

Inhibiteurs de CDK 4/6 et cancers du sein métastatiques hormonodépendants

Cyclin dependent kinases 4/6 inhibitors in hormone receptor positive metastatic breast cancers

V. Diéras¹, M.P. Sablin¹, J.Y. Pierga¹



V. Diéras

Soixante-dix pour cent des cancers du sein expriment les récepteurs hormonaux (RH+). L'hormonothérapie est la clé de voûte des traitements. Cependant, au stade métastatique, presque tous les cancers du sein présentent une résistance à l'hormonothérapie, qu'elle soit primaire ou secondaire ; le développement de nouvelles thérapies est donc nécessaire. Une des caractéristiques du processus tumoral est la capacité de maintenir une prolifération continue tout en échappant aux signaux de contrôle de la croissance. Ainsi, pendant des années, le cycle cellulaire est apparu comme une cible thérapeutique séduisante. Les kinases dépendantes des cyclines (CDK) sont des enzymes de régulation critiques pour la progression du cycle cellulaire. Elles contrôlent le passage de la phase G1 (présynthèse de l'ADN) à la phase S

(synthèse de l'ADN). L'activité des CDK 4/6 est sous la dépendance de leur association avec les cyclines de type D (D1, D2 et D3), la cycline D3 étant la mieux caractérisée. Le complexe CDK 4/6-cycline D conduit à la phosphorylation et, donc, à l'inactivation de la protéine du rétinoblastome (Rb). Les CDK 4/6-cycline D permettent ainsi la progression du cycle cellulaire (passage de la phase G1 à la phase S) [figure 1] (1). En pathologie tumorale, la dérégulation de cette voie de signalisation a été observée selon différents mécanismes :

- l'amplification de CDK4 ou de gènes codant pour les cyclines de type D, notamment CCND1 ;
- la surexpression des cyclines D en l'absence d'amplification du gène ;
- la perte de fonction des inhibiteurs endogènes de CDK4/6 de la famille INK4, incluant p16INK4A,

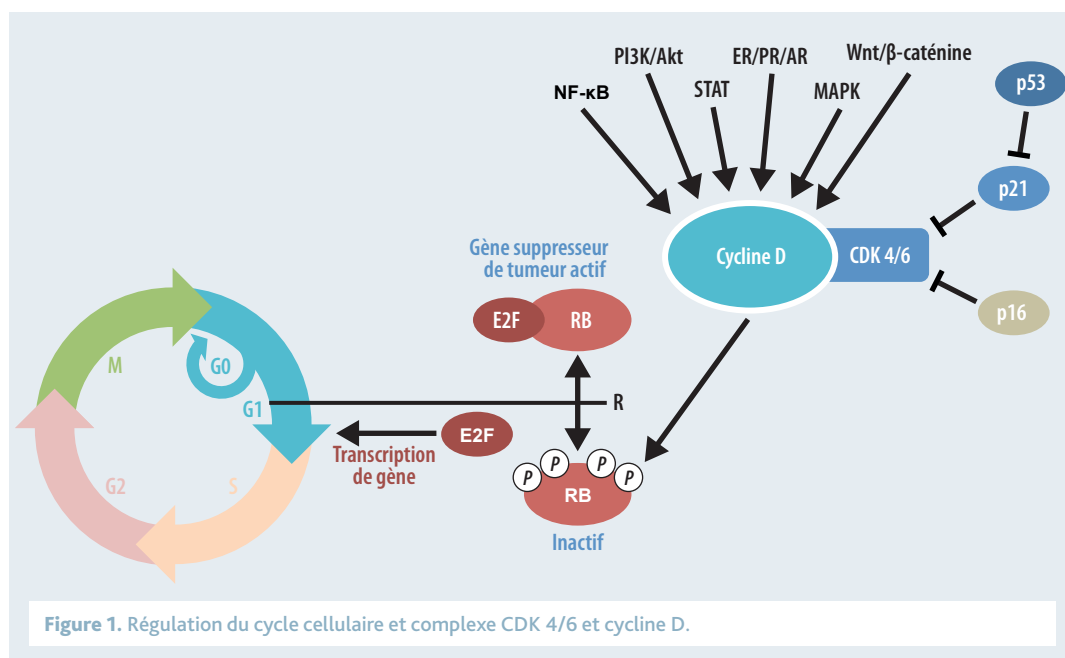


Figure 1. Régulation du cycle cellulaire et complexe CDK 4/6 et cycline D.

¹ Institut Curie, Paris.

Cancer du sein métastatique

Récepteurs hormonaux

Kinase dépendante des cyclines

Cycline D

Palbociclib

Ribociclib

Abémaciclib

Résumé

Les dysfonctionnements de la voie cycline D-kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4/6-INK4 contribuent à la résistance à l'hormonothérapie. Des développements cliniques récents avec des inhibiteurs sélectifs de CDK 4/6 ont renouvelé l'intérêt porté aux agents ciblant le cycle cellulaire après des résultats modestes avec des paninhibiteurs. Actuellement, 3 inhibiteurs sélectifs de CDK 4/6 administrés par voie orale – le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib – ont démontré une activité en préclinique dans des modèles de cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux (RH+). Ces 3 agents sont étudiés en clinique, essentiellement en association avec une hormonothérapie. Récemment, 2 études de phase III randomisées ont montré que l'association du palbociclib à une hormonothérapie (létrazole ou fulvestrant) améliorerait de façon très significative la survie sans progression dans les cancers du sein RH+ métastatiques, avec un profil de tolérance satisfaisant. Les résultats des études randomisées avec les autres agents seront bientôt disponibles. De même, d'autres associations avec les thérapeutiques ciblées sont à l'étude.

pouvant survenir par mutation, délétion du gène ou hyperméthylation du promoteur, ainsi que la perte ou la mutation de Rb (cette dernière étant exceptionnelle dans les cancers de type luminal) [2]. Les signaux oncogéniques promouvant l'activité cycline D-CDK 4/6 comprennent PI3K/AKT/mTOR, MAPK, JAK, STAT, NF-κB et la signalisation de la voie des récepteurs hormonaux (figure 1). Les données du Cancer Genome Atlas (TCGA) ont montré que l'amplification de *CCDN1* est fréquente dans les cancers du sein, survenant respectivement dans 29, 58 et 38 % des cancers luminaux A, luminaux B et HER2 enrichis (3). Un gain de *CDK4* est également retrouvé dans 25 % des cancers du sein luminaux (3). De plus, les études précliniques démontrent que la résistance à l'hormonothérapie est associée à une surexpression de la cycline D1 et à la phosphorylation de Rb (4). Ces éléments constituent un argument fort pour le développement d'inhibiteurs de CDK 4/6, notamment dans les cancers du sein RH+. Dans cette revue, nous présentons les différentes caractéristiques des 3 inhibiteurs dont le développement est avancé – le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib – ainsi que les résultats des études cliniques et les perspectives.

Inhibition de la signalisation cycline D-CDK 4/6-INK4-Rb et cancer du sein

Considérant l'importance de l'activité CDK 4/6 dans la régulation de la prolifération cellulaire et les mécanismes d'activation de ce complexe, l'inhibition sélective de CDK 4/6 apparaît comme une approche thérapeutique séduisante (figure 2). Cependant, en raison du rôle clé des CDK dans le cycle cellulaire, l'index thérapeutique peut être étroit du fait de leur action sur les cellules normales. En effet, les premiers pan-inhibiteurs de CDK, tels que le flavopiridol, ont montré un bénéfice clinique limité en raison d'une faible spécificité et d'effets indésirables importants (5). Il est possible que les tumeurs qui présentent des altérations connues de la signalisation cycline D-CDK soient plus sensibles aux inhibiteurs que les cellules normales. De plus, des inhibiteurs sélectifs épargnant l'activité CDK2 peuvent permettre une fonction normale des cellules non tumorales (2). Actuellement, 3 inhibiteurs spécifiques oraux de CDK 4/6 sont en cours de développement : le palbociclib (PD0332991, Pfizer), le ribociclib

Summary

Dysregulation of the cyclin D-cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6-INK4-retinoblastoma pathway is an important contributor to endocrine therapy resistance. Recent clinical development of selective inhibitors of CDK4 and CDK6 kinases has led to renewed interest in cell cycle regulators, following modest experience with pan-CDK inhibitors. The highly selective oral CDK 4/6 inhibitors palbociclib (PD0332991), ribociclib (LEE011), and abemaciclib (LY2835219) have demonstrated activity in estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer models. All 3 agents are being explored in combination with endocrine therapy in numerous clinical studies. To date, 2 phase III studies indicated efficacy and manageable safety profiles, and led to the FDA approval of palbociclib. Results with the other inhibitors will be available in the next future. Selective CDK 4/6 inhibitors are also being investigated with other targeted agents or chemotherapy in the advanced setting.

Keywords

Metastatic breast cancer
Hormonal receptors
Cyclin-dependant kinase
Cyclin D
Palbociclib
Ribociclib
Abemaciclib

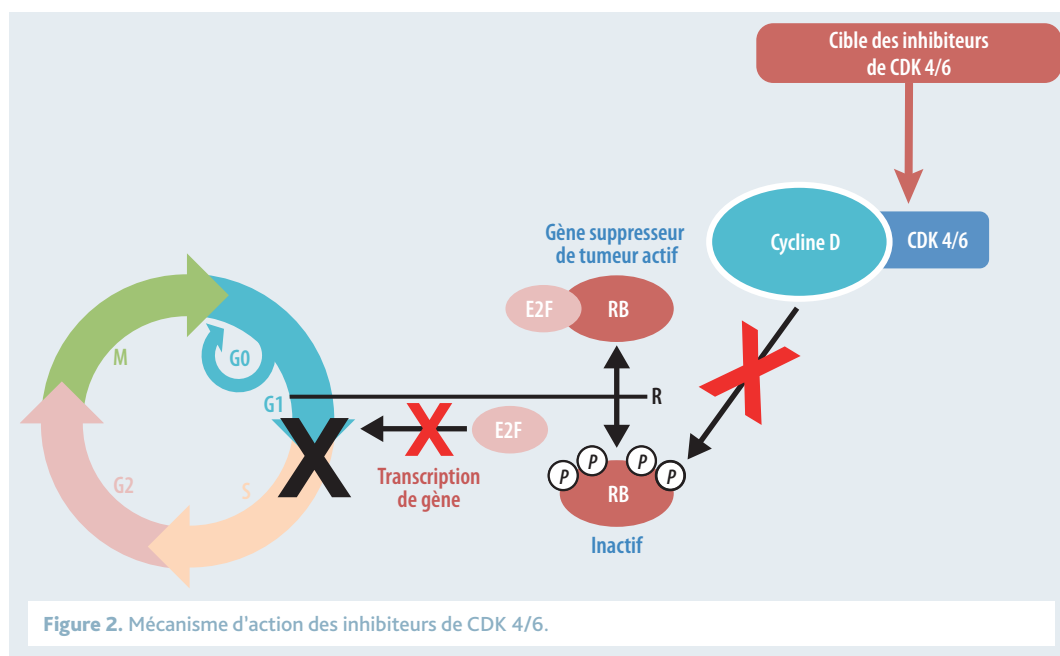


Figure 2. Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK 4/6.

(LEE011, Novartis) et l'abémaciclib (LY2835219, Lilly). Ces 3 composés inhibent CDK4 et CDK6 avec des valeurs d'IC₅₀ inférieures à 40 nmol/l, et les autres CDK à des degrés variables (*tableau I*).

Ces différences de sélectivité peuvent influencer le schéma optimal d'administration et le profil d'effets indésirables (*tableau II*). Ces 3 composés ont démontré une activité préclinique dans des

Tableau I. Caractéristiques des différents inhibiteurs de CDK 4/6.

Molécule	Palbociclib (PD0332991)	Ribociclib (LEE011)	Abémaciclib (LY2835219)
IC ₅₀	CDK4 (D1) 11 nmol/l CDK4 (D3) 9 nmol/l CDK6 (D2) 15 nmol/l CDK1 > 10 µmol/l CDK2 > 10 µmol/l	CDK4 10 nmol/l CDK6 39 nmol/l CDK1 > 100 µmol/l CDK2 > 50 µmol/l	CDK4 (D1) 0,6-2 nmol/l CDK6 (D1) 2,4-5 nmol/l CDK9 57 nmol/l CDK1 > 1 µmol/l CDK2 > 500 nmol/l
Pénétration du SNC	Non	Non	Oui
Pharmacocinétique	Tmax : 4,2-5,5 h T1/2 : 25,9-26,7 h	Tmax : 4 h T1/2 : 24-36 h	Tmax : 4-6 h T1/2 : 17-38 h
Dosage/schéma	125 mg/j (3 sem., 1 sem. de repos)	600 mg/j (3 sem., 1 sem. de repos)	200 mg x 2/j (administration continue)
Toxicité dose-limitante	Neutropénie, thrombopénie	Neutropénie, thrombopénie	Diarrhée, fatigue
Autres effets indésirables	Anémie, nausées, anorexie, fatigue, diarrhée	Mucite, augmentation du QTc, nausées	Diarrhée, nausées-vomissements, élévation de la créatinine

IC₅₀ : inhibition de concentration ; QTc : intervalle QT corrigé ; SNC : système nerveux central.

Tableau II. Études cliniques des inhibiteurs de CDK 4/6 en monothérapie.

Agent	Phase	Population	Tolérance	Activité	Référence
Palbociclib	I	Tumeurs solides (n = 41)	TDL cycle 1 : neutropénie : 12 %, anémie : 7 % Effets indésirables supérieurs à 10 % après cycle 1 : fatigue (24 %), diarrhée (15 %), nausées, dyspnée, arthralgies (12 %)	MS : 35 %	Flaherty KT, 2012 (11)
	II	Cancers du sein (n = 37)	Neutropénie de grade 3-4 : 51 %, thrombopénie : 22 %, anémie : 5 % Toxicités non hématologiques toutes de grades 1 et 2	Population globale (n = 37) MS : 52 % (19/37) RH+ (n = 33) RP : 6 % (2/33) MS : 55 % (18/33)	DeMichele A, 2015 (12)
Ribociclib	I	Tumeurs solides et lymphomes (n = 128)	Neutropénie de grade 3-4 : 29 %	3 RP, dont 1 cancer du sein PI3K muté RH+	Infante JR, 2016 (13)
Abémaciclib	I	Tumeurs solides (n = 55)	Effets indésirables supérieurs à 10 % : diarrhée (52 %, 5 % de grade 3), fatigue (21 %, 7 % de grade 3), vomissements (18 %, 2 % de grade 3), neutropénie (16 %, 7 % de grade 3)	Cancers du sein (n = 47) RP : 9 MS : 24 RH+ RP : 9 MS : 20 SSP : 9,1 mois	Patnaik A, 2016 (14)
	II	Cancers du sein RH+ réfractaires			Dickler MN, 2016 (15)

MS : maladie stable ; TDL : toxicité dose-limitante ; RH+ : récepteurs hormonaux positifs ; RP : réponse partielle ; SSP : survie sans progression.

modèles tumoraux Rb (4). Le palbociclib a permis d'inhiber la prolifération dans des lignées cellulaires hormonorésistantes et les xénogreffes (4, 6). Dans un large éventail de lignées cellulaires tumorales mammaires, le palbociclib s'est principalement montré actif dans les lignées de type luminal et dans les cellules présentant une surexpression de HER2 (7). Une telle synergie entre inhibiteurs de CDK 4/6 et hormonothérapie a également été observée avec le ribociclib et l'abémaciclib (8, 9). De plus, parmi ces inhibiteurs, seul l'abémaciclib passe la barrière hémato-méningée (10).

Inhibiteurs de CDK 4/6 : agents et études cliniques précoces en monothérapie (tableau I)

Palbociclib

L'étude de phase I concernant le palbociclib a été réalisée chez 41 patients présentant des tumeurs solides avec expression de la protéine Rb (Rb+) [11]. La toxicité limitant la dose était une neutropénie observée chez 5 patients. La dose maximale tolérée, qui sera la dose recommandée pour les études de phase II, est de 125 mg/j pendant 3 semaines avec arrêt pendant 1 semaine. Lors des cycles ultérieurs, les autres toxicités de grade 3 étaient représentées par la neutropénie et l'anémie. Les effets indésirables non hématologiques comprenaient également la fatigue (24 %), la diarrhée (15 %) et les nausées. Le palbociclib fait preuve d'une excellente biodisponibilité. Après une dose unique, la pharmacocinétique du palbociclib apparaît proportionnelle à la dose. Au 21^e jour, le palbociclib est absorbé et éliminé lentement, avec un T_{max} d'environ 5,5 heures, une demi-vie de 26 heures et un large volume de distribution. Sur le plan pharmacodynamique, la neutropénie et la thrombopénie sont corrélées avec l'augmentation des doses d'exposition au palbociclib. Pendant la semaine de repos, il existe une récupération au niveau de ces 2 lignées, traduisant un effet réversible. Parmi les 37 patients évaluable pour la réponse, 27 % ont présenté une stabilité.

Dans une étude de phase II menée chez 37 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique Rb+, une stabilité supérieure à 6 mois a été observée chez 7 d'entre elles (19 %) ; dans la population RH+, 2 patientes parmi 33 ont présenté une réponse partielle, soit 6 % [12].

Ribociclib

L'étude de phase I évaluant le ribociclib a inclus 128 patients atteints d'une lymphopathie ou de tumeurs solides, dont 18 présentaient une tumeur du sein. La dose maximale tolérée ainsi que la dose recommandée pour les études de phase II ont été définies respectivement à 900 mg/j et 600 mg/j selon un schéma intermittent (21 jours sur 28) [13]. Les toxicités limitant la dose ont été représentées par la neutropénie, la thrombopénie, la mucite, l'embolie pulmonaire, l'hyponatrémie et une augmentation asymptomatique du QTc (> 450 ms, absence de grade 3/4). À la dose recommandée pour les études de phase II, les effets indésirables étaient la toxicité hématologique, les nausées-vomissements, la diarrhée, la fatigue et l'augmentation du QTc (tableau II). Le ribociclib a une demi-vie de 36 heures. Parmi les 110 patientes évaluable, 3 réponses partielles ont été rapportées, dont une dans un cancer du sein.

Abémaciclib

Une étude de phase I a évalué l'abémaciclib selon un schéma d'administration 2 fois/j en continu (14) ; la dose maximale tolérée a été définie au palier de 200 mg 2 fois/j. À la différence des inhibiteurs de CDK 4/6 précédents, la toxicité limitant la dose a été représentée par la diarrhée et non par la toxicité hématologique. La diarrhée peut être gérée par l'administration prophylactique de l'opéramide ainsi que par des interruptions et des réductions de dose. Les autres toxicités de grade 3 sont représentées par les nausées, les vomissements, la neutropénie et la fatigue. L'étude de phase I a compris une expansion de cohorte avec 47 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ayant progressé après de multiples lignes de traitement. Dans la population RH+, le taux de réponse partielle est de 31 % (11/36) et le taux de stabilité, de 56 % (20/36).

Ces résultats, qui suggèrent une activité de l'abémaciclib en monothérapie, ont conduit l'étude MONARCH-1 à évaluer ce traitement chez 132 patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ ayant évolué après une hormonothérapie et au moins 2 lignes de chimiothérapie (15). La majorité des patientes (90 %) présentait des métastases viscérales. En situation métastatique, le nombre médian de lignes de traitement était de 3 (168) incluant au moins 1 ligne de chimiothérapie (médiane : 1 ; intervalle : 1-3). Le taux de réponse partielle était

de 19,7 % (IC₉₅ : 13,3-27,5), et le taux de bénéfice clinique, de 42,4 %. La durée médiane de réponse était de 12,9 mois (IC₉₅ : 11,0-15,7). La majorité des patientes (90,3 %) a présenté une diarrhée de grade 1 (55 cas), 2 (38 cas) ou 3 (26 cas), contrôlée par l'administration de loperamide et une réduction des doses.

La neutropénie est un effet indésirable fréquent des agents cytotoxiques ; dans le cas des inhibiteurs de CDK 4/6, elle se distingue par une rapide réversibilité, qui reflète un effet cytostatique sur les précurseurs neutrophiles au niveau médullaire (16). Ainsi, le palbociclib et le ribociclib sont administrés de façon intermittente afin de permettre une récupération hématologique. De façon intéressante, l'abémaciclib présente une toxicité digestive plus importante, tandis que la neutropénie est moins évidente, ce qui permet une administration continue.

Associations en phase métastatique

Inhibiteurs de l'aromatase

L'étude PALOMA-1/TRIO-18 est la première étude randomisée de démonstration de faisabilité menée dans les cancers du sein métastatiques RH+ (17). Elle a évalué l'addition du palbociclib à un inhibiteur de l'aromatase, le létrozole, en première ligne métastatique chez 165 patientes ménopausées. Par rapport au létrozole en monothérapie, l'association permet de doubler la survie sans progression (SSP) : 10,2 versus 20,2 mois (HR = 0,488 ; p = 0,0004). Concernant la survie globale, sur un suivi médian de 29 mois, il n'y a pas de différence significative (37,5 versus 33,3 mois ; HR = 0,813 ; p = 0,42), mais cette étude n'a pas la puissance nécessaire pour évaluer ce paramètre. Sur la base de ces résultats, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé cette association pour le traitement de première ligne des cancers du sein métastatiques RH+.

PALOMA-2 est une étude de phase III comparant, chez 666 patientes, létrozole + placebo et létrozole + palbociclib en première ligne métastatique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+, non réfractaires à une hormonothérapie (18). L'étude a atteint son objectif principal, avec une SSP de 24,8 mois avec le palbociclib versus 14,5 mois dans le bras contrôle (HR = 0,58 ; IC₉₅ : 0,46-0,72 ; p < 0,0001). Le bénéfice du palbociclib a été observé dans tous les sous-groupes. Les taux de réponse

objective dans la population globale et chez les patientes présentant une maladie mesurable étaient respectivement de 42 et 55 % avec l'association palbociclib + létrozole versus 35 et 44 % dans le bras contrôle létrozole + placebo. Le taux de bénéfice clinique est de 85 % pour l'association palbociclib + létrozole versus 70 % dans le bras contrôle létrozole + placebo. Concernant la tolérance, l'effet indésirable le plus fréquent est représenté par la neutropénie de grade 3-4 : 66 % dans le groupe palbociclib + létrozole versus 1 % dans le groupe létrozole + placebo. Une neutropénie fébrile a été observée chez 1,8 % des patientes dans le bras palbociclib et aucune dans le bras placebo.

L'étude MONALEESA-2 est une étude de phase III comparant, en première ligne métastatique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+, l'association létrozole + ribociclib au létrozole + placebo. Les résultats seront présentés à l'ESMO en octobre, sachant qu'un communiqué de presse a révélé que l'étude est positive sur l'objectif principal : la SSP.

Fulvestrant

L'étude PALOMA-3 évalue l'association fulvestrant + palbociclib par rapport au fulvestrant + placebo, selon une randomisation 2:1 chez 521 patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ ayant présenté une progression sous hormonothérapie. Dans cette étude, les femmes étaient ménopausées ou préménopausées. Dans ce dernier cas, elles recevaient un traitement par goséréline afin de bloquer la fonction ovarienne. À la première analyse intermédiaire, l'étude est positive en faveur du palbociclib + fulvestrant, avec une augmentation significative de la SSP par rapport au fulvestrant + placebo : 9,2 versus 3,8 mois (HR = 0,42 ; IC₉₅ : 0,32-0,56 ; p < 0,001) [19]. Le bénéfice était indépendant du statut ménopausique, du site métastatique (viscéral ou non) et de la sensibilité préalable à l'hormonothérapie. Le suivi est trop court pour l'analyse de la survie globale. Le profil de tolérance de l'association fulvestrant + palbociclib est très similaire à ce qui est rapporté par les autres études : la neutropénie de grade 3 ou 4 survient chez 62 % des patientes, mais sans complication infectieuse (incidence de la neutropénie fébrile : 0,6 % dans les 2 bras). Les autres effets indésirables observés dans le bras palbociclib + fulvestrant sont l'anémie (19 %), la thrombopénie et la fatigue (38 %).

Le **tableau III** présente les études de phase III en cours en situation métastatique.

Tableau III. Principales études randomisées en situation métastatique.

Études	Phase/Schéma	Population	Objectif principal	Statut
PALOMA-1	II randomisée Létrozole versus létrozole + palbociclib	165 femmes ménopausées	SSP	Publiée (17) 10,2 versus 20,2 mois ($p = 0,0004$; HR = 0,488)
PALOMA-2	III Létrozole + placebo versus létrozole + palbociclib	650 femmes ménopausées	SSP	Présentée au congrès américain en oncologie clinique 2016 (18) 14,5 versus 24,8 mois (HR = 0,58; IC ₉₅ : 0,46-0,72; $p < 0,0001$)
MONALEESA-2	III Létrozole + placebo versus létrozole + ribociclib	650	SSP	Présentation à l'ESMO 2016 Objectif principal atteint analyse intermédiaire
PALOMA-3	III Fulvestrant + placebo versus fulvestrant + palbociclib	417 femmes pré- et postménopausées + agoniste de la LH- RH chez les femmes préménopausées	SSP	Publiée (19, 20) 3,8 versus 9,2 mois (HR = 0,42; IC ₉₅ : 0,32-0,56; $p < 0,001$)
MONALEESA-7	Tamoxifène ou IANS + goséréline + ribociclib versus tamoxifène/IANS + goséréline + placebo	660 femmes préménopausées	SSP	En cours
MONARCH-3	IANS + abémaciclib versus IANS + placebo	450 femmes ménopausées	SSP	En cours
MONARCH-2	III Fulvestrant + placebo versus fulvestrant + abémaciclib	630 femmes ménopausées		En cours
PEARL	III Exémestane ou fulvestrant + palbociclib versus capécitabine	600	SSP	En cours
PARSIFAL	Létrozole + palbociclib versus fulvestrant + palbociclib	304	SSP à 1 an	En cours

IANS : inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase ; SSP : survie sans progression.

Biomarqueurs

L'utilisation de biomarqueurs pourrait contribuer à l'identification des patients qui tireront le plus grand bénéfice du traitement par inhibiteurs de CDK 4/6. L'étude PALOMA-2 a été conduite en 2 cohortes : la première, non sélectionnée ; la seconde, sélectionnée sur la base d'une amplification de CCND1 ou d'une perte de p16INKA4. Le recrutement de la seconde cohorte a été interrompu lors de l'analyse des résultats de la première, qui démontrait un bénéfice indépendant des statuts CCND1 et p16INKA4 (17). Dans l'étude PALOMA-3, qui comportait l'analyse du matériel métastatique, la présence ou l'absence de mutations de PI3K ou d'ESR1 n'a pas d'effet sur l'efficacité du traitement (20). De nombreuses études sont en cours pour identifier de tels biomarqueurs, notamment en phase néo-adjuvante.

Perspectives

Stratégies en phase métastatique

Il est évident que les résultats positifs des études de phase III modifieront les référentiels de prise en charge. Cependant, il reste à déterminer la meilleure séquence thérapeutique, l'activité de ces thérapeutiques après l'exposition à un inhibiteur de la voie mTOR et le meilleur partenaire d'hormonothérapie en première ligne (inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant, essai PARSIFAL). De même, par analogie avec les thérapeutiques anti-HER2, la question de la poursuite des inhibiteurs de CDK 4/6 après progression avec une autre hormonothérapie se pose. Des études sont planifiées pour analyser tous ces points.

Études en cours en phase précoce

L'activité et la tolérance observées en phase métastatique conduisent de façon logique à développer ces agents en phase précoce. Différentes études sont en cours soit en phase adjuvante (PENELOPE B, PALLAS), soit en néo-adjuvant (anastrozole + palbociclib, NEOPAL).

Thérapeutiques ciblées

Des études de phase I/II s'intéressent à l'addition soit d'un inhibiteur de mTOR (l'évérolimus), soit d'un inhibiteur de PI3K (l'alpélisib) au doublet exémestane + ribociclib (2, 8).

Métastases cérébrales

L'abémaciclib passant la barrière hémato-méningée, son intérêt dans les métastases cérébrales est évalué dans une étude de phase II avec 2 cohortes : RH+ HER- et RH+ HER2+.

Cancers du sein HER2+

Les études précliniques ont montré une activité des inhibiteurs de CDK 4/6 dans les modèles HER2+ (7). Des études sont en cours dans les cancers du sein HER2+.

Chimiothérapie

L'étude PEARL compare l'approche de l'association hormonothérapie + inhibiteur de CDK (exémestane + palbociclib) à une chimiothérapie par capécitabine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ ayant progressé sous hormonothérapie par un inhibiteur de l'aromatase.

L'administration concomitante avec la chimiothérapie donne des résultats divergents en préclinique. L'action cytostatique de ces inhibiteurs peut induire un antagonisme avec les agents cytotoxiques qui nécessitent des cellules en cycle. De plus, la neutropénie peut être majorée par ces associations (21).

Cancers du sein triple-négatifs

Les études précliniques démontrent une résistance des lignées de cancers du sein de type *basal-like*. Cependant, le sous-groupe exprimant les récepteurs des androgènes pourrait être sensible à cette approche (22).

Conclusion

Les inhibiteurs du cycle cellulaire ont été largement étudiés depuis de nombreuses années en préclinique. Le développement d'inhibiteurs sélectifs de CDK 4/6 a permis d'observer une activité préclinique et clinique importante dans les cancers du sein RH+. Le palbociclib a été le premier à être approuvé par la FDA, sur la base de l'étude de phase II PALOMA-1, qui a été suivie par la publication de 2 études de phase III positives pour le critère de la SSP (PALOMA-3 et PALOMA-2). Les résultats des études de phase III avec le ribociclib et l'abémaciclib seront bientôt présentés. Il faut noter que l'abémaciclib a un profil de tolérance différent, et les données actuelles suggèrent une activité en monothérapie et une pénétration au niveau du système nerveux central avec un intérêt potentiel dans le traitement des métastases cérébrales. Ces composés présentent un profil de tolérance tout à fait acceptable, conduisant à une modification des référentiels de prise en charge des cancers du sein RH+. De plus, leur évaluation à un stade précoce des cancers du sein RH+ à haut risque apparaît tout à fait pertinente, de même que le développement avec d'autres associations de thérapeutiques ciblées. ■

V. Diéras déclare avoir des liens d'intérêts avec Pfizer, Novartis et Lilly (Advisory boards).

M.P. Sablin et J.Y. Pierga n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- Sherr CJ, Beach D, Shapiro GI. Targeting CDK4 and CDK6: from discovery to therapy. *Cancer Discov* 2016;6(4):353-67.
- Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14(2):130-46.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61-70.
- Thangavel C, Dean JL, Ertel A et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(3):333-45.
- Lapenna S, Giordano A. Cell cycle kinases as therapeutic targets for cancer. *Nature Rev Drug Discov* 2009;8(7):547-66.
- Fry DW, Harvey PJ, Keller PR et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2004;3(11):1427-38.
- Finn RS, Dering J, Conklin D et al. 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 Res* 2009;11(5):R77.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 434)

8. O'Brien NA, Di Tomaso E, Ayala R et al. In vivo efficacy of combined targeting of CDK4/6, ER and PI3K signaling in ER+ breast cancer. AACC 2014: abstr. 4756.
9. Tate SC, Cai S, Ajamie RT et al. Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts. Clin Cancer Res 2014;20(14):3763-74.
10. Sanchez-Martinez C, Gelbert LM, Shannon H et al. LY2835219, a potent oral inhibitor of the cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) that crosses the blood-brain barrier and demonstrates in vivo activity against intracranial human brain tumor xenografts. AACR-NCI-EORTC International Conference 2011: abstr. B234.
11. Flaherty KT, Lorusso PM, Demichele A et al. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. Clin Cancer Res 2012;18(2):568-76.
12. DeMichele A, Clark AS, Tan KS et al. CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. Clin Cancer Res 2015;21(5):995-1001.
13. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF et al. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas. Clin Cancer Res 2016. [Epub ahead of print].
14. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. Cancer Discov 2016;6(7):740-53.
15. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS et al. MONARCH1: results from a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2- breast cancer, after chemotherapy for advanced disease. ASCO® 2016: abstr. 510.
16. Hu W, Sung H, Jessen BA et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. Clin Cancer Res 2016;22(8):2000-8.
17. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. 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. Lancet Oncol 2015;16(1):25-35.
18. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). ASCO® 2016: abstr. 507.
19. Turner NC, Ro J, André F et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2015;373(3):209-19.
20. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17(4):425-39.
21. Clark A, O'Dwyer P, Troxel A et al. Palbociclib and paclitaxel on an alternating schedule for advanced breast cancer: results of a phase Ib trial. Cancer Res 2016;76(Suppl. 4):abstr. P6-13-08.
22. Asghar U, Herrera-Abreu MT, Cutts R et al. Identification of subtypes of triple negative breast cancer (TNBC) that are sensitive to CDK4/6 inhibition. ASCO® 2015: abstr. 11098.