



Dott. Buono Giuseppe

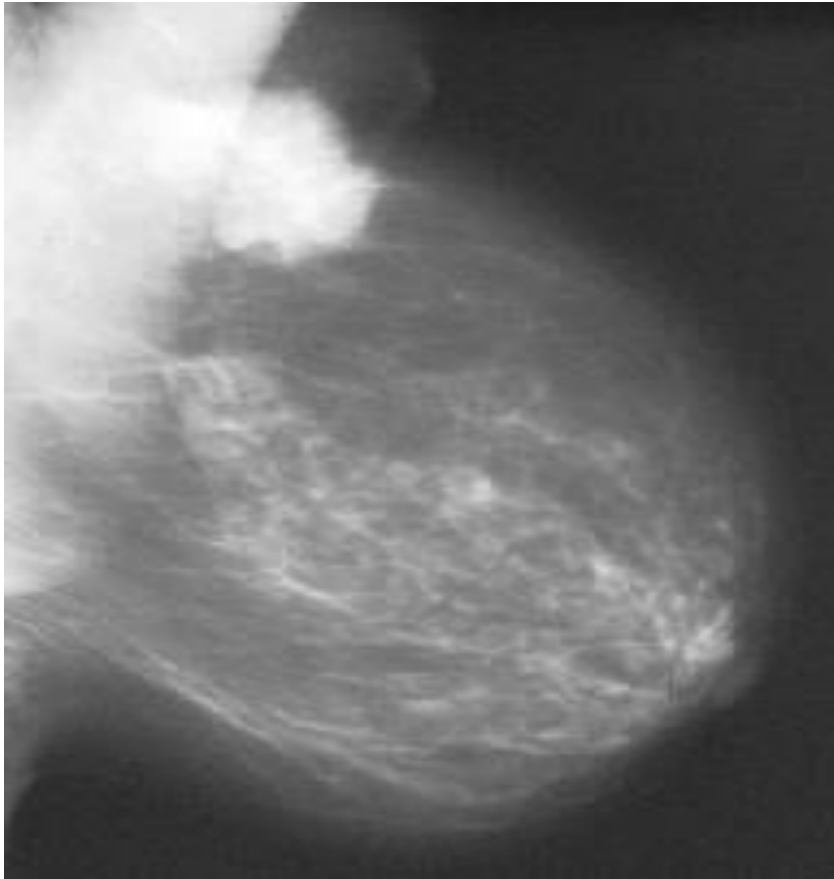
**UOC Oncologia Clinica
Sperimentale di Senologia
*IRCCS Istituto Nazionale
Tumori***

"Fondazione G.Pascale"

Anamnesi

- **Donna, 68 anni**
- **Pensionata (ex-insegnante)**
- **Anamnesi Fisiologica**
 - Menarca a 15 anni; 1 figlio all'età di 28 anni
 - Menopausa all'età di 48 anni
 - Fumatrice (10 sigarette/die da circa 30 anni)
- **Co-morbidità**
 - Diabetica in trattamento con ipoglicemizzanti orali
 - Iperensione arteriosa in trattamento farmacologico
 - Obesità (BMI 32)
 - Osteoartrosi
 - Sindrome del colon irritabile, 3-4 scariche di diarrea/die

Settembre 2020: Mammografia



Precedente MMX di screening del 2017 negativa. Non ha successivamente praticato altri controlli mammografici

Core biopsy: carcinoma infiltrante NST, moderatamente differenziato: ER 80%, PgR 80%, Ki-67 30%, HER2:0

Settembre 2020: Visita clinica

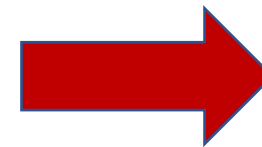
Nodulo duro e fisso di circa 5 cm al QSE della mammella destra, con lieve retrazione del profilo cutaneo, concomitano linfadenopatie fisse al cavo ascellare omolaterale

Addome trattabile, con fegato a 2-3 cm dall'arcata costale

Murmure vescicolare presente su tutto l'ambito

Assenza di edemi declivi

Mucose normotrofiche



Stadiazione

Ottobre 2020: Stadiazione e valutazione clinica

Esami ematochimici: nei limiti, ad eccezione di AST: 89; ALT: 105

Marcatori tumorali: CEA: 4, CA15.3: 250

ECG: ritmo sinusale a 95bpm, atipie aspecifiche della ripolarizzazione, QT: 390

ECD cardiaco: buona contrattilità ventricolare, FEVS: 60%

Scintigrafia ossea: negativa per secondarismi; patologia osteo-articolare benigna diffusa

TC con mdc

Ottobre 2020: Stadiazione e valutazione clinica



Multiple lesioni epatiche, disseminate. Le lesioni maggiori localizzate al IV segmento (46x35 mm) ed al VII-VIII segmento (74x50 mm)

Decisione terapeutica

OT +/- CDK4/6i

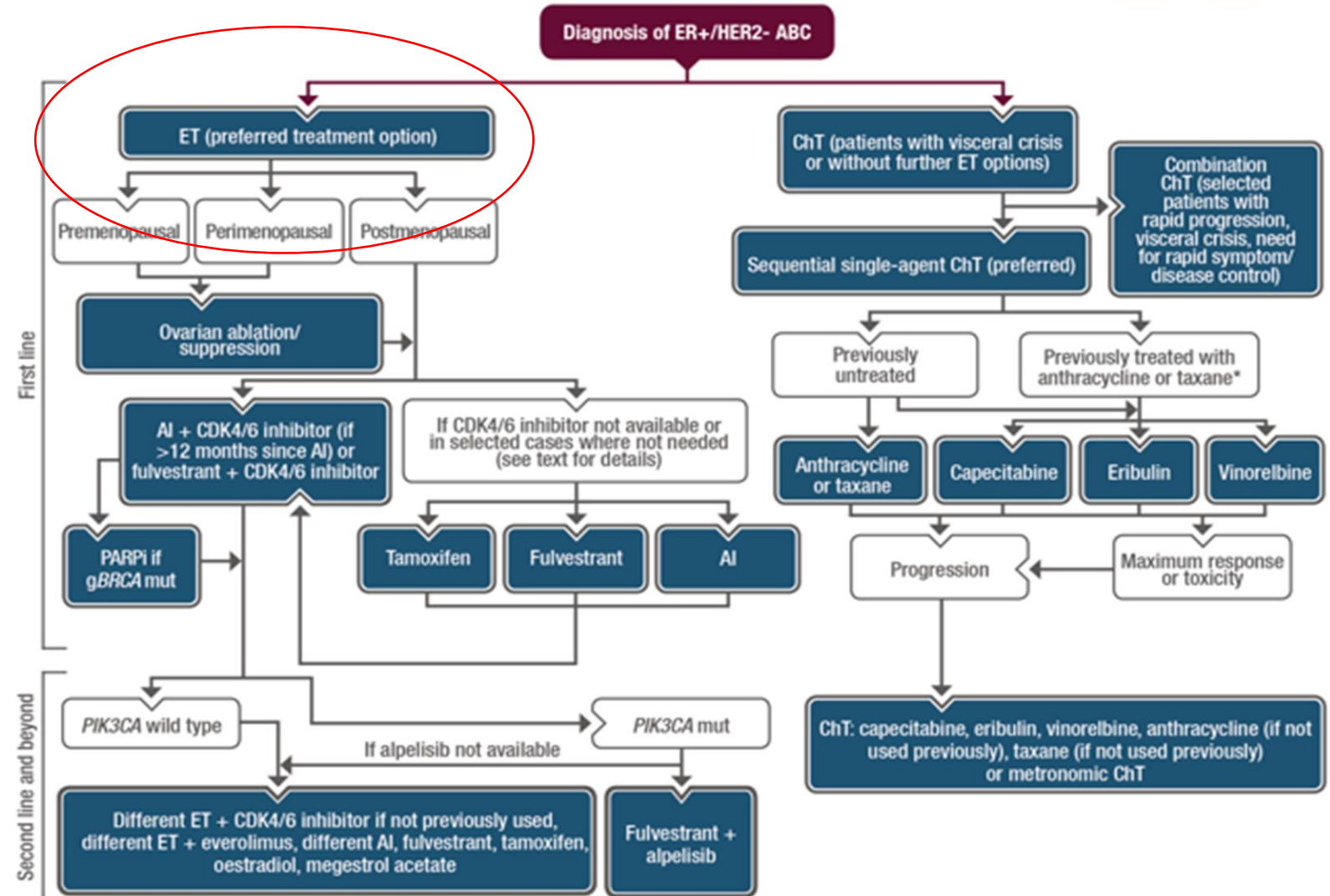
vs

CT

Decisione terapeutica

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Treatment of ER-positive/HER2-negative ABC



For ESMO-MCBS scores, please refer to the manuscript and www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS

*Rechallenge with a taxane or anthracycline is possible if cumulative dose not reached and DFI ≥ 12 months

Decisione terapeutica

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

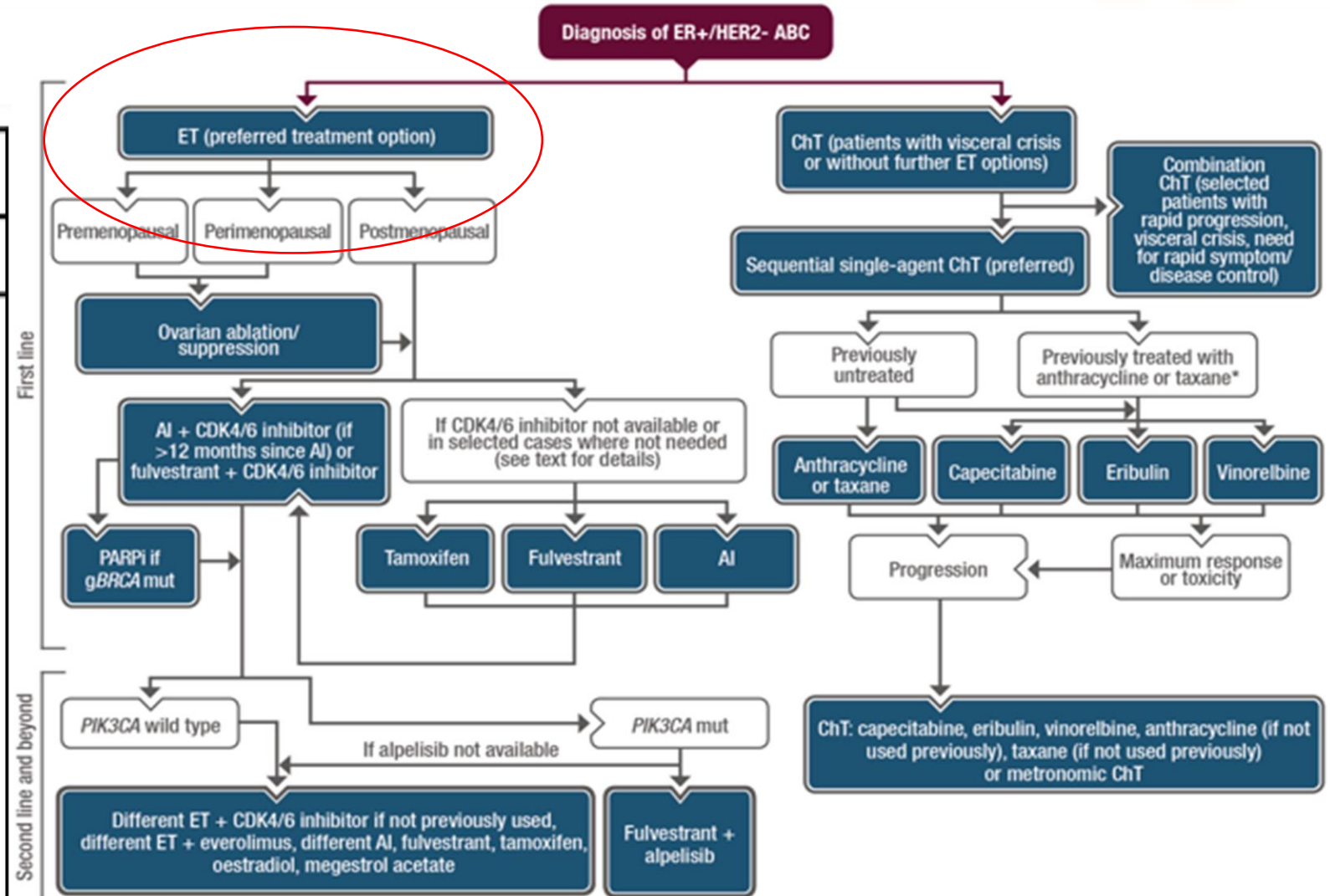
Section I. ABC definitions

Guideline statement	LoE/GoR	Consensus
---------------------	---------	-----------

Visceral crisis is defined as severe organ dysfunction, as assessed by signs and symptoms, laboratory studies and rapid progression of disease. Visceral crisis is not the mere presence of visceral metastases but implies important organ compromise leading to a clinical indication for the most rapidly efficacious therapy.	Expert opinion/n/a	97%
--	--------------------	-----

Examples: **Liver visceral crisis**: rapidly increasing bilirubin $>1.5 \times$ ULN in the absence of Gilbert's syndrome or biliary tract obstruction.

Lung visceral crisis: rapidly increasing dyspnoea at rest, not alleviated by drainage of pleural effusion.



Decisione terapeutica

Section I. ABC definitions

Guideline statement	LoE/GoR	Consensus
<p>Visceral crisis is defined as severe organ dysfunction, as assessed by signs and symptoms, laboratory studies and rapid progression of disease. Visceral crisis is not the mere presence of visceral metastases but implies important organ compromise leading to a clinical indication for the most rapidly efficacious therapy.</p> <p>Examples: Liver visceral crisis: rapidly increasing bilirubin $>1.5 \times$ ULN in the absence of Gilbert's syndrome or biliary tract obstruction.</p> <p>Lung visceral crisis: rapidly increasing dyspnoea at rest, not alleviated by drainage of pleural effusion.</p>	Expert opinion/n/a	97%



AST: 89
ALT: 105
Bil. tot: 1.2

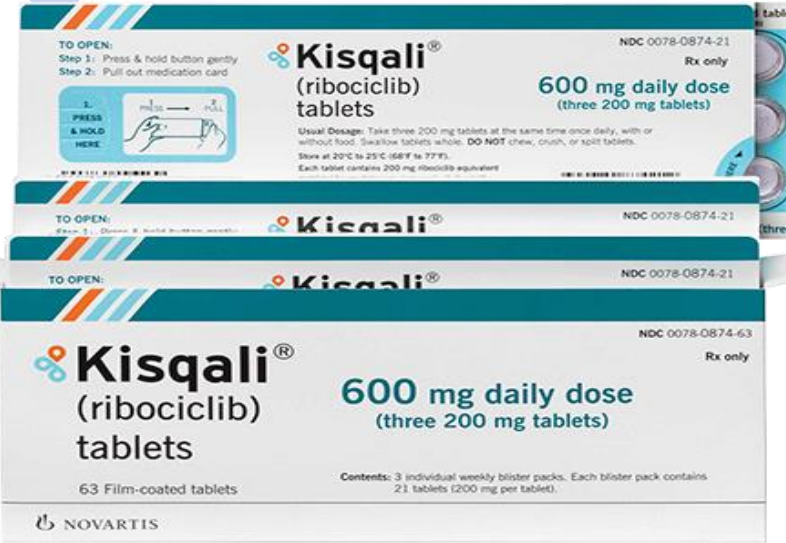
Decisione terapeutica

OT + CDK4/6i

vs

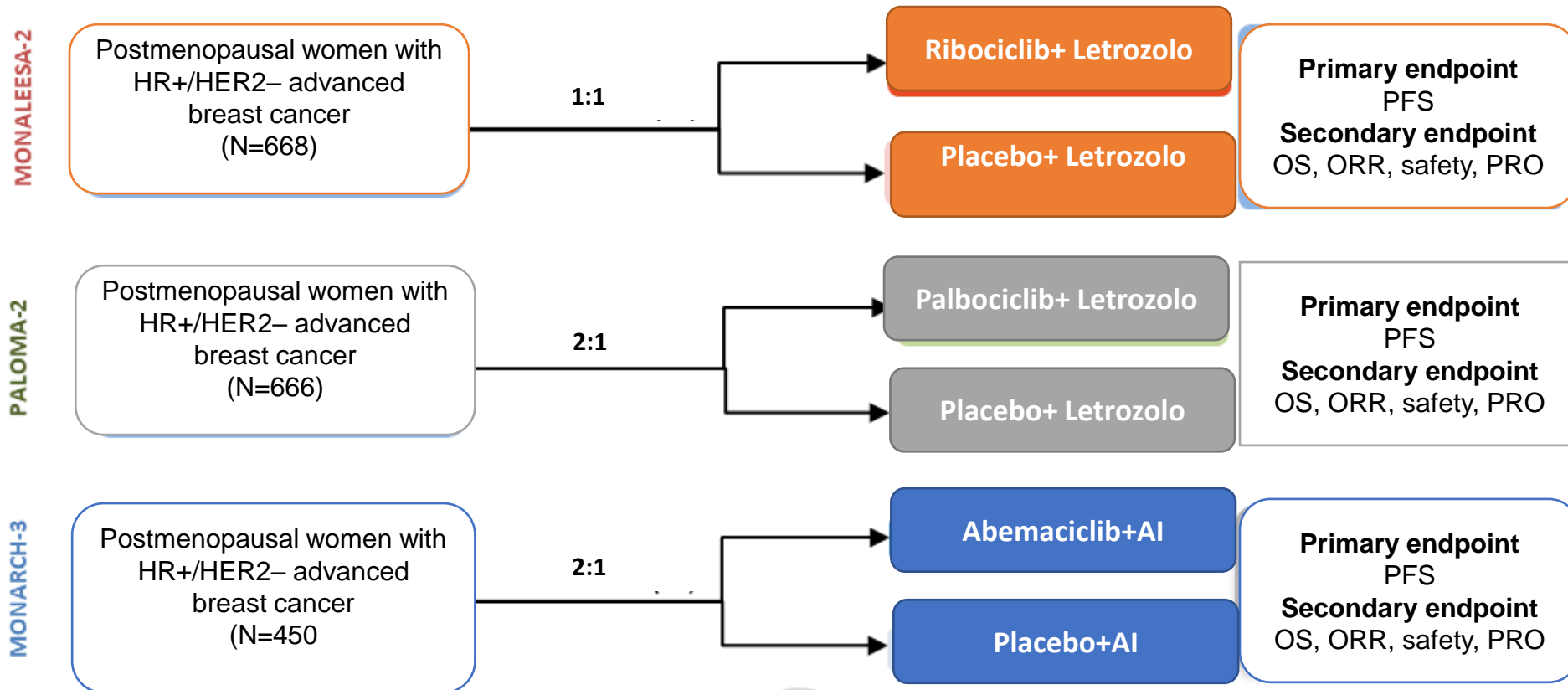
CT

Decisione terapeutica



Decisione terapeutica

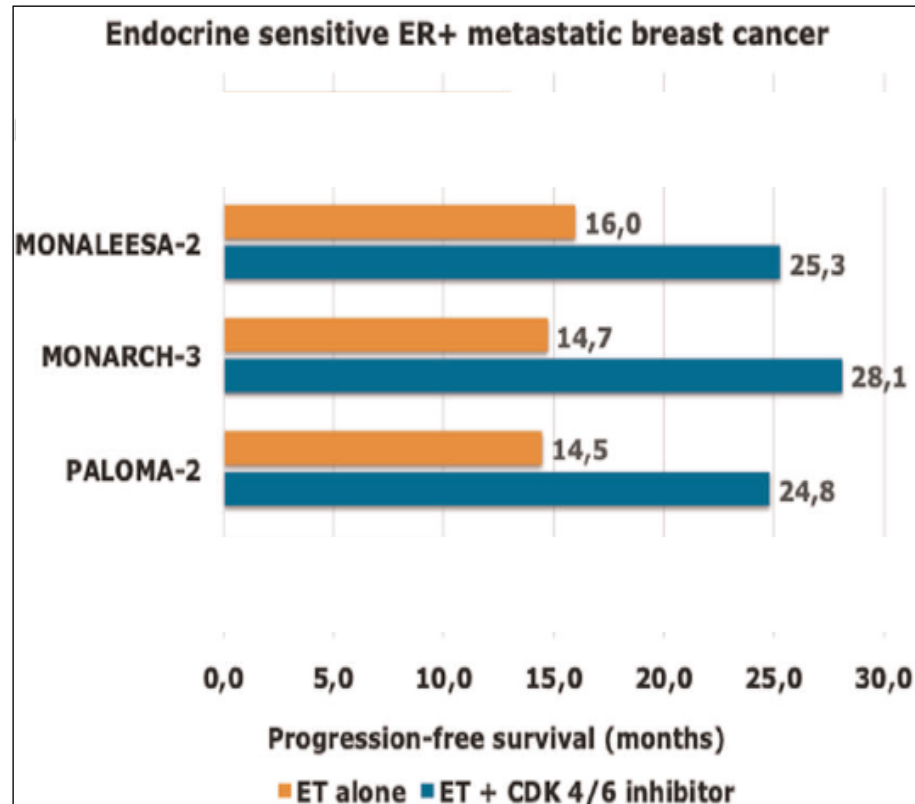
Front Line Studies



Decisione terapeutica

Simile PFS

Farmaci DIVERSI, da un punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico



Marra A. et al. npj Breast Cancer 2019

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE	PALBOCICLIB	RIBOCICLIB	ABEMACICLIB	
Schema posologico	125 mg/die giorni 1-21 Q28 a stomaco pieno	600 mg/die giorni 1-21 Q28	200 mg 2 volte/die in monoterapia; 150 mg 2 volte/die in combinazione con terapia endocrina	
Selettività	CDK4 = CDK6	CDK4 > CDK6	CDK4 >> CDK6; basso potenziale per CDK1, CDK7 e CDK9	
Lipofilia Penetrazione BEE	Valore cLogP pari a 5,5; +	n.d.	Valore cLogP pari a 2,7; +++	
Farmacocinetica	C_{max} : 52 ng/mL T_{max} : 7 h $t_{1/2}$: 25,9 h Vd: 2793 L AUC 0-10 (ng/mlxh): 299	C_{max} : 1000 ng/mL (valore più alto per le persone asiatiche) T_{max} : 5 h $t_{1/2}$: 32,6 h Vd: 1090 L AUC 0-24 (ng/mlxh): 20000	C_{max} : 298 ng/mL T_{max} : 8 h $t_{1/2}$: 8 h Vd: 690,3 L AUC 0-24 (ng/mlxh): 5520	
Biodisponibilità	46%	n.d.	45%	
Proteina di legame	85%	70%	96-98%	
Metabolismo	Epatico: substrato di CYP3A e SULT2A1	Epatico: substrato di CYP3A4	Epatico: substrato di CYP3A4	
Escrezione	In feci	74%	69,1%	81%
	In urine	17%	22,6%	3,4%
Effetto sugli enzimi ADME + auto-inibizione	Inibizione di CYP3A debole e tempo-dipendente. Palbociclib è un substrato di P-gp e BCRP ed inibisce OCT1	Inibizione di CYP3A4 moderata/forte dose- e tempo-dipendente. Ribociclib è un substrato di P-gp. Inibitore reversibile di CYP1A2, 2E1. Inibisce potenzialmente P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BSEP e MATE1	Ademaciclib è un substrato di P-gp e BCRP e inibisce OCT2 e MATE	

Modified from Roncato R. et al. Int J Mol Sci 2020



	Elderly patients	Patients with cardiovascular disease	Patients with hepatic impairment	Patients with comorbidities
Neutropenia	✓			✓
Diarrhoea	✓			✓
Thromboembolic events	✓	✓		✓
Reversible transaminitis	✓		✓	✓
QTc prolongation	✓	✓		✓

Marra A. et al. npj Breast Cancer 2019

Grade 3-4 toxicities	Neutropenia	Febrile Neutropenia	Anemia	Transaminitis	QTc(f)	Asthenia	Diarrhea
Palbo	+++	+/-	+	+	-	+	-
Ribo	+++	+/-	+	++	++	+	-
Abema	++	+/-	++	+	-	++	+++

Courtesy of Dr. Cianniello

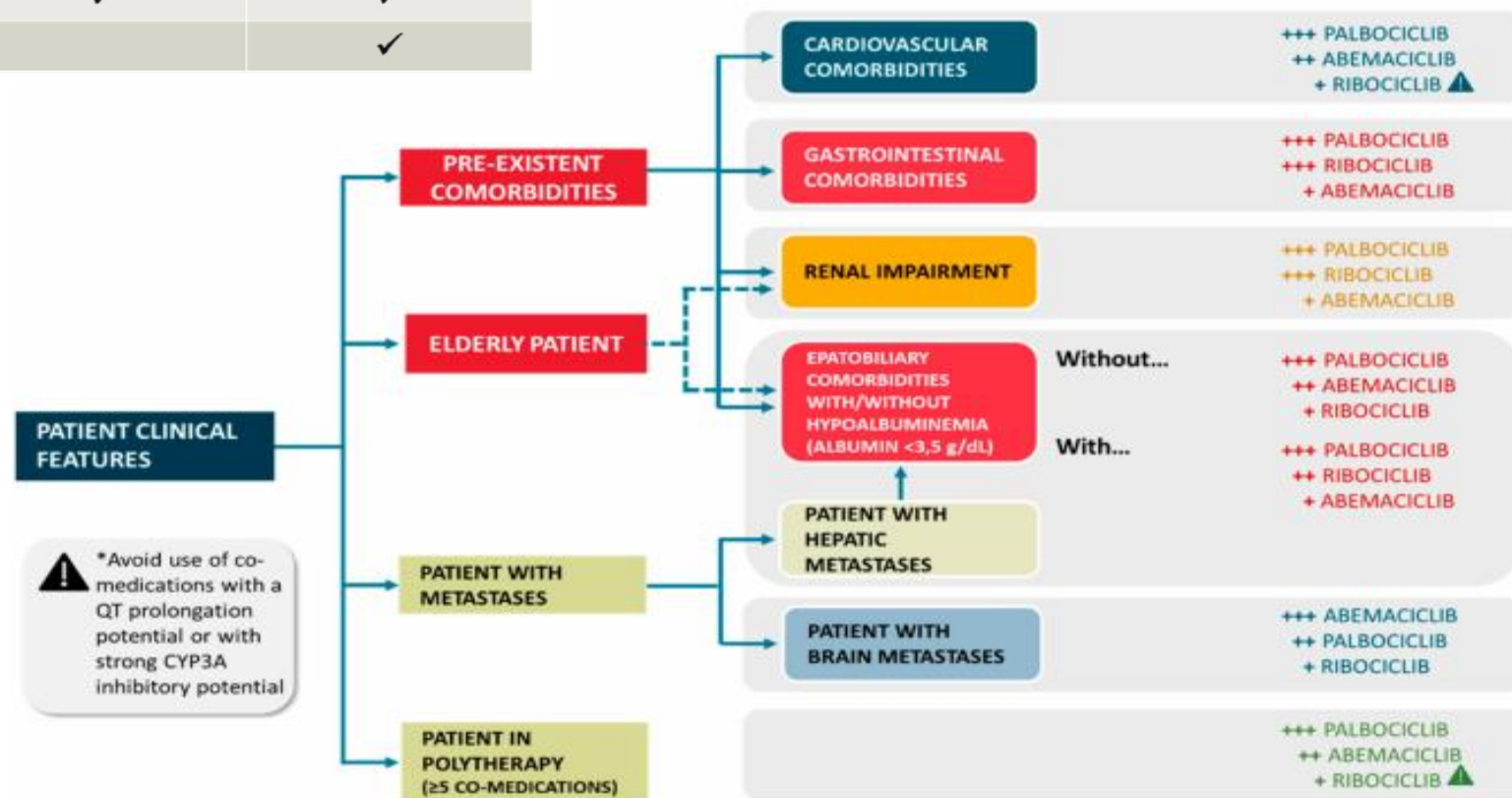


Figure 3. Flow diagram for potential CDKi selection to increase individual safety and tolerability, according to safety data from literature. The CDKi choice of priority is based on each patient's clinical feature and is arbitrary expressed by: +++, highly recommended to use; ++, moderately recommended to use; +, lower recommended to use.

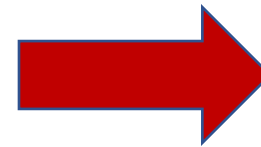
Decisione terapeutica

Ipertransaminasemia AST: 89, ALT: 105

Esami ematochimici per il resto nella norma

QTcF: 455 (QT: 390; FC: 95 bpm)

Sindrome del colon irritabile, associata a diarrea



letrozolo+ palbociclib 125 mg

Febbraio 2021: I rivalutazione

ESAME OBIETTIVO

Ridotto il nodulo duro e fisso di dimensioni di circa 3 cm vs 5 cm al QSE della mammella destra, permane lieve retrazione del profilo cutaneo, ancora presenti ma meno apprezzabili linfadenopatie al cavo ascellare omolaterale

MARCATORI

➤ CEA: 4, Ca 15.3: 125 (vs. 250)

TRANSAMINASI

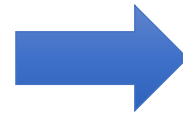
➤ AST: 60 (vs. 89), ALT: 70 (vs. 105)

TOSSICITA'

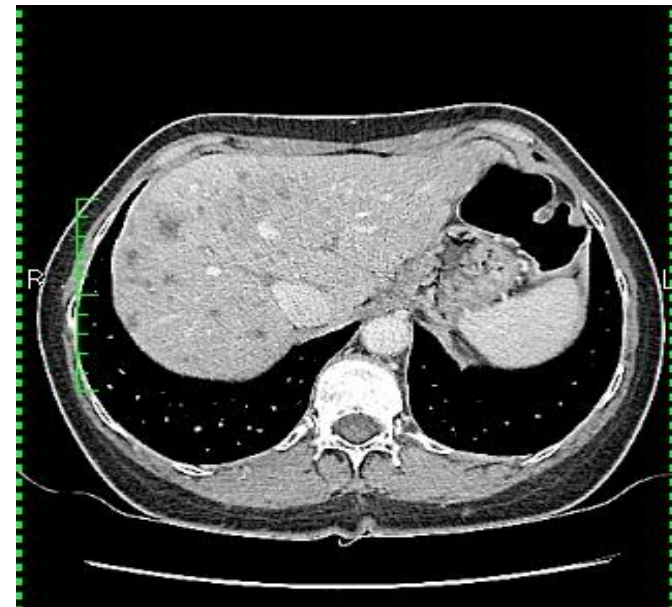
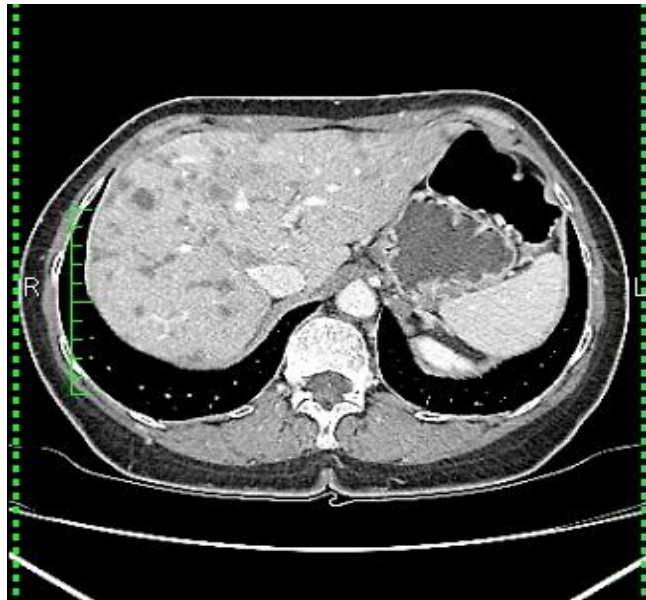
- Neutropenia G2 (non necessaria riduz. di dose)
- Dolori articolari



Novembre 2020



Febbraio 2021



Maggio 2021: Il rivalutazione

ESAME OBIETTIVO

Stabile il nodulo duro e fisso di circa 3 cm al QSE della mammella destra, permane lieve retrazione del profilo cutaneo, non più apprezzabili linfadenopatie ascellari

MARCATORI

➤ CEA: 4, Ca 15.3: 54 (vs. 125)

TRANSAMINASI

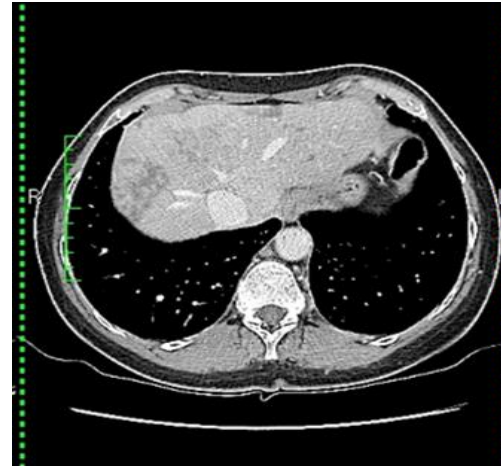
➤ AST: 42 (vs. 60), ALT: 45 (vs. 70)

TOSSICITA'

- Persiste neutropenia G2
- Dolori articolari



Novembre 2020



Febbraio 2021



Maggio 2021

