est.	II	DMFS, IDFS	Ribociclib + letrozole (adjuvant) vs Chemotherapy (adjuvant), Ribociclib + letrozole(neoadjuvant)	No Study Results Posted
ORACLE-RIPA	60 est.	II	immune modulation effects	Experimental: Palbociclib/Letrozole vs Ribociclib/Letrozole	No Study Results Posted
NEOLET RIB	100 est.	II		Experimental: Ribociclib and Letrozole Arm	No Study Results Posted
ADAPTcycle	1670 est.	III	iDFS, OS, dDFS, QoL,	Experimental: Ribociclib plus	No Study Results Posted

Από την Πίνακα 6 φαίνεται ότι από τις μελέτες που χρησιμοποιούν το ribociclib σε νέο-επικουρική θεραπεία μία είναι ενεργή μελέτη (CORALLEEN: Μελέτη φάσης II με 106 ασθενείς), δύο είναι ενεργές μελέτες που δε συλλέγουν δεδομένα (NEOLBC: Μελέτη φάσης II με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 100 και FELINE: Μελέτη φάσης II με 121 ασθενείς). Επίσης πέντε μελέτες βρίσκονται στη διαδικασία συλλογής δεδομένων (RIBOLARIS , μελέτη φάσης II με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 1100, ORACLE-RIPA: μελέτη φάσης II με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 60, NEOLETRIB: μελέτη φάσης II με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 100, ADAPTcycle: μελέτη φάσης III με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 1670 και CALHYS: μελέτη φάσης I/II με εκτιμώμενο αριθμό ασθενών 85).

Τα σχήματα θεραπείας στις ομάδες παρέμβασης των μελετών που παρουσιάζονται στον πίνακα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

1. Ribociclib + αναστολέας αρωματάσης (letrozole):

- CORALLEEN: Ribociclib + Letrozole vs Χημειοθεραπεία (Doxorubicin, Cyclophosphamide, Paclitaxel)
- NEOLBC: Ribociclib + Letrozole vs Τυπική χημειοθεραπεία AC-T
- FELINE: Ribociclib + Letrozole vs Εικονικό φάρμακο (Placebo) + Letrozole
- RIBOLARIS: Ribociclib + Letrozole (επικουρικά) vs Χημειοθεραπεία (επικουρικά), Ribociclib + Letrozole (νεοεπικουρικά)
- NEOLETRIB: Ribociclib + Letrozole
- ADAPTcycle: Ribociclib + Ενδοκρινική Θεραπεία (ET) vs Καμία Παρέμβαση (Τυπική Χημειοθεραπεία)

2. Ribociclib μονοθεραπεία:

- CALHYS: Ribociclib

3. Ribociclib vs Palbociclib:

- ORACLE-RIPA: Palbociclib/Letrozole vs Ribociclib/Letrozole

Οι κλινικές μελέτες που παρουσιάστηκαν στους παραπάνω πίνακες παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τις μελλοντικές προοπτικές του ribociclib ως θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού. Ξεκινώντας με τις ολοκληρωμένες μελέτες για τη χρήση του ribociclib ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό καρκίνο του μαστού (Πίνακας 2), η μελέτη

MONALEESA-2 έδειξε βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και υψηλότερο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) με το συνδυασμό ribociclib και letrozole σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και letrozole. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στη μελέτη MONALEESA-7, με τον συνδυασμό ribociclib, αναστολέα αρωματάσης ή ταμοξιφαίνης και γοσερελίνης να δείχνει βελτιωμένη PFS και υψηλότερο ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του ribociclib σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Όσον αφορά τις μελέτες που βρίσκονται στο στάδιο συλλογής δεδομένων ή είναι ενεργές (Πίνακας 3), πολλές από αυτές επικεντρώνονται σε συνδυασμούς του ribociclib με ενδοκρινική θεραπεία (π.χ. αναστολείς αρωματάσης, fulvestrant) ή στοχευμένες θεραπείες (π.χ. αντι-HER2 παράγοντες, αναστολείς PI3K). Μερικές μελέτες συγκρίνουν επίσης το ribociclib με άλλους αναστολείς CDK4/6, όπως το palbociclib. Αυτές οι μελέτες θα παρέχουν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη βέλτιστη χρήση του ribociclib σε διάφορα πλαίσια θεραπείας.

Αναφορικά με τις μελέτες που χρησιμοποιούν το ribociclib ως νεοεπικουρική θεραπεία (Πίνακας 5), τα κύρια θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν το ribociclib σε συνδυασμό με τον αναστολέα αρωματάσης letrozole, συγκρινόμενο είτε με τυπική χημειοθεραπεία είτε με εικονικό φάρμακο και letrozole. Αυτές οι μελέτες θα παρέχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του ribociclib στην προεγχειρητική ρύθμιση του όγκου και πιθανώς θα οδηγήσουν σε νέες επιλογές θεραπείας για ασθενείς που υποβάλλονται σε νεοεπικουρική θεραπεία. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι πιο συχνές που παρατηρήθηκαν στις μελέτες με ribociclib περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, ναυτία, κόπωση, διάρροια, εμετό και αλωπεκία. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν χαμηλού βαθμού και αντιμετωπίστηκαν με τροποποιήσεις της δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα.

Οι μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτή την ανασκόπηση έχουν ως στόχο διάφορους πληθυσμούς ασθενών, συμπεριλαμβανομένων τόσο προ- όσο και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με HR+/HER2- μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ασθενών με ή χωρίς προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία και ασθενών με de novo ή

υποτροπιάζουσα μεταστατική νόσο. Αυτό υποδηλώνει ότι το ribociclib μπορεί να ωφελήσει ένα ευρύ φάσμα ασθενών με καρκίνο του μαστού.

Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδηλώνουν ότι το ribociclib έχει ισχυρές μελλοντικές προοπτικές ως θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού. Ο συνδυασμός του με ενδοκρινική θεραπεία έχει δείξει βελτιωμένα αποτελέσματα σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, ενώ η χρήση του ως νεοεπικουρική θεραπεία είναι ένας ελπιδοφόρος τομέας περαιτέρω έρευνας. Επιπλέον, η διερεύνηση συνδυασμών του ribociclib με άλλους στοχευμένους παράγοντες μπορεί να οδηγήσει σε ακόμη πιο αποτελεσματικές θεραπευτικές στρατηγικές. Με τη συνεχιζόμενη έρευνα και τις κλινικές δοκιμές, το ribociclib έχει τη δυνατότητα να γίνει ένα βασικό εργαλείο στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού και να βελτιώσει τα αποτελέσματα για ένα ευρύ φάσμα ασθενών που πάσχουν από την εν λόγω νόσο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες που παρουσιάζονται στους παραπάνω πίνακες, το ribociclib φαίνεται να είναι μια υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για τον καρκίνο του μαστού, τόσο ως επικουρική θεραπεία, θεραπεία σε μεταστάσεις, όσο και ως νεο-επικουρική θεραπεία. Στις μελέτες με διαθέσιμα αποτελέσματα, το ribociclib σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία (συνήθως αναστολέα αρωματάσης ή fulvestrant) έχει δείξει βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης (ORR ή CBR) σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Ωστόσο, πολλές μελέτες βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη και δεν έχουν δημοσιεύσει πλήρη αποτελέσματα, γεγονός που υποδηλώνει ότι απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την πλήρη κατανόηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ribociclib σε διάφορους συνδυασμούς και πληθυσμούς ασθενών. Όσον αφορά την ασφάλεια, μία μελέτη (EarLEE-1) έληξε λόγω παρενεργειών ή σοβαρών παρενεργειών, υπογραμμίζοντας την ανάγκη προσεκτικής παρακολούθησης των ασθενών που λαμβάνουν ribociclib. Παρά την ανάγκη για περαιτέρω δεδομένα, το ribociclib φαίνεται να έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει τα αποτελέσματα για ασθενείς με καρκίνο του μαστού, ειδικά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία. Η θέση του στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού ως επικουρική, μεταστατική ή νεο-επικουρική θεραπεία πιθανότατα θα εξελιχθεί περαιτέρω καθώς θα είναι διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα από τις τρέχουσες κλινικές μελέτες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και των μελλοντικών προοπτικών που έχει η χρήση του ribociclib στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού με βάση δεδομένα από κλινικές δοκιμές. Η κλινική σημασία της παρούσας μελέτης είναι πολλαπλή αφού προσφέρει πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ribociclib στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Σαν φαρμακευτικός παράγοντας στην επικουρική θεραπεία, οι μελέτες δείχνουν ότι το ribociclib, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία, μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Αυτό υποδηλώνει ότι το ribociclib θα μπορούσε να αποτελέσει μια πολύτιμη επιλογή επικουρικής θεραπείας για ασθενείς με HR+ καρκίνο του μαστού. Στη θεραπεία για μεταστατικούς καρκίνους τα αποτελέσματα των μελετών υποδηλώνουν ότι το ribociclib, σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία, μπορεί να παρέχει οφέλη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, βελτιώνοντας την PFS και τα ποσοστά ανταπόκρισης. Αυτό είναι σημαντικό, καθώς οι θεραπευτικές επιλογές για μεταστατική νόσο μπορεί να είναι περιορισμένες. Τέλος, σαν νέο-επικουρική θεραπεία οι μελέτες που διερευνούν τη χρήση του ribociclib ως νεο-επικουρική θεραπεία υποδηλώνουν ότι μπορεί να είναι αποτελεσματικό στη μείωση του μεγέθους του όγκου πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε λιγότερο εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις και καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς.

Συνολικά, μια αναδρομική σύγκριση σε επίπεδο υπο-ομάδων μεταξύ των κλινικών δοκιμών μπορεί να είναι δύσκολη λόγω των διαφορών στους σχεδιασμούς των δοκιμών, των εγγεγραμμένων πληθυσμών ασθενών και πιθανής μεροληψίας. Ένας βασικός περιορισμός των κλινικών αυτών δοκιμών είναι η ανεπαρκής κατανόηση των επιδράσεων του ribociclib για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους. Καθώς οι περισσότερες από αυτές τις δοκιμές βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη, δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκείς πληροφορίες για τον προσδιορισμό της επίδρασης του ribociclib στη μακροπρόθεσμη ανεκτικότητα και τη συνολική επιβίωση. Επιπλέον, με βάση τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, έχουν πραγματοποιηθεί λιγότερες κλινικές δοκιμές μέχρι στιγμής από ό,τι για το palbociclib και, κατά συνέπεια, λιγότεροι

ασθενείς έχουν λάβει ribociclib ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Ωστόσο, αυτές οι ελλείψεις ισχύουν ευρέως για όλες τις πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου καρκίνου του μαστού.

Επίσης, σημαντικός περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι το γεγονός ότι πολλές από τις μελέτες είναι ακόμη σε εξέλιξη και δεν έχουν δημοσιεύσει πλήρη αποτελέσματα. Αυτό καθιστά δύσκολη την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ribociclib σε διάφορες κλινικές καταστάσεις. Επίσης, οι κλινικές δοκιμές ποικίλλουν ως προς τον σχεδιασμό, τους πληθυσμούς ασθενών, τα σχήματα θεραπείας και τη φάση στην οποία βρίσκονται. Αυτό μπορεί να δυσκολέψει τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών και την εξαγωγή γενικεύσιμων συμπερασμάτων. Ορισμένες μελέτες, ιδιαίτερα εκείνες που βρίσκονται στις φάσεις I και II, περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών. Αυτό μπορεί να περιορίσει τη στατιστική ισχύ και την ικανότητα ανίχνευσης λιγότερο συχνών παρενεργειών.

Ωστόσο, η ανάπτυξη εκλεκτικών, ισχυρών αναστολέων CDK4/6 υπήρξε μία επιτυχημένη προσέγγιση για τη σύγχρονη ογκολογία του μαστού και χιλιάδες ασθενείς έχουν πλέον επωφεληθεί από αυτούς τους φαρμακευτικούς παράγοντες. Μελλοντικά, τα βασικά αναπάντητα ερωτήματα πρέπει να αντιμετωπιστούν είναι

- Η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας των αναστολέων CDK4/6 στον HR-θετικό καρκίνο του μαστού μέσω του εντοπισμού νέων θεραπευτικών συνδυασμών.
- Η διερεύνηση της πλαστικότητας του μηχανισμού κυτταρικού κύκλου στον καρκίνο του μαστού ως μέσο κατανόησης της επίκτητης αντοχής
- Η επέκταση της χρήσης αυτών των παραγόντων σε άλλους υποτύπους καρκίνου του μαστού.

Σε πολλές περιπτώσεις, αυτό θα απαιτήσει την επαναξιολόγηση των υποθέσεων που έχουν αποτελέσει τη βάση μεγάλου μέρους της έρευνας σε αυτόν τον τομέα. Πρώτον, σε ένα πιο θεμελιώδες επίπεδο, απαιτείται έρευνα για την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών δράσης για τους αναστολείς CDK4/6. Έχει υποθεθεί ότι αυτοί οι παράγοντες αναστέλλουν άμεσα την ενζυματική δραστηριότητα του CDK4/6,

αλλά αυτό έχει πρόσφατα αμφισβητηθεί από εργασίες που υποδηλώνουν ότι με τη δέσμευση στο CDK4/6, λειτουργούν στην πραγματικότητα ως έμμεσοι αναστολείς CDK2 (Guiley, 2019). Αυτός ο ισχυρισμός, με τη σειρά του, έχει αντικρουστεί από άλλες μελέτες για το λόγο αυτό, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να επιλυθεί αυτό το ζήτημα, η απάντηση στο οποίο αποτελεί τη βάση για όλες τις έρευνες που χρησιμοποιούν αυτούς τους φαρμακολογικούς παράγοντες. Πράγματι, η υπόθεση αναστολής του CDK2 βασίζεται στην ιδέα ότι η δραστηριότητα του CDK4/6 απαιτεί το σχηματισμό τριμερών που περιέχουν επίσης κυκλίνη D και p21/p27, μια έννοια που είναι επίσης αμφιλεγόμενη (Bagui, 2003, Sugimoto, 2002).

Δεύτερον, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την καλύτερη κατανόηση του φαινότυπου κυτταρικής γήρανσης που προκαλείται από αναστολείς CDK4/6. Θα πρέπει να βρεθεί αν και σε ποιο βαθμό αυτοί οι παράγοντες προκαλούν εκκριτικό φαινότυπο ο οποίος σχετίζεται με τη γήρανση και, ποιες είναι οι συνιστώσες και οι επιπτώσεις του φαινότυπου αυτού. Πρέπει επίσης να διερευνηθεί πώς η απώλεια της λειτουργίας του p53, ενός άλλου βασικού μεσολαβητή γήρανσης, μεταβάλλει τον φαινότυπο γήρανσης. Ακόμη ένα ερώτημα που χρίζει απάντηση είναι αν οι αναστολείς CDK4/6 προκαλούν γήρανση σε άλλα πολλαπλασιαστικά κύτταρα εντός ενός όγκου του μαστού (π.χ. ινοβλάστες, ενδοθήλιο) και ποιος είναι ο αντίκτυπος αυτής της γήρανσης. Η επαρκής αντιμετώπιση αυτών των ερωτημάτων θα απαιτήσει μία μελέτη σε επίπεδο γονιδιακού προφίλ κυττάρων που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολέα CDK4/6, εξελιγμένη γενετική μοντελοποίηση *in vitro* και *in vivo* και προφίλ μονοκυττάρων όγκου και τα ευρήματα αυτά, πιθανότατα θα χρησιμοποιηθούν σε δεδομένα για νέους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

Ειδικά όσον αφορά τη θετική στο HR νόσο, ο μηχανισμός (ή οι μηχανισμοί) που διέπουν τη συνέργεια μεταξύ των αναστολέων CDK4/6 και των διαφόρων ενδοκρινικών θεραπειών παραμένει ένα ελλιπώς κατανοητό θέμα. Ειδικότερα, ο ρόλος της ενδοκρινικής θεραπείας είτε στην ενίσχυση είτε στην τροποποίηση του φαινότυπου γήρανσης που προκαλείται από τη θεραπεία, έναντι της μετατροπής του σε απόπτωση, απαιτεί περαιτέρω διευκρινήσεις. Ομοίως, οι μοριακοί παράγοντες οι οποίοι καθορίζουν αυτή τη συνέργεια πρέπει να μελετηθούν σε μεγαλύτερο βάθος. Αυτά τα δεδομένα θα διαμορφώσουν την ανάπτυξη νέων συνδυασμών ενδοκρινικής θεραπείας-

αναστολέα CDK4/6 και θα εμβαθύνουν την κατανόηση της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με την αντίσταση στην θεραπεία, η οποία πιθανώς αντικατοπτρίζει μια διάσπαση αυτής της συνέργειας.

Τέταρτον, το πολυετές πρόβλημα της επίκτητης αντοχής των αναστολέων CDK4/6 παραμένει μια κλινική πρόκληση, σε μεγάλο βαθμό επειδή οι μηχανισμοί που βρίσκονται πίσω από αυτό, και οι σχετικές συχνότητες τους, δεν είναι σαφείς. Αν και οι προκλινικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ποικίλους, μη γονιδιωματικούς μηχανισμούς αντίστασης, συμπεριλαμβανομένης της αλλοιωμένης σηματοδότησης κινάσης, της γήρανσης των στρωματικών κυττάρων και της τροποποιητικής λειτουργίας της χρωματίνης, οι κλινικές μελέτες έχουν βασιστεί σχεδόν αποκλειστικά στην αλληλούχιση του DNA ανθεκτικών καρκίνων (Alvarez-Fernkaiiez, 2020, O' Leary, 2018). Αυτό αντικατοπτρίζει ένα σημαντικό χάσμα μεταξύ προκλινικής και κλινικής έρευνας σχετικά με αυτό το θέμα, το οποίο θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί μέσω μιας πιο ολοκληρωμένης διερεύνησης ανθεκτικών δειγμάτων, συμπεριλαμβανομένου του μεταγραφικού και επιγονιδιωματικού προφίλ σε επίπεδο κυττάρου.

Τέλος, απαιτούνται περισσότερες μελέτες και προσπάθεια από την επιστημονική κοινότητα, προκειμένου να καθοριστεί επακριβώς πώς θα μπορούσαμε να εκμεταλλευτούμε την ανοσοτροποποίηση με τη μεσολάβηση αναστολέα CDK4/6 σε όγκους. Στον καρκίνο του μαστού, αυτό το φαινόμενο έχει μεγαλύτερη εφαρμογή σε τριπλά αρνητικούς όγκους και τα αποτελέσματα των συνεχιζόμενων δοκιμών σε αυτόν τον χώρο θα δώσουν σημαντικά θεραπευτικά αποτελέσματα σε αυτό το πεδίο (Goel, 2019).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Álvarez-Fernández, M., & Malumbres, M. (2020). Mechanisms of sensitivity and resistance to CDK4/6 inhibition. *Cancer Cell*, 37(4), 514–529.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.010>
- Anampa, J., Makower, D., & Sparano, J. A. (2015). Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: An overview. *BMC Medicine*, 13, 1–13.
<https://doi.org/10.1186/s12916-015-0439-8>
- Anders, L., Ke, N., Hydbring, P., Choi, Y. J., Widlund, H. R., Chick, J. M., Zhai, H., Vidal, M., Gygi, S. P., & Braun, P. (2011). A systematic screen for CDK4/6 substrates links FOXM1 phosphorylation to senescence suppression in cancer cells. *Cancer Cell*, 20(5), 620–634. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.10.001>
- Asghar, U., Witkiewicz, A. K., Turner, N. C., & Knudsen, E. S. (2015). The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(2), 130–146. <https://doi.org/10.1038/nrd4504>
- Ashai, N., & Swain, S. M. (2023). Post-CDK 4/6 Inhibitor Therapy: Current Agents and Novel Targets. *Cancers*, 15(6), 1855. <https://doi.org/10.3390/cancers15061855>
- Averous, J., Fonseca, B., & Proud, C. (2008). Regulation of cyclin D1 expression by mTORC1 signaling requires eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1. *Oncogene*, 27(8), 1106–1113. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210715>
- Bagui, T. K., Mohapatra, S., Haura, E., & Pledger, W. (2003). P27Kip1 and p21Cip1 are not required for the formation of active D cyclin-cdk4 complexes. *Molecular and Cellular Biology*. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.20.7285-7290.2003>

- Bertoli, C., Skotheim, J. M., & De Bruin, R. A. (2013). Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *14*(8), 518–528.
<https://doi.org/10.1038/nrm3629>
- Brown, N. E., Jeselsohn, R., Bihani, T., Hu, M. G., Foltopoulou, P., Kuperwasser, C., & Hinds, P. W. (2012). Cyclin D1 activity regulates autophagy and senescence in the mammary epithelium. *Cancer Research*, *72*(24), 6477–6489.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-4139>
- Chandarlapaty, S., Sawai, A., Scaltriti, M., Rodrik-Outmezguine, V., Grbovic-Huezo, O., Serra, V., Majumder, P. K., Baselga, J., & Rosen, N. (2011). AKT inhibition relieves feedback suppression of receptor tyrosine kinase expression and activity. *Cancer Cell*, *19*(1), 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.10.031>
- Chicas, A., Kapoor, A., Wang, X., Aksoy, O., Everitts, A. G., Zhang, M. Q., Garcia, B. A., Bernstein, E., & Lowe, S. W. (2012). H3K4 demethylation by Jarid1a and Jarid1b contributes to retinoblastoma-mediated gene silencing during cellular senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(23), 8971–8976.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1119836109>
- Condorelli, R., Spring, L., O'shaughnessy, J., Lacroix, L., Bailleux, C., Scott, V., Dubois, J., Nagy, R., Lanman, R., & Iafrate, A. (2018). Polyclonal RB1 mutations and acquired resistance to CDK 4/6 inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, *29*(3), 640–645. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx784>
- Costa, C., Wang, Y., Ly, A., Hosono, Y., Murchie, E., Walmsley, C. S., Huynh, T., Healy, C., Peterson, R., & Yanase, S. (2020). PTEN loss mediates clinical cross-resistance to CDK4/6 and PI3K α inhibitors in breast cancer. *Cancer Discovery*, *10*(1), 72–85.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0830>

- Curigliano, G., Dent, R., Llombart-Cussac, A., Pegram, M., Pusztai, L., Turner, N., & Viale, G. (2023). Incorporating clinicopathological and molecular risk prediction tools to improve outcomes in early HR+/HER2–breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 9(1), 56. <https://doi.org/10.1038/s41523-023-00560-z>
- Deng, J., Wang, E. S., Jenkins, R. W., Li, S., Dries, R., Yates, K., Chhabra, S., Huang, W., Liu, H., & Aref, A. R. (2018). CDK4/6 inhibition augments antitumor immunity by enhancing T-cell activation. *Cancer Discovery*, 8(2), 216–233. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0915>
- Dimova, D. K., & Dyson, N. J. (2005). The E2F transcriptional network: Old acquaintances with new faces. *Oncogene*, 24(17), 2810–2826. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208612>
- Ettl, J. (2019). Management of adverse events due to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. *Breast Care*, 14(2), 86–92. <https://doi.org/10.1159/000499534>
- Fassl, A., Geng, Y., & Sicinski, P. (2022). CDK4 and CDK6 kinases: From basic science to cancer therapy. *Science*, 375(6577), eabc1495. <https://doi.org/10.1126/science.abc1495>
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., & Luo, W. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
- Finn, R. S., Crown, J. P., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I. M., Kulyk, S. O., Ettl, J., Patel, R., Pinter, T., & Schmidt, M. (2015). The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-

1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 16(1), 25–35.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3)

Finn, R. S., Dering, J., Conklin, D., Kalous, O., Cohen, D. J., Desai, A. J., Ginther, C., Atefi, M., Chen, I., & Fowst, C. (2009). PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Research*, 11, 1–13.

<https://doi.org/10.1186/bcr2419>

Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S.-A., Gelmon, K., Harbeck, N., Lipatov, O. N., Walshe, J. M., & Moulder, S. (2016). Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1925–1936.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>

Gampenrieder, S. P., Rinnerthaler, G., & Greil, R. (2016). CDK4/6 inhibition in luminal breast cancer. *Memo-Magazine of European Medical Oncology*, 9, 76–81.

<https://doi.org/10.1007/s12254-016-0268-2>

Gao, J., Aksoy, B. A., Dogrusoz, U., Dresdner, G., Gross, B., Sumer, S. O., Sun, Y., Jacobsen, A., Sinha, R., & Larsson, E. (2013). Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Science Signaling*, 6(269), p11–p11.

<https://doi.org/10.1126/scisignal.2004088>

George, M. A., Qureshi, S., Omene, C., Toppmeyer, D. L., & Ganesan, S. (2021). Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 11, 693104.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693104>

Goel, S., & Tolaney, S. M. (2019). CDK4/6 inhibitors in breast cancer: A role in triple-negative disease? *The Lancet Oncology*, 20(11), 1479–1481.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30627-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30627-8)

- Goel, S., Wang, Q., Watt, A. C., Tolaney, S. M., Dillon, D. A., Li, W., Ramm, S., Palmer, A. C., Yuzugullu, H., & Varadan, V. (2016). Overcoming therapeutic resistance in HER2-positive breast cancers with CDK4/6 inhibitors. *Cancer Cell*, 29(3), 255–269. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.02.006>
- Guiley, K. Z., Stevenson, J. W., Lou, K., Barkovich, K. J., Kumarasamy, V., Wijeratne, T. U., Bunch, K. L., Tripathi, S., Knudsen, E. S., & Witkiewicz, A. K. (2019). P27 allosterically activates cyclin-dependent kinase 4 and antagonizes palbociclib inhibition. *Science*, 366(6471), eaaw2106. <https://doi.org/10.1126/science.aaw2106>
- Han, R., Li, L., Ugalde, A. P., Tal, A., Manber, Z., Barbera, E. P., Chiara, V. D., Elkon, R., & Agami, R. (2018). Functional CRISPR screen identifies AP1-associated enhancer regulating FOXF1 to modulate oncogene-induced senescence. *Genome Biology*, 19, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1494-1>
- Harbour, J. W., Luo, R. X., Dei Santi, A., Postigo, A. A., & Dean, D. C. (1999). Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell*, 98(6), 859–869. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81519-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81519-6)
- Herrera-Abreu, M. T., Palafox, M., Asghar, U., Rivas, M. A., Cutts, R. J., Garcia-Murillas, I., Pearson, A., Guzman, M., Rodriguez, O., & Grueso, J. (2016). Early adaptation and acquired resistance to CDK4/6 inhibition in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Research*, 76(8), 2301–2313. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0728>
- Herschkowitz, J. I., He, X., Fan, C., & Perou, C. M. (2008). The functional loss of the retinoblastoma tumour suppressor is a common event in basal-like and luminal B

breast carcinomas. *Breast Cancer Research*, 10, 1–13.

<https://doi.org/10.1186/bcr2142>

Hortobagyi, G. N., Connolly, J. L., D’Orsi, C. J., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., Weaver, D. L., Winchester, D. J., & Giuliano, A. (2017). AJCC cancer staging manual. *Breast*, 2017, 589–636.

Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y.-S., Sonke, G. S., Hart, L., Campone, M., Petrakova, K., Winer, E. P., & Janni, W. (2022). Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(10), 942–950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>

Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y.-S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., Campone, M., Blackwell, K. L., André, F., & Winer, E. P. (2016). Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1738–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>

Hortobagyi, G., Stemmer, S., Burris, H., Yap, Y., Sonke, G., Paluch-Shimon, S., Campone, M., Petrakova, K., Blackwell, K., & Winer, E. (2019). Correction: Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz215>

Jansen, V. M., Bholá, N. E., Bauer, J. A., Formisano, L., Lee, K.-M., Hutchinson, K. E., Witkiewicz, A. K., Moore, P. D., Estrada, M. V., & Sánchez, V. (2017). Kinome-wide RNA interference screen reveals a role for PDK1 in acquired resistance to CDK4/6 inhibition in ER-positive breast cancer. *Cancer Research*, 77(9), 2488–2499. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2653>

- Jimenez, M. M., Bachelot, T., Barrios, C., Blackwell, K., Chia, S., De Laurentiis, M., Hurvitz, S., Janni, W., Kaufman, B., & Loi, S. (2017). EarLEE-1: A phase 3 study of ribociclib+ endocrine therapy (et) for adjuvant treatment of patients (PTS) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), high-risk, early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology*, 28, v107.
- Jirström, K., Stendahl, M., Rydén, L., Kronblad, Å., Bendahl, P.-O., Stål, O., Landberg, G., & South Swedish and Southeast Swedish Breast Cancer Groups. (2005). Adverse effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer with cyclin D1 gene amplification. *Cancer Research*, 65(17), 8009–8016. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0746>
- Johnston, S., Martin, M., Di Leo, A., Im, S.-A., Awada, A., Forrester, T., Frenzel, M., Hardebeck, M. C., Cox, J., & Barriga, S. (2019). MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 5(1), 5.
- Kay, C., Martínez-Pérez, C., Meehan, J., Gray, M., Webber, V., Dixon, J. M., & Turnbull, A. K. (2021). Current trends in the treatment of HR+/HER2+ breast cancer. *Future Oncology*, 17(13), 1665–1681. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0504>
- Kotake, T., & Toi, M. (2018). Abemaciclib for the treatment of breast cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(5), 517–524. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1448787>
- Lanza, O., Ferrera, A., Reale, S., Solfanelli, G., Petrunaro, M., Tini Melato, G., Volpe, M., & Battistoni, A. (2022). New insights on the toxicity on heart and vessels of breast cancer therapies. *Medical Sciences*, 10(2), 27. <https://doi.org/10.3390/medsci10020027>

- Lelliott, E. J., Kong, I. Y., Zethoven, M., Ramsbottom, K. M., Martelotto, L. G., Meyran, D., Zhu, J. J., Costacurta, M., Kirby, L., & Sandow, J. J. (2021). CDK4/6 inhibition promotes antitumor immunity through the induction of T-cell memory. *Cancer Discovery*, *11*(10), 2582–2601. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1554>
- Li, Z., Razavi, P., Li, Q., Toy, W., Liu, B., Ping, C., Hsieh, W., Sanchez-Vega, F., Brown, D. N., & Paula, A. F. D. C. (2018). Loss of the FAT1 tumor suppressor promotes resistance to CDK4/6 inhibitors via the hippo pathway. *Cancer Cell*, *34*(6), 893–905. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.11.006>
- Litchfield, L. M., Boehnke, K., Brahmachary, M., Mur, C., Bi, C., Stephens, J. R., Sauder, J. M., Gutiérrez, S. M., McNulty, A. M., & Xiang, S. Y. (2020). Combined inhibition of PIM and CDK4/6 suppresses both mTOR signaling and Rb phosphorylation and potentiates PI3K inhibition in cancer cells. *Oncotarget*, *11*(17), 1478. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27539>
- Luo, R. X., Postigo, A. A., & Dean, D. C. (1998). Rb interacts with histone deacetylase to repress transcription. *Cell*, *92*(4), 463–473. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80940-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80940-X)
- Michaloglou, C., Crafter, C., Siersbaek, R., Delpuech, O., Curwen, J. O., Carnevalli, L. S., Staniszewska, A. D., Polanska, U. M., Cheraghchi-Bashi, A., & Lawson, M. (2018). Combined inhibition of mTOR and CDK4/6 is required for optimal blockade of E2F function and long-term growth inhibition in estrogen receptor–positive breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, *17*(5), 908–920. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0537>

- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 151–164. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
- National Cancer Institute, N. (2020). *BRCA gene mutations: Cancer risk and genetic testing*.
- O'Brien, N. A., McDermott, M. S., Conklin, D., Luo, T., Ayala, R., Salgar, S., Chau, K., DiTomaso, E., Babbar, N., & Su, F. (2020). Targeting activated PI3K/mTOR signaling overcomes acquired resistance to CDK4/6-based therapies in preclinical models of hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research*, 22, 1–17.
- O'Leary, B., Cutts, R. J., Liu, Y., Hrebien, S., Huang, X., Fenwick, K., André, F., Loibl, S., Loi, S., & Garcia-Murillas, I. (2018). The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. *Cancer Discovery*, 8(11), 1390–1403. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0264>
- Osborne, C. K., & Schiff, R. (2011). Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annual Review of Medicine*, 62, 233–247. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070909-182917>
- Parati, M. C., Pedersini, R., Perego, G., Reduzzi, R., Savio, T., Cabiddu, M., Borgonovo, K., Ghilardi, M., Luciani, A., & Petrelli, F. (2023). Ribociclib in the treatment of hormone-receptor positive/HER2-negative advanced and early breast cancer: Overview of clinical Data and patients selection. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 101–111.

- Park, M., Kim, D., Ko, S., Kim, A., Mo, K., & Yoon, H. (2022). Breast cancer metastasis: Mechanisms and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12), 6806. <https://doi.org/10.3390/ijms23126806>
- Pavlovic, D., Niciforovic, D., Papic, D., Milojevic, K., & Markovic, M. (2023). CDK4/6 inhibitors: Basics, pros, and major cons in breast cancer treatment with specific regard to cardiotoxicity—a narrative review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 15, 17588359231205848. <https://doi.org/10.1177/17588359231205848>
- Prall, O. J., Sarcevic, B., Musgrove, E. A., Watts, C. W., & Sutherland, R. L. (1997). Estrogen-induced activation of Cdk4 and Cdk2 during G1-S phase progression is accompanied by increased cyclin D1 expression and decreased cyclin-dependent kinase inhibitor association with cyclin E-Cdk2. *Journal of Biological Chemistry*, 272(16), 10882–10894. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.16.10882>
- Rugo, H. S., Beck, J. T., Jerusalem, G., Wildiers, H., Kabos, P., Chisamore, M., McNaughton, R., Chen, Y., Hossain, A., & Tolaney, S. M. (2020). Abstract CT108: A phase 1b study of abemaciclib in combination with pembrolizumab for patients (pts) with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC)(NCT02779751): Preliminary results. *Cancer Research*, 80(16_Supplement), CT108–CT108. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2020-CT108>
- Rugo, H. S., Delord, J.-P., Im, S.-A., Ott, P. A., Piha-Paul, S. A., Bedard, P. L., Sachdev, J., Tourneau, C. L., van Brummelen, E. M., & Varga, A. (2018). Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 24(12), 2804–2811. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3452>

- Schaer, D. A., Beckmann, R. P., Dempsey, J. A., Huber, L., Forest, A., Amaladas, N., Li, Y., Wang, Y. C., Rasmussen, E. R., & Chin, D. (2018). The CDK4/6 inhibitor abemaciclib induces a T cell inflamed tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-L1 checkpoint blockade. *Cell Reports*, 22(11), 2978–2994.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.053>
- Sheikh, M. S., & Satti, S. A. (2021). The emerging CDK4/6 inhibitor for breast cancer treatment. *Molecular and Cellular Pharmacology*, 13(3), 9.
- Sherr, C. J., Beach, D., & Shapiro, G. I. (2016). Targeting CDK4 and CDK6: From discovery to therapy. *Cancer Discovery*, 6(4), 353–367. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0894>
- Slamon, D. J., Fasching, P. A., Patel, R., Verma, S., Hurvitz, S. A., Chia, S. K., Crown, J., Martin, M., Barrios, C. H., & Spera, G. (2019). *NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO)+ endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor–positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) early breast cancer (EBC)*.
https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS597
- Sobhani, N., D’Angelo, A., Pittacolo, M., Roviello, G., Miccoli, A., Corona, S. P., Bernocchi, O., Generali, D., & Otto, T. (2019). Updates on the CDK4/6 inhibitory strategy and combinations in breast cancer. *Cells*, 8(4), 321.
<https://doi.org/10.3390/cells8040321>
- Sugimoto, M., Martin, N., Wilks, D. P., Tamai, K., Huot, T. J., Pantoja, C., Okumura, K., Serrano, M., & Hara, E. (2002). Activation of cyclin D1 -kinase in murine fibroblasts lacking both p21Cip1 and p27Kip1. *Oncogene*, 21(53), 8067–8074.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206019>

- Teo, Z. L., Versaci, S., Dushyanthen, S., Caramia, F., Savas, P., Mintoff, C. P., Zethoven, M., Virassamy, B., Luen, S. J., & McArthur, G. A. (2017). Combined CDK4/6 and PI3K α inhibition is synergistic and immunogenic in triple-negative breast cancer. *Cancer Research*, 77(22), 6340–6352. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2210>
- Tolaney, S. M., Im, Y.-H., Calvo, E., Lu, Y.-S., Hamilton, E., Forero-Torres, A., Bachelot, T., Maur, M., Fasolo, A., & Tiedt, R. (2021). Phase Ib study of ribociclib plus fulvestrant and ribociclib plus fulvestrant plus PI3K inhibitor (alpelisib or buparlisib) for HR+ advanced breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 27(2), 418–428.
- Torres-Guzmán, R., Calsina, B., Hermoso, A., Baquero, C., Alvarez, B., Amat, J., McNulty, A. M., Gong, X., Boehnke, K., & Du, J. (2017). Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*, 8(41), 69493. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17778>
- Turner, N. C., Ro, J., André, F., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., Harbeck, N., Loibl, S., Huang Bartlett, C., & Zhang, K. (2015). Palbociclib in hormone-receptor–positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(3), 209–219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270>
- Uzhachenko, R. V., Bharti, V., Ouyang, Z., Blevins, A., Mont, S., Saleh, N., Lawrence, H. A., Shen, C., Chen, S.-C., & Ayers, G. D. (2021). Metabolic modulation by CDK4/6 inhibitor promotes chemokine-mediated recruitment of T cells into mammary tumors. *Cell Reports*, 35(1). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108944>
- Vijayaraghavan, S., Karakas, C., Doostan, I., Chen, X., Bui, T., Yi, M., Raghavendra, A. S., Zhao, Y., Bashour, S. I., & Ibrahim, N. K. (2017). CDK4/6 and autophagy

inhibitors synergistically induce senescence in Rb positive cytoplasmic cyclin E negative cancers. *Nature Communications*, 8(1), 15916.

Wander, S. A., Cohen, O., Gong, X., Johnson, G. N., Buendia-Buendia, J. E., Lloyd, M. R., Kim, D., Luo, F., Mao, P., & Helvie, K. (2020). The genomic landscape of intrinsic and acquired resistance to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in patients with hormone receptor–positive metastatic breast cancer. *Cancer Discovery*, 10(8), 1174–1193. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1390>

Wang, H., & Mao, X. (2020). Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, 2423–2433. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S253961>

Watt, A. C., Cejas, P., DeCristo, M. J., Metzger-Filho, O., Lam, E. Y., Qiu, X., BrinJones, H., Kesten, N., Coulson, R., & Font-Tello, A. (2021). CDK4/6 inhibition reprograms the breast cancer enhancer landscape by stimulating AP-1 transcriptional activity. *Nature Cancer*, 2(1), 34–48. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00135-y>

Watt, A. C., & Goel, S. (2022). Cellular mechanisms underlying response and resistance to CDK4/6 inhibitors in the treatment of hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research*, 24(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01510-6>

Whittle, J. R., Vaillant, F., Surgenor, E., Policheni, A. N., Giner, G., Capaldo, B. D., Chen, H.-R., Liu, H. K., Dekkers, J. F., & Sachs, N. (2020). Dual targeting of CDK4/6 and BCL2 pathways augments tumor response in estrogen receptor–positive breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 26(15), 4120–4134. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1872>

Wu, X., Yang, X., Xiong, Y., Li, R., Ito, T., Ahmed, T. A., Karoulia, Z., Adamopoulos, C., Wang, H., & Wang, L. (2021). Distinct CDK6 complexes determine tumor cell

response to CDK4/6 inhibitors and degraders. *Nature Cancer*, 2(4), 429–443.

<https://doi.org/10.1038/s43018-021-00174-z>

Yu, Q., Sicinska, E., Geng, Y., Ahnström, M., Zagozdzon, A., Kong, Y., Gardner, H., Kiyokawa, H., Harris, L. N., & Stål, O. (2006). Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. *Cancer Cell*, 9(1), 23–32.

<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.12.012>

Zhang, J., Bu, X., Wang, H., Zhu, Y., Geng, Y., Nihira, N. T., Tan, Y., Ci, Y., Wu, F., & Dai, X. (2018). Cyclin D–CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3–SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature*, 553(7686), 91–95.

<https://doi.org/10.1038/nature25015>

Zhang, Y.-K., Wang, Y.-J., Gupta, P., & Chen, Z.-S. (2015). Multidrug resistance proteins (MRPs) and cancer therapy. *The AAPS Journal*, 17, 802–812.

<https://doi.org/10.1208/s12248-015-9757-1>

Zhao, M., Scott, S., Evans, K. W., Yuca, E., Saridogan, T., Zheng, X., Wang, H., Korkut, A., Cruz Pico, C. X., & Demirhan, M. (2021). Combining neratinib with CDK4/6, mTOR, and MEK inhibitors in models of HER2-positive cancer. *Clinical Cancer Research*, 27(6), 1681–1694. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3017>

