

CDK4/6-remmers bij borstkanker

CDK4/6 inhibitors in breast cancer

drs. A. van Ommen-Nijhof¹, dr. I.R. Konings², dr. C.J.J. van Zeijl³, dr. A. Jager⁴, dr. G.S. Sonke⁵

SAMENVATTING

Borstkanker is de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen in Nederland en jaarlijks overlijden ruim 3.000 patiënten aan de ziekte. Ongeveer 70% van de borsttumoren is van het hormoonreceptorpositieve (HR⁺), humaan epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve subtype en dit subtype is daarmee verantwoordelijk voor de meeste gevallen van borstkankergelateerde sterfte. Endocriene therapie is één van de hoekstenen van de behandeling van HR⁺/HER2-negatieve borstkanker, maar resistentie tegen endocriene therapie vormt een belangrijk klinisch probleem. In de zoektocht naar nieuwe, moleculaire aangrijpingspunten om resistentie tegen endocriene therapie te behandelen, zijn de 'cyclin dependent kinase' (CDK) 4/6-remmers ontdekt. Deze middelen (palbociclib, ribociclib en abemaciclib) hebben een

direct remmend effect op de celcyclus en blijken met name de groei van HR⁺/HER2-negatieve borstkancercellen te remmen. Het combineren van CDK4/6-remmers met endocriene therapie bij de behandeling van gevorderde HR⁺/HER2-negatieve borstkanker heeft in verscheidene onderzoeken tot een duidelijke verbetering in progressievrije overleving geleid, maar zorgt ook voor meer toxiciteit. Vooralnog is niet bekend of de combinatiebehandeling leidt tot verbetering in totale overleving en/of kwaliteit van leven. De plaatsbepaling van CDK4/6-remmers in de huidige Nederlandse praktijk en potentiële nieuwe toepassingen (in (neo)adjuvante setting en/of in combinatie met andere antitumortherapie) bij de behandeling van borstkanker worden op dit moment onderzocht. (NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:194-99)

SUMMARY

Breast cancer is the most common malignancy in women in the Netherlands, with annually approximately 3,000 patients dying due to this disease. Hormone receptor-positive (HR⁺), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative breast cancer is the most common subset and, as a result, this subset is responsible for the majority of breast cancer rela-

ted deaths. Endocrine therapy is one of the cornerstones of treatment in HR⁺/HER2-negative breast cancer, but endocrine resistance is an important clinical issue. In search of new molecular targets to overcome endocrine resistance, cyclin dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors have been developed. These drugs (palbociclib, ribociclib and abemaciclib) have a direct inhibitory effect on the cell cycle and

¹internist-oncoloog in opleiding, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL), ²internist-oncoloog, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam, ³internist-oncoloog in opleiding, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam, ⁴internist-oncoloog, Erasmus MC Kanker Instituut, ⁵internist-oncoloog, NKI-AVL.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. G.S. Sonke, internist-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek, Postbus 90203, 1006 BE Amsterdam, tel.: 020 512 29 51, e-mailadres: g.sonke@nki.nl

Belangenconflict: dhr. dr. G.S. Sonke is lid van de 'steering committee' van de MONALEESA-2 en landelijk hoofdonderzoeker van de MONALEESA-3. Financiële ondersteuning: de SONIA-studie wordt gefinancierd door ZonMw (project Goed Gebruik Geneesmiddelen 848050008) en Zorgverzekeraars Nederland.

Trefwoorden: abemaciclib, borstkanker, CDK4/6-remmers, palbociclib, ribociclib

Keywords: abemaciclib, breast cancer, CDK4/6 inhibitors, palbociclib, ribociclib

ONTVANGEN 10 JANUARI 2019, GEACCEPTEERD 23 APRIL 2019.

have shown to inhibit growth of HR⁺/HER2-negative breast cancer cells. Combining CDK4/6 inhibitors with standard endocrine therapy is an efficacious strategy in improving progression-free survival in advanced HR⁺/HER2-negative breast cancer, but it also causes considerable toxicity. Thus far, it is not known

whether or not the combination strategy leads to improved overall survival and/or quality of life. The implementation of CDK4/6 inhibitors in daily practice and new potential applications (in (neo)adjuvant setting and/or combined with different anti-tumor therapies) are currently under investigation.

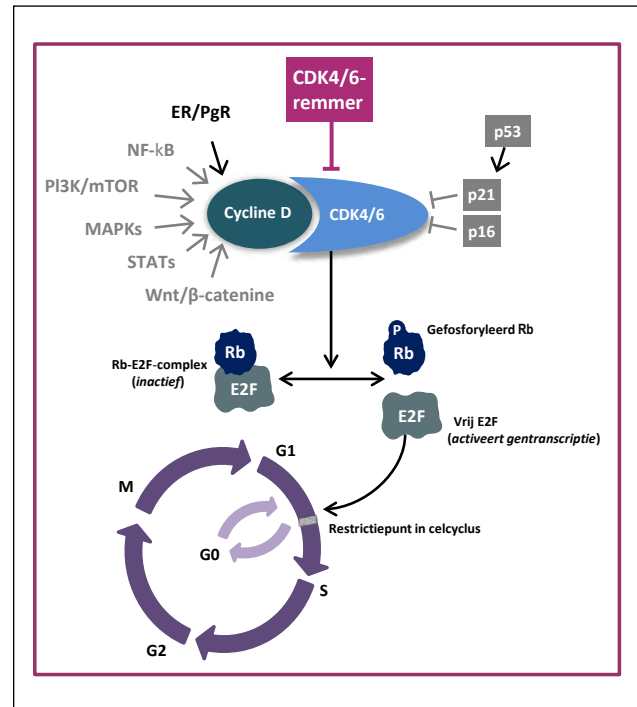
INLEIDING

Borstkanker kent de hoogste incidentie van alle kankersoorten bij Nederlandse vrouwen en jaarlijks overlijden ruim 3.000 patiënten aan de ziekte.¹ De meest voorkomende vorm van borstkanker betreft het hormoongevoelige (HR⁺), humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve subtype.^{2,3} Endocriene therapie is een belangrijk onderdeel van de behandeling van dit subtype borstkanker. Helaas is het ontwikkelen van resistentie tegen endocriene therapie een belangrijk klinisch probleem.

In de gemetastaseerde setting is een deel van de patiënten vanaf de start al ongevoelig voor endocriene therapie (de-novo-resistentie) en ontwikkelt de rest na verloop van tijd genoeg altijd resistentie (verworven resistentie).^{4,5} In een poging deze resistentie tegen te gaan, is veel onderzoek gedaan naar mogelijke resistentiemechanismen. Dit heeft onder meer geleid tot de ontdekking van remmers van de 'cyclin dependent kinases 4 and 6' (CDK4/6-remmers). Deze middelen interfereren met de celcyclus door de CDK4/6-cycline D1-sigitaaltransductieroute te remmen en zijn buitengewoon effectief gebleken bij de behandeling van HR⁺/HER2-negatieve borsttumoren. In dit artikel wordt de huidige rol van CDK4/6-remmers bij de palliatieve behandeling van borstkanker samengevat.

CDK4/6-CYCLINE D1-SIGITAALTRANSDUCTIE IN BORSTKANKER

De celcyclus kan globaal worden verdeeld in vier fasen: de G1-fase (vóór DNA-synthese), de S-fase (DNA-synthese), de G2-fase (vóór celdeling) en de M-fase (celdeling). De CDK4/6-cycline D1-sigitaaltransductieroute is de belangrijkste regulator van de overgang van de G1-fase naar de S-fase (zie Figuur 1). Onder invloed van verscheidene proliferatiebevorderende signalen komt meer cycline D1 vrij dat bindt aan CDK4/6. Dit complex zorgt vervolgens voor fosforylering van het retinoblastoom (Rb) eiwit, waardoor E2-transcriptiefactoren (E2F) vrijkomen. Deze transcriptiefactoren activeren genen die nodig zijn voor de overgang van de G1- naar de S-fase. Negatieve regulatoren van deze sigitaaltransductieroute zijn onder andere proteïnen van de 'inhibitor of



FIGUUR 1. De CDK4/6-cycline D1-sigitaaltransductieroute. Cycline D vormt een complex met CDK4/6. Dit complex zorgt vervolgens voor fosforylering van Rb, waardoor E2-transcriptiefactoren vrijkomen. Deze transcriptiefactoren activeren genen die nodig zijn voor de overgang van de G1- naar de S-fase in de celcyclus. Proliferatiebevorderende factoren zorgen voor opregulatie van cycline D en CDK4/6; negatieve regulatoren van deze sigitaaltransductieroute (met name p16) remmen deze proteïnen, net als CDK4/6-remmers.

CDK4/6='cyclin dependent kinase 4/6', ER='estrogen receptor', PgR='progesterone receptor', NF-kB='nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells', PI3K/mTOR='phosphoinositide 3-kinase/mammalian target of rapamycin', MAPKs='mitogen-activated protein kinases', STATs='signal transducers and activators of transcription', Rb='retinoblastoom', E2F=E2-transcriptiefactoren.

Bewerkt naar Burris HA. Ribociclib for the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. Expert Rev Anti-cancer Ther 2018;18:201-13.

TABEL 1. Samenvatting van klinische onderzoeken met CDK4/6-remmers bij HR⁺/HER2-negatief gevorderd mammacarcinoom.

	PALOMA-1	PALOMA-2	MONARCH-3	MONALEESA-2	PALOMA-3	MONARCH-2	MONALEESA-3
Ontwerp	Fase 2, open label	Fase 3, placebo	Fase 3, placebo	Fase 3, placebo	Fase 3, placebo	Fase 3, placebo	Fase 3, placebo
Endocriene therapie	Letrozol	Letrozol	Letrozol/anastrozol	Letrozol	Fulvestrant	Fulvestrant	Fulvestrant
CDK4/6-remmer	Palbociclib	Palbociclib	Abemaciclib	Ribociclib	Palbociclib	Abemaciclib	Ribociclib
n (aantal patiënten)	165	666	493	668	521	669	726
Primair eindpunt: progressievrije overleving							
Hazardratio	0,49	0,58	0,54	0,56	0,46	0,55	0,59
Mediaan (maanden)	20,2 vs 10,2	24,8 vs 14,5	NR vs 14,7	25,3 vs 16,0	9,5 vs 4,6	16,4 vs 9,3	20,5 vs 12,8

CDK4' (INK4)-familie (met name p16) en Cip-Kip-proteïnen.⁶ Verschillende factoren maken het remmen van de CDK4/6-cycline D1-siginaaltransductieroute een aantrekkelijk aangrijpingspunt voor de behandeling van HR⁺-borstkanker. Zo is er vaak overexpressie van cycline D1 bij deze tumoren, wat kan leiden tot activatie van de oestrogenreceptor in afwezigheid van oestrogenen.⁷⁻⁹ Daardoor is activatie van de CDK4/6-cycline D1-siginaaltransductieroute geassocieerd met resistentie tegen endocriene therapie.¹⁰ Preklinisch onderzoek toonde aan dat vooral HR⁺/HER2-negatieve borstkankercellen gevoelig zijn voor behandeling met CDK4/6-remmers.¹¹

CDK4/6-REMMERS: EFFECTIVITEIT

Grofweg kunnen de CDK-remmers worden onderverdeeld in twee groepen. De eerste generatie van CDK-remmers (bijvoorbeeld flavopiridol) wordt gekenmerkt door weinig specifieke remming van CDK's ('pan-CDK'-remmers). Deze zijn tot nu toe beperkt effectief gebleken bij de behandeling van borstkanker. Bovendien leidden ze in verscheidene onderzoeken tot aanzienlijke, dosisbeperkende toxiciteit (met name beenmergtoxiciteit).^{12,13} Om deze problemen te omzeilen, zijn de tweedegeneratie-CDK-remmers (waaronder ook de CDK4/6-remmers vallen) ontwikkeld die zich selectief richten op één of enkele CDK's. Monotherapie met CDK4/6-remmers toonde enig effect in kleine groepen patiënten met gevorderde borstkanker, maar de beste resultaten werden gezien wanneer de middelen werden gecombineerd met endocriene therapie.^{14,15} Op dit moment zijn er drie CDK4/6-remmers beschikbaar voor de behandeling van gevorderde HR⁺/HER2-ne-

gatieve borstkanker: palbociclib (PD0332991), ribociclib (LEE011) en abemaciclib (LY2835219).

Toevoegen van CDK4/6-remmers aan standaard eerstelijns-behandeling met een non-steroidale aromataseremmer leidt tot een verdubbeling in progressievrije overleving ('progression-free survival'; PFS). In het PALOMA-1-onderzoek (een fase 2-onderzoek waaraan 165 patiënten deelnamen) werd een verbetering van progressievrije overleving gezien wanneer palbociclib werd toegevoegd aan letrozol, vergeleken met monotherapie letrozol (respectievelijk 20,2 maanden versus 10,2 maanden met een hazardratio (HR) van 0,49 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,32-0,75)).¹⁶ Deze resultaten werden bevestigd in een fase 3-onderzoek, de PALOMA-2. Patiënten met HR⁺/HER2-negatieve gevorderde borstkanker die geen eerdere behandeling hadden gehad, werden gerandomiseerd tussen behandeling met letrozol/palbociclib en letrozol/placebo. In dit onderzoek verbeterde de mediane PFS van 14,5 maanden naar 24,8 maanden met een HR van 0,58 (95%-BI 0,46-0,72) door toevoeging van palbociclib.¹⁷ Het in opzet vergelijkbare MONALEESA-2-onderzoek met ribociclib resulteerde in een mediane PFS in de combinatiegroep (letrozol met ribociclib) van 25,3 maanden versus 16,0 maanden in de controlegroep (letrozol met placebo) met een HR van 0,57 (95%-BI 0,46-0,70).^{18,19} In het MONARCH-3-onderzoek werd abemaciclib gebruikt. De mediane PFS werd nog niet bereikt in de combinatiegroep (anastrozol of letrozol met abemaciclib) en was 14,7 maanden in de controlegroep (anastrozol of letrozol met placebo) met een HR van 0,54 (95%-BI 0,41-0,72).²⁰ Het toevoegen van CDK4/6-remmers aan fulvestrant in twee-

de of latere behandelijn(en) bleek ook een effectieve strategie. In het PALOMA-3-onderzoek werden vrouwen die voorbehandeling hadden gehad met endocriene therapie en/of chemotherapie gerandomiseerd tussen combinatiebehandeling met fulvestrant/palbociclib en fulvestrant/placebo. De mediane PFS in de fulvestrant/palbociclib-groep was 9,5 maanden versus 4,6 maanden in de controlegroep met placebo (HR 0,46; 95%-BI 0,36-0,59).²¹ Ribociclib is onderzocht in een vergelijkbaar fase 3-onderzoek (MONALEESA-3). De resultaten van dit onderzoek tonen een mediane PFS van 20,5 maanden in de combinatiegroep (fulvestrant/ribociclib) versus 12,8 maanden in de controlegroep (fulvestrant/placebo) met een HR van 0,59 (95%-BI 0,48-0,73).²² Het combineren van abemaciclib met fulvestrant in de tweede lijn is onderzocht in het MONARCH-2-onderzoek. Er werd een mediane PFS gezien van 16,4 maanden in de combinatiegroep (fulvestrant/abemaciclib) versus 9,3 maanden in de controlegroep (fulvestrant/placebo) met een HR van 0,55 (95%-BI 0,45-0,68).²³ Anders dan in het PALOMA-3-onderzoek, hadden patiënten in de MONALEESA-3 geen of maximaal één eerdere palliatieve behandeling gehad en ook patiënten in de MONARCH-2 mochten slechts één eerdere behandelijn hebben ontvangen. Dat verklaart waarschijnlijk de absolute verschillen in PFS-winst; de hazardratio's zijn echter nagenoeg vergelijkbaar. *Tabel 1* toont een samenvatting van alle benoemde klinische onderzoeken.

De verschillende CDK4/6-remmers zijn nooit rechtstreeks met elkaar vergeleken in klinische onderzoeken. Preklinische gegevens wijzen erop dat de effectiviteit heel vergelijkbaar is.²⁴ Omdat ook de HR's in alle relevante klinische onderzoeken nagenoeg hetzelfde zijn, is het aannemelijk dat er geen klinisch relevante verschillen in effectiviteit bestaan tussen de verschillende CDK4/6 remmers.

Vooralsnog zijn er geen subgroepen van patiënten geïdentificeerd die meer of minder voordeel hebben van de combinatiebehandeling met CDK4/6-remmers en endocriene therapie. Hoewel verscheidene onderzoeken prognostische factoren hebben gesuggereerd, zijn er, behoudens oestrogeenreceptorpositiviteit, nog geen voorspellende biomarkers geïdentificeerd voor de effectiviteit van CDK4/6-remmers.²⁵ Ook is er tot op heden geen verbetering in totale overleving ('overall survival'; OS) gezien door het toevoegen van CDK4/6-remmers.^{26,27} Alleen van palbociclib zijn momenteel gegevens over OS bekend, de resultaten van de onderzoeken met ribociclib en abemaciclib zijn (nog) niet beschikbaar. In het PALOMA-2-onderzoek was de OS in beide groepen (palbociclib en placebo) nagenoeg vergelijkbaar. In het PALOMA-3-onderzoek werd weliswaar een verschil in OS gevonden van ruim zes maanden ten gunste van de palbociclib-groep, maar dat was niet statistisch significant. Hierbij moet worden opgemerkt dat de onderzoeken niet

gepowered waren voor OS en dat er enige mate van 'cross-over' was van patiënten in de placebogroep die ná behandeling in het onderzoek alsnog zijn behandeld met palbociclib. Het is mogelijk dat een eventueel gunstig effect van de toevoeging van palbociclib op OS hierdoor onderbelicht wordt.

Ten aanzien van een effect op kwaliteit van leven ('quality of life'; QoL) liet geen van de eerstelijns-onderzoeken een verschil in QoL zien tussen de groepen die werden behandeld met of zonder CDK4/6-remmer.^{28,29} Een mogelijke verklaring hiervoor is de toename in toxiciteit in de combinatiegroep (zie volgende paragraaf). In het tweedelijns-onderzoek PALOMA-3 werd wél een verbetering gezien in globale QoL.³⁰

CDK4/6-REMMERS: TOXICITEIT

Het toevoegen van CDK4/6-remmers aan endocriene therapie leidt tot meer toxiciteit dan endocriene therapie alleen. Ongeveer 70% van de patiënten die met combinatietherapie wordt behandeld, ontwikkelt graad 3-4-toxiciteit vergeleken met ongeveer 20% van de patiënten die met endocriene therapie alleen wordt behandeld.^{17,19-21,23} Welke toxiciteit optreedt, lijkt af te hangen van het type CDK4/6-remmer: palbociclib en ribociclib geven in de regel meer beenmergtoxiciteit (vooral neutropenie), terwijl abemaciclib meer vermoeidheid en gastro-intestinale bijwerkingen (vooral diarree) geeft. De precieze reden voor dit verschil is niet bekend. Mogelijk speelt de remming van andere CDK's hierbij een rol; abemaciclib remt bijvoorbeeld ook CDK9 (in tegenstelling tot palbociclib en ribociclib) en wellicht draagt dit bij aan het verschillende toxiciteitsprofiel van de drie middelen.³¹ Een andere mogelijke verklaring is de verhouding tussen CDK4- en CDK6-remming: abemaciclib geeft een relatief sterkere remming van CDK4 dan van CDK6 in vitro vergeleken met palbociclib en ribociclib.³² Overigens is het opvallend dat er ondanks frequente neutropenie weinig febriële neutropenie voorkomt (1-2%) in vergelijking met chemotherapie-geïnduceerde neutropenie.^{17,19,33} Dit komt waarschijnlijk door het verschil in ontstaanswijze van de neutropenie bij beide behandelingen. CDK4/6-remmers resulteren in een reversibele remming van de celcyclus, die doorgaans ook snel herstelt bij het onderbreken van de therapie. Chemotherapie leidt echter vaak tot directe celschade die resulteert in apoptose.³⁴ Bovendien gaat chemotherapie-geïnduceerde neutropenie veel vaker gepaard met mucositis, waardoor gemakkelijker translocatie van bacteriën kan optreden. In de PALOMA-, MONALEESA- en MONARCH-onderzoeken was dosisreductie omwille van bijwerkingen nodig bij 33-51% van de patiënten. Vooralsnog lijkt het effect van deze dosisreducties op de werkzaamheid beperkt.³⁵ Bij 4-20% van de patiënten moest de behandeling met een CDK4/6-remmer in het geheel worden gestaakt vanwege bijwerkingen.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** De CDK4/6-cycline D1-sigtaaltransductieroute speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van hormoonreceptorpositieve (HR⁺), HER2-negatieve borstkanker in het algemeen en resistentie tegen endocriene therapie in het bijzonder.
- 2** CDK4/6-remmers zijn in combinatie met endocriene therapie veelbelovend gebleken als palliatieve behandeling van HR⁺-HER2-negatieve borstkanker; de optimale plaatsbepaling (eerste of tweede lijn) in de klinische praktijk wordt momenteel nog onderzocht in het Nederlandse SONIA-onderzoek.
- 3** Op basis van de huidige gegevens is er geen voorkeur uit te spreken voor één van de drie CDK4/6-remmers; voorkeur van de patiënt en behandelaar in combinatie met afspraken over vergoeding dienen bij de keuze een rol te spelen.
- 4** Het gebruik van CDK4/6-remmers in combinatie met andere middelen, in (neo)adjuvante setting en bij andere subtypen borstkanker, wordt momenteel nog onderzocht.

CDK4/6-REMMERS IN NEDERLAND

Op basis van bovenstaande gegevens is zowel palbociclib als ribociclib in combinatie met endocriene therapie geregistreerd voor de behandeling van gevorderde HR⁺/HER2-negatieve borstkanker in Nederland. Beide middelen hebben een positief advies gekregen van de commissie Beoordeling Oncologische Middelen (BOM).³⁶⁻³⁸ Abemaciclib heeft ook goedkeuring van de 'European Medicines Agency' (EMA), maar is in Nederland in de sluis geplaatst. De precieze plaatsbepaling van CDK4/6-remmers in de Nederlandse praktijk wordt momenteel onderzocht in het SONIA-onderzoek, waarbij twee behandelstrategieën met elkaar worden vergeleken (zie 'Klinische trial' in dit nummer).

CDK4/6-REMMERS: PERSPECTIEVEN

Verskillende toepassingen van CDK4/6-remmers worden op dit moment nog onderzocht.

In de gemetastaseerde populatie onderzoeken verscheidene onderzoeken de haalbaarheid van behandeling met CDK4/6-remmers in combinatie met andere gerichte therapieën zoals PI3K-remmers. Ook de toepassing van CDK4/6-remmers als onderdeel van combinatietherapie in andere subtypen borstkanker (HER2-positief, triple-negatief) wordt onderzocht. Tot nu toe is er geen bewijs voor het voortzetten van een CDK4/6 remmer na progressie, maar ook dit is nog onderwerp van onderzoek.

Recente onderzoeken suggereren dat CDK4/6-remmers niet alleen een direct remmend effect hebben op de celcyclus, maar mogelijk ook antitumor-immuniteit kunnen stimuleren.³⁹ Wellicht biedt dit aanknopingspunten voor toekomstig onderzoek, waarbij CDK4/6-remmers worden gecombineerd met immuuntherapie.⁴⁰

Tot slot hebben de goede resultaten in de gevorderde setting

geleid tot verschillende onderzoeken die de toepassing van CDK4/6-remmers bij borstkanker in (neo)adjuvante setting onderzoeken.⁴¹

CONCLUSIE

Het toevoegen van CDK4/6-remmers aan de standaard endocriene therapie in eerste én tweede lijn heeft geleid tot een klinisch relevante verbetering van PFS bij gevorderde HR⁺/HER2-negatieve borstkanker. De optimale plaatsbepaling van CDK4/6-remmers (eerste of tweede lijn) in de dagelijkse praktijk wordt momenteel onderzocht in het SONIA-onderzoek. Ook andere toepassingen van CDK4/6-remmers (in (neo)adjuvante setting, bij andere subtypen, in combinatie met chemo- of immuuntherapie) zijn momenteel onderwerpen van onderzoek.

REFERENTIES

1. www.cijfersoverkanker.nl, bekeken januari 2019.
2. Lobbezoo DJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141:507-14.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
4. Milani A, et al. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: current evidence and future directions. *World J Clin Oncol* 2014;5:990-1001.
5. Ellis M. Overcoming endocrine therapy resistance by signal transduction inhibition. *Oncologist* 2004;9(Suppl 3):20-6.
6. Hamilton E, et al. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45:129-38.
7. Barbareschi M, et al. Cyclin-D1-gene amplification and expression in breast carcinoma: relation with clinicopathologic characteristics and with retinoblastoma gene product, p53 and p21WAF1 immunohistochemical expressi-

- on. *Int J Cancer* 1997;74:171-4.
8. Utsumi T, et al. Correlation of cyclin D1 mRNA levels with clinico-pathological parameters and clinical outcome in human breast carcinomas. *Int J Cancer* 2000;89:39-43.
 9. Zwijsen RM, et al. CDK-independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. *Cell* 1997;88:405-15.
 10. Thangavel C, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:333-45.
 11. Finn RS, 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:R77.
 12. Fornier MN, et al. Phase I dose-finding study of weekly docetaxel followed by flavopiridol for patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:5841-6.
 13. Le Tourneau C, et al. Phase I evaluation of seliciclib (R-roscovitine), a novel oral cyclin-dependent kinase inhibitor, in patients with advanced malignancies. *Eur J Cancer* 2010;46:3243-50.
 14. DeMichele A, 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;21:995-1001.
 15. Patnaik A, 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;6:740-53.
 16. Finn RS, 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;16:25-35.
 17. Finn RS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.
 18. Hortobagyi GN, et al. 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. *Ann Oncol* 2018;29:1541-7.
 19. Hortobagyi GN, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48.
 20. Goetz MP, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638-46.
 21. Cristofanilli M, 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;17:425-39.
 22. Slamon DJ, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465-72.
 23. Sledge GW Jr, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:2875-84.
 24. Knudsen ES, et al. Biological specificity of CDK4/6 inhibitors: dose response relationship, in vivo signaling, and composite response signature. *Oncotarget* 2017;8:43678-91.
 25. Goetz MP, et al. The benefit of abemaciclib in prognostic subgroups: an exploratory analysis of combined data from the MONARCH 2 and 3 studies. *San Antonio Breast Cancer Symposium*; Dec 8, 2017.
 26. Finn RS, et al. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):1001.
 27. Turner NC, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1926-36.
 28. Rugo HS, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 2018;29:888-94.
 29. Janni W, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169:469-79.
 30. Harbeck N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016;27:1047-54.
 31. O'Leary B, et al. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:417-30.
 32. Torres-Guzman R, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget* 2017;8:69493-507.
 33. Crawford J, et al. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004;100:228-37.
 34. Hu W, et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. *Clin Cancer Res* 2016;22:2000-8.
 35. Verma S, et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016;21:1165-75.
 36. Commissie BOM. Ribociclib plus letrozol als eerstelijns therapie bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2017;19:49-52.
 37. Commissie BOM. Letrozol plus palbociclib als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2017;19:35-7.
 38. Commissie BOM. Fulvestrant plus palbociclib als tweedelijns- of hogere lijns therapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom. *Med Oncol* 2017;19:29-32.
 39. Goel S, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature* 2017;548:471-5.
 40. Zhang J, et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature* 2018;553:91-5.
 41. Fang H, et al. Potential biomarkers of CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:287-97.