

HR+/HER2-

Profili mutazionali di resistenza e implicazioni prognostiche in base al diverso tipo di inibitore CDK4/6 di prima linea nel carcinoma mammario metastatico (mBC) HR+/HER2-: un'analisi mediante biopsia liquida*Giulia Zapelloni et al.**Aviano, Italy***✔ Introduzione**

- Il CDK4/6i con terapia endocrina è il trattamento di prima linea standard per il mBC HR+/HER2-. Nonostante i benefici iniziali, si manifesta una resistenza.
- La biopsia liquida consente un monitoraggio minimamente invasivo dei cambiamenti genomici durante la progressione.

✔ Metodi

- Questo studio ha utilizzato il database clinico-genomico MBC (FH-FMI CGDB) della Flatiron Health-Foundation Medicine, anonimizzato e su scala nazionale (con sede negli Stati Uniti), che comprende dati provenienti da circa 280 cliniche oncologiche statunitensi (circa 800 centri di cura), e ha analizzato una coorte di 790 pazienti profilati attraverso il pannello FoundationOne Liquid CDx NGS al momento della progressione della malattia.
- Le associazioni tra le variazioni di singolo nucleotide e di numero di copie (SNV e CNV) con i tre CDK4/6i sono state testate mediante regressione logistica multinomiale (MLR) in termini di rapporto di rischio relativo (RRR).
- L'impatto della prognosi è stato valutato attraverso il test del log-rank per la sopravvivenza globale (OS), definita dal momento della raccolta del ctDNA di seconda linea.

✔ Risultati

- Come trattamento di prima linea, 687 pazienti hanno ricevuto palbociclib, 58 ribociclib e 45 abemaciclib. Le variabili significative dell'analisi univariata sono state testate in una MLR multivariata, progettata con palbociclib come riferimento.
- I pazienti trattati con abemaciclib erano significativamente associati a snv PTEN (RRR 2,40, p=0,028), snv ERBB2 (RRR 4,66, p=0,010), cnv RAD21 (RRR 2,23, p=0,041) e alterazioni nella via del recettore degli estrogeni (ER) (RRR 0,41, p=0,036) e nella via TP53 (RRR 2,05, p=0,024). Al contrario, il trattamento con ribociclib è stato associato a snv ARID1A (RRR 2,39, p=0,050).
- L'analisi prognostica ha rivelato associazioni statisticamente significative nei pazienti trattati con abemaciclib per snv CDKN2A (p=0,025) e alterazioni del percorso TP53 (p=0,0451).
- Nei pazienti trattati con palbociclib, sono state riscontrate associazioni significative per SNV TP53 (p<0,0001), snv CDKN2A (p=0,0212) e alterazioni del percorso TP53 (p<0,0001). Non sono state riscontrate associazioni prognostiche significative nei pazienti trattati con ribociclib.

✔ Conclusioni

- Il tipo di CDK4/6i di prima linea può determinare i profili di resistenza e influenzare la prognosi attraverso pressioni selettive distinte.
- La biopsia liquida può identificare mutazioni clinicamente rilevanti e supportare strategie personalizzate post-progressione.