PHARMASTAR
il Giornale online sui Farmaci

TUMORE DELLA MAMMELLA

SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM (SABCS)

Virtual symposium, 8-11 dicembre 2020

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO

80 PAGINE
3 PODCAST
21 ARTICOLI

San Antonio Breast Cancer Symposium 2020: che cosa c'è di nuovo?

Il San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), giunto quest'anno alla sua quarantatreesima edizione, è l'appuntamento congressuale di punta per gli specialisti di tumore della mammella. Anche quest'anno al meeting sono state presentate novità assolute e importanti conferme per alcuni trattamenti.

I coniugati anticorpo-farmaco

Fra queste ultime, vi sono i risultati aggiornati dello studio di fase 2 **DESTINY-Breast01**, già pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel dicembre 2019, e che ha maturato un follow-up ora superiore ai 20 mesi.

Il trial ha valutato efficacia e sicurezza di **trastuzumab deruxtecan**, un nuovo coniugato anticorpo-farmaco (ADC) anti-HER2, in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo. Proprio grazie ai risultati di questo studio, trastuzumab deruxtecan ha avuto di recente il parere positivo all'approvazione del Chmp dell'Ema per il trattamento di questi pazienti, già trattati con due o più terapie anti-HER2.

Nell'analisi presentata al SABCS, l'ADC ha confermato i suoi benefici, con alti tassi di riposta (61,4%), una durata mediana della risposta di 20,8 mesi e una percentuale di pazienti ancora in vita e non in progressione del 74%.

Un altro studio di cui sono state presentate nuove analisi e che vede protagonista un ADC, **sacituzumab govitecan**, è lo studio di fase 3 **ASCENT**, il quale ha fornito dati di conferma definiti da alcuni esperti «impressionanti» sull'efficacia di questo nuovo ADC anti-Trop-2, che nel 2020 ha ottenuto un'approvazione accelerata dalla Food and Drug Aministration sulla base di dati di fase 2 per il trattamento di pazienti con tumore triplo negativo metastatico già sottoposti a trattamenti precedenti.

In particolare, le analisi presentate mostrano che il farmaco offre un beneficio rispetto alla monochemioterapia indipendentemente dai livelli di espressione di Trop-2 e anche nei pazienti con metastasi cerebrali stabili al basale.

Lo studio RxPONDER

Lo studio maggiormente sotto i riflettori, a detta di molti esperti, è stato però lo studio **RxPONDER**, un importante trial clinico randomizzato nel quale si è valutato l'uso di un punteggio di recidiva (*recurrence score*, RS, valutato con il test Oncotype Dx) in donne con carcinoma mammario HR+/HER2- in stadio iniziale, con linfonodi positivi, per determinare chi potrebbe tranquillamente rinunciare alla chemioterapia.

Questo studio, ha osservato Virginia Kaklamani, dello University of Texas Health Sciences Center di San Antonio. Kaklamani e co-direttrice dell'incontro, è molto simile allo studio TAILORx, i cui risultati sono stati presentati per la prima volta nel 2018 e hanno cambiato la pratica nelle donne con malattia in stadio iniziale e senza coinvolgimento dei linfonodi. Lo studio RxPONDER, ha detto l'esperta, è un po' l'equivalente del TAILORx in una popolazione con coinvolgimento dei linfonodi ed è estremamente importante.

Poiché le donne con coinvolgimento linfonodale (da uno a tre linfonodi ascellari positivi) sono a rischio più alto di recidiva, RxPONDER può fornire le informazioni necessarie sulla gestione di questo tipo di tumore al seno, ha suggerito l'esperta.

In particolare, lo studio ha mostrato che tra le donne con carcinoma mammario HR+/HER2- aventi da uno a tre linfonodi positivi, quelle in post-menopausa con un RS non superiore a 25 possono evitare di sottoporsi alla chemioterapia adiuvante e limitarsi alla sola terapia endocrina.

Lo studio CONTESSA

«Un'area di grande interesse è quella dei taxani orali. Per anni si è cercato di averli a disposizione, ma ci si è sempre scontrati con problemi di assorbimento legati all'attività della glicoproteina P e anche problemi di formulazione di questi agenti» ha spiegato durante una tavola rotonda Hope Rugo, dell'Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center dell'Università della California di San Francisco

Di grande interesse, quindi, è lo studio di fase 3 **CONTESSA** nel quale si è valutata l'efficacia dell'aggiunta di un nuovo taxano orale sperimentale, **tesetaxel**, a una dose ridotta di capecitabina, rispetto alla dose approvata della sola capecitabina, in oltre 600 pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- localmente avanzato o metastatico, trattati in precedenza con un taxano.

I dati presentati dimostrano che l'aggiunta del taxano al chemioterapico ha migliorato la sopravvivenza libera da progressione (PFS), con un hazard ratio di 0,716 e un vantaggio di PFS di circa 3 mesi nel braccio trattato con il farmaco sperimentale, che si assume ogni 3 settimane.

«I farmaci orali sono convenienti per i pazienti e, nonostante alcuni limiti, rappresentano, tutto sommato, una rivoluzione nel trattamento dei tumori», ha osservato Kaklamani, aggiungendo che eliminano la necessità di infusioni che richiedono tempo e i relativi accessi in ospedale, nonché dell'inserimento dei port per la somministrazione dei farmaci.

Novità sugli inibitori delle cicline

Un altro tema caldo di cui si è discusso al SABCS 2020 riguarda l'uso degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6), o inibitori delle cicline, nel trattamento adiuvante della malattia HR+/HER2- ad alto rischio di recidiva. In particolare sono stati presentati nuovi dati di due studi importanti: monarchE e PENELOPE-B.

Nello studio **monarchE** si è valutata l'aggiunta di **abemaciclib** alla terapia endocrina adiuvante standard in pazienti ad alto rischio con linfonodi positivi. I primi risultati di questo trial sono stati riportati nel settembre 2020 al congresso della European Society for Medical Oncology e l'esito positivo di questo trial, secondo gli esperti, ha rappresentato il primo miglioramento osservato in questo setting ad alto rischio in oltre 20 anni.

Ora, al meeting di San Antonio, sono stati presentati i risultati dell'analisi finale della sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS), che confermano il vantaggio offerto da abemaciclib, con una riduzione di quasi il 30% del rischio di recidiva di malattia invasiva o decesso nei pazienti trattati con questo inibitore delle cicline in aggiunta alla terapia endocrina rispetto a quelli sottoposti alla sola terapia endocrina.

Uno studio simile, **PENELOPE-B**, ha avuto invece esito negativo. Il trial ha valutato **palbociclib** in una popolazione diversa: pazienti con malattia HR+/HER2- ad alto rischio di ricaduta dopo la chemioterapia neoadiuvante, «soggetti a rischio ancora più elevato rispetto a quelli arruolati nello studio in monarchE, ragion per cui sono stati sottoposti alla chemioterapia prima dell'intervento", ha commentato Kaklamani.

Dopo un follow-up mediano di circa 3 anni e mezzo, il trial non ha mostrato alcuna differenza significativa di IDFS nel gruppo trattato con palbociclib più la terapia endocrina adiuvante e quello trattato con la sola terapia endocrina.

Conferme per pembrolizumab nella malattia triplo negativa

Sul fronte del tumore al seno triplo negativo, sono stati presentati nuovi dati dello studio di fase 3 **KEYNOTE-355**, nel quale si è valutata l'aggiunta di **pembrolizumab** alla chemioterapia di prima linea in pazienti con malattia triplo negativa localmente avanzata inoperabile o metastatica.

Le nuove analisi dimostrano l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia di prima linea migliora la PFS e altri outcome indipendentemente dal tipo di chemioterapia utilizzata e in tutti i sottogruppi chiave di pazienti.

Studio sulle cellule tumorali circolanti

Infine, occhi puntati su una metanalisi riguardante la dinamica delle cellule tumorali circolanti (CTC), cellule che si distaccano dal tumore primario e si riversano nel circolo sanguigno. Il lavoro indica che una misurazione precoce di tali cellule potrebbe essere un valido strumento per determinare se un trattamento è efficace o meno e il loro numero potrebbe essere una misura prognostica della sopravvivenza globale nei pazienti con carcinoma mammario metastatico.

«Le CTC consentono di valutare come sta andando un trattamento prima di eseguire l'imaging convenzionale, che in genere si richiede tempo, circa 3 mesi, prima di rilevare i cambiamenti», ha spiegato Kaklamani.

I risultati delle CTC possono essere valutati in 3-4 settimane e consentono ai medici di modificare i trattamenti se il loro numero aumenta. Uno studio precedente sulle CTC non aveva mostrato un beneficio clinico di questo strumento in pazienti trattati principalmente con la chemioterapia. Tuttavia, ciò che differenzia la nuova ricerca rispetto agli studi precedenti, ha osservato la Kaklamani, riguarda il fatto che è stato condotto un'epoca diversa, nella quale sono stati introdotti nell'armamentario terapeutico gli agenti mirati.

In questo Quaderno speciale di PharmaStar vi diamo conto di tutti questi studi e di altri ancora.

Buona lettura

Alessandra Terzaghi

I farmaci di cui parliamo nel Quaderno

Abemaciclib	Os	Fda	Ema	HR+/HER2-	
Alpelisib	Os	Fda	Ema	HR+/HER2-	
Atezolizumab	Ev	Fda	Ema	TNBC	
Ipatasertib	Os	Fase 3		TNBC	
Neratinib	Os	Fda	Ema	HER2+	
Palbociclib	Os	Fda	Ema	HR+/HER2-	
Pembrolizumab	Ev	Fda	Ema	TNBC	
Ribociclib	Os	Fda	Ema	HR+/HER2-	
Sacituzumab govitecan	Ev	Fda	R	TNBC	
Tesetaxel	Os	Fase 3		HR+/HER2-	
Trastuzumab deruxtecan	Ev	Fda	Ema	HER2+	HER2+/HER2-low
Tucatinib	Os	Fda	Ema (ok Chmp)	HER2+	

Legenda
Os: somministrazione per bocca; **Ev**: somministrazione endovena; **Fda**: approvato Fda; **Ema**: approvato Ema; **R**: in corso di registrazione;
Le approvazioni Ema ed Fda potrebbero non riferirsi al setting degli studi presentati al SABCS.

Gli articoli del Quaderno

GRAVIDANZA

Metanalisi
Gravidanza sicura dopo il tumore al seno

HR+/HER2-

Studio RxPONDER
Chemioterapia evitabile in alcuni casi

HER2+

Studio DESTINY-Breast01
Trastuzumab deruxtecan

TNBC

Studio ASCENT
Sacituzumab govitecan

HR+/HER2-

Studio CONTESSA
Tesetaxel + capecitabina

HR+/HER2-

Studio BYLieve
Alpelisib + letrozolo

HER2+/HER2-low

Studio di fase 1
Trastuzumab deruxtecan + nivolumab

HR+/HER2-

Studio MONALEESA-7
Ribociclib + terapia endocrina

HR+/HER2-

Studio monarchE
Abemaciclib + terapia endocrina

RADIOTERAPIA

Studio PRIME 2
Radioterapia (WBI) evitabile in alcuni casi

HER2+

Studio HER2CLIMB
Tucatinib + trastuzumab e capecitabina

ALTRO

Metanalisi
Cellule tumorali circolanti come marker prognostico

TNBC

Studio KEYNOTE-355
Pembrolizumab + chemioterapia

HER2+

Studio NALA
Neratinib + capecitabina

TNBC

Studio IMpassion031
Atezolizumab

HER2+

Studio di fase 2b
GP2 + GM-CSF

ALTRO

Studio retrospettivo di coorte
Uso di oppiacei post-mastectomia
e chirurgia ricostruttiva

TNBC

Studio IPATunity
Ipatasertib + paclitaxel

RADIOTERAPIA

Studio osservazionale
Sintomi delle reazioni avverse sotto-riconosciuti

HR+/HER2-

STUDIO PENELOPE-B
Palbociclib + terapia endocrina

Legenda
HR+/HER2-: HR-positivo/HER2-negativo; **HER2+:** HER2-positivo; **TNBC**: tumore al seno triplo negativo.

Gravidanza dopo il tumore al seno sicura sia per la donna sia per il bambino

La gravidanza dopo una diagnosi di tumore della mammella e il relativo trattamento è sicura sia per la mamma sia per il bambino. Lo dimostra un'ampia metanalisi che ha coinvolto quasi 115mila pazienti, coordinata da ricercatori italiani e presentata in una sessione orale al recente San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS).

Accanto a questo messaggio rassicurante, tuttavia, lo studio mostra anche che tali gravidanze sono a maggior rischio di complicanze ostetriche e fetali (ma non di anomalie congenite) e pertanto richiedono un attento monitoraggio.

Inoltre, dall'analisi emerge che le donne che hanno avuto un tumore al seno hanno meno probabilità di concepire e questo evidenzia l'importanza di offrire alle pazienti un counseling adeguato sulla preservazione della fertilità.

6% dei casi di tumore della mammella in donne under 40

«Nel 2020, in Italia, sono stati stimati quasi 55mila nuovi casi di tumore della mammella, il 6% riguarda donne under 40, pari a circa 3300 diagnosi» ha spiegato **Lucia Del Mastro**, Responsabile della Breast Unit dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, che ha coordinato lo studio.

Dalla metanalisi «È emerso che non vi è un aumento significativo del rischio di malformazioni congenite per il neonato, né della maggior parte delle possibili complicazioni legate alla gestazione e al parto». Inoltre, «Non è stato riscontrato nessun peggioramento della prognosi oncologica per le pazienti, in termini di ripresa della malattia, per cui la gravidanza non deve essere controindicata», ha rassicurato la Professoressa.

Lucia Del Mastro

Clicca qui per ascoltare l'audiointervista

«Tuttavia, il riscontro di un aumentato rischio di nascite sottopeso (+50%), di un ritardo di crescita intrauterina (+16%), di parto pre-termine (+45%) e con un cesareo (+14%), rispetto alle gravidanze nella popolazione generale, sottolinea l'importanza di seguire con più attenzione le gestanti esposte in precedenza ai trattamenti oncologici» ha rimarcato la specialista.

Percentuale di gravidanze dopo il tumore ancora bassa

Poter diventare madri dopo il tumore è una delle principali preoccupazioni per le donne giovani alle quali viene diagnosticato un carcinoma della mammella. È noto, infatti, che i trattamenti antitumorali, in particolare la chemioterapia, possono compromettere la fertilità e la capacità riproduttiva.

Per questo motivo, le attuali linee guida raccomandano di offrire tempestivamente a queste pazienti un counseling completo sulle varie opzioni oggi disponibili di preservazione della fertilità (congelamento degli ovociti o del tessuto ovarico e farmaci come gli analoghi dell'LH-RH che mettono a riposo le ovaie) e, nel contempo, di non scoraggiarne il desiderio di maternità.

È un fatto, tuttavia, che le donne che hanno un figlio dopo aver avuto un tumore al seno e aver fatto le necessarie terapie sono ancora poche. «In Italia», ha specificato la Professoressa, «la percentuale di coloro che hanno almeno un figlio dopo la diagnosi di carcinoma mammario è tuttora molto bassa: solo il 3% tra le donne di età inferiore a 45 anni e l'8% se si considerano le under 35. Tra i motivi, vi è la paura che la gravidanza possa avere un effetto negativo sia sulla prognosi della paziente sia riguardo a possibili complicanze sul feto».

La metanalisi

Per questo motivo, i ricercatori hanno voluto con la loro metanalisi fornire evidenze solide e aggiornate su questi aspetti.

In particolare, ha spiegato Del Mastro, «L'obiettivo dello studio era valutare la frequenza delle gravidanze al termine delle cure oncologiche, la salute di feti e neonati con le eventuali complicanze durante la gestazione e il parto, e la sicurezza materna in termini di sopravvivenza dopo il cancro».

A tale scopo, i ricercatori hanno eseguito una revisione sistematica della letteratura e una metanalisi dei dati di 39 studi nei quali sono state incluse complessivamente quasi 8,3 milioni di giovani donne, di cui 57,739 con un tumore diverso dal tumore al seno, 114.573 con un tumore al seno e, fra queste ultime, 7505 che hanno avuto una gravidanza dopo la diagnosi di tumore.

Lo studio, ha sottolineato Del Mastro, «fornisce la casistica più ampia al mondo di giovani donne con pregresso carcinoma mammario e successiva gravidanza».

Probabilità di gravidanza ridotte nelle donne con tumore al seno

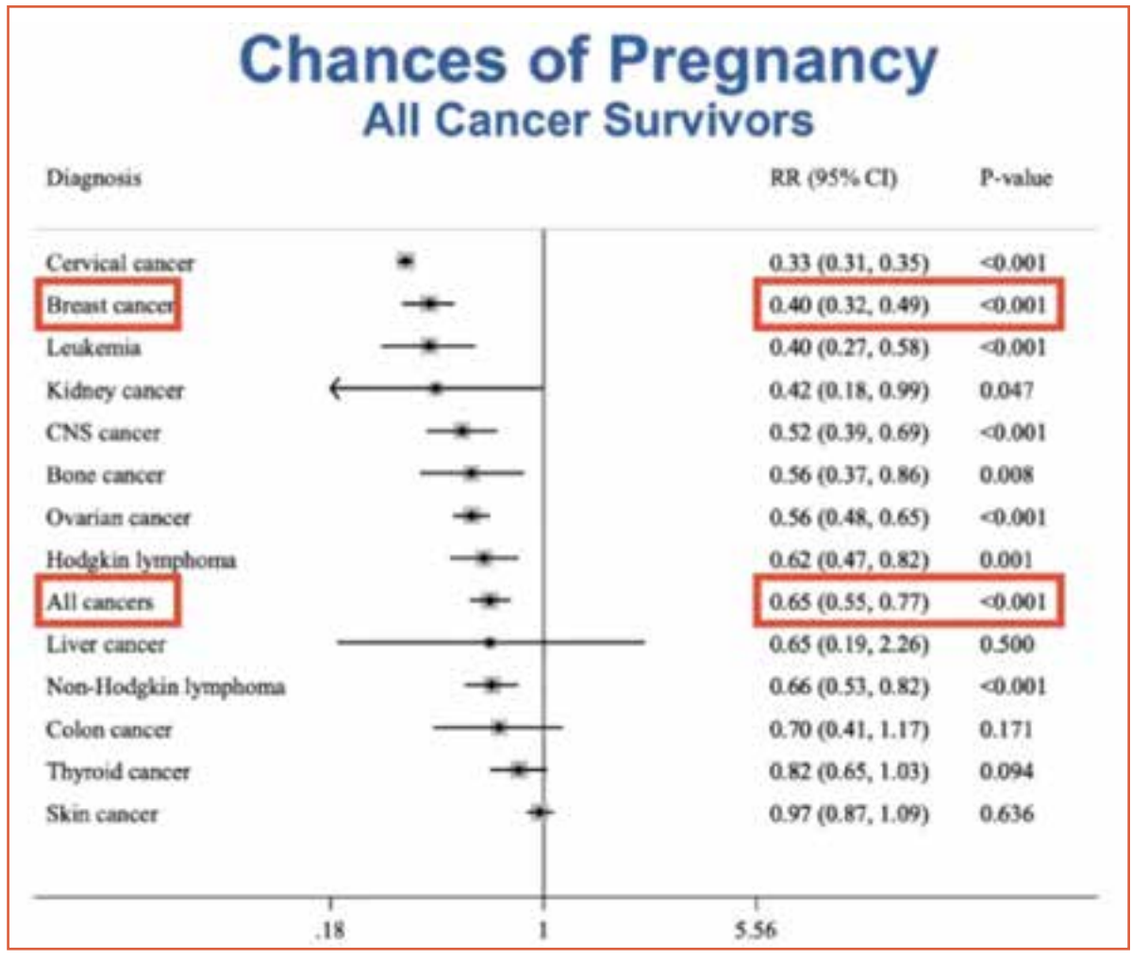
«La metanalisi dimostra che le probabilità di gravidanza in una donna che ha avuto un tumore della mammella sono ridotte non solo rispetto alla popolazione generale, ma anche rispetto a donne con altri tipi di tumore, ad esclusione di quello della cervice uterina» ha riferito l'autrice.

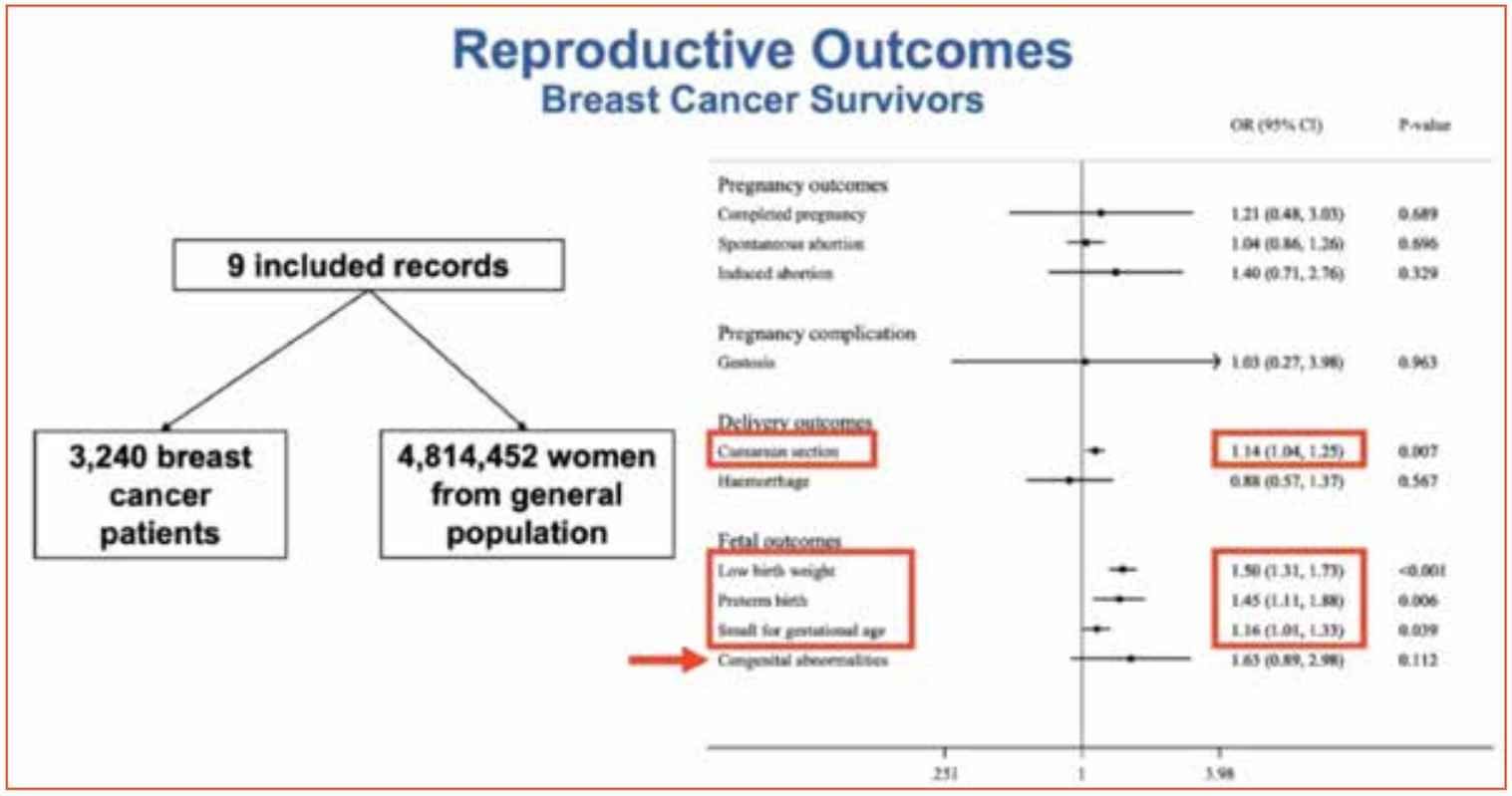
Infatti, il primo dato che emerge dallo studio è che, rispetto alla popolazione generale, le pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma mammario hanno il 60% di probabilità in meno di diventare madri dopo il completamento delle cure antitumorali (RR 0,40, IC al 95% 0,32-0,49; P < 0,001). In generale, invece, nelle donne che hanno avuto un tumore le probabilità di gravidanza sono ridotte del 35% in rapporto alla popolazione generale (RR 0,65; IC al 95% 0,55-0,77; P < 0,001).

Tra le altre pazienti oncologiche, solo quelle con una diagnosi di carcinoma della cervice uterina (RR 0,65; IC al 95% 0,31-0,35; P < 0,001) hanno mostrato una probabilità di gravidanza inferiore a quella delle pazienti con pregresso carcinoma mammario.

Maggior rischio di complicanze, ma non di anomalie congenite

Inoltre, rispetto alle gravidanze nella popolazione generale, lo studio ha evidenziato nelle donne con tumore al seno un aumento del 50% del rischio di nascite sottopeso (OR 1,50; IC al 95% 1,31-1,73), del 16% del rischio di un ritardo di crescita intrauterina (OR 1,16; IC al 95% 1,01-1,33), del 45% del rischio di parto pre-termine (OR 1,45; IC al 95% 1,11-1,88) e del 14% del rischio di parto cesareo (OR 1,14; IC al 95% 1,04-1,25). «Per questo le gestanti che hanno avuto in passato un tumore della mammella vanno monitorate un po' più strettamente rispetto a quelle che non hanno avuto questa diagnosi, ma lo studio





Nessun impatto negativo della gravidanza sugli outcome della paziente

Inoltre, fatto particolarmente importante, dai dati della metanalisi emerge in modo chiaro come la gravidanza non abbia un impatto negativo sugli outcome della paziente dal punto di vista della sopravvivenza, sia quella libera da malattia (DFS) sia quella globale (OS). «Non c'è nessun effetto negativo sulla prognosi per una donna che abbia avuto un tumore della mammella e poi va incontro a una gravidanza, né si ha un maggior rischio di ripresa di malattia rispetto a una donna con lo stesso tumore che non ha una gravidanza» ha ribadito l'autrice.

documenta anche che non ci sono complicanze importanti a carico del feto» ha rimarcato Del Mastro.

Infatti, i ricercatori non hanno osservato un aumento significativo del rischio di anomalie congenite (OR 1,63; IC al 95% 0,89-2,98; P = 0,112) nei bambini nati da queste pazienti o di altre complicanze della gravidanza o legate al parto (aborto spontaneo o indotto, gestosi, emorragia prima del parto o post-partum). «Quella di malformazioni congenite è forse la paura maggiore nella donne che hanno avuto un tumore al seno e che vorrebbero un figlio, ma si tratta di una paura infondata» ha rassicurato la specialista.

L'aver fatto la chemioterapia e una gravidanza intervenuta abbastanza precocemente dopo la diagnosi non sono fattori risultati associati a un ulteriore aumento del rischio di complicanze.

Al contrario, rispetto alle pazienti con tumore al seno che non hanno avuto una gravidanza, quelle che l'hanno avuta hanno mostrato esiti migliori di sopravvivenza, sia dal punto di vista dell'OS (HR 0,56; IC al 95% 0,46-0,67) sia da quello della DFS (HR 0,73, IC al 95% 0,56-0,94).

L'assenza di effetto negativo della gravidanza si è mantenuta anche quando i ricercatori hanno aggiustato i dati in modo da correggere il potenziale bias di selezione di donne più sane fra le pazienti che hanno avuto una gravidanza rispetto a quelle che non l'hanno avuta, ha spiegato Del Mastro, sia per quanto riguarda l'OS (HR 0,52; IC al 95% 0,42-0,65) sia per quanto riguarda la DFS (HR 0,75; IC al 95% 0,58-0,96).

Inoltre, nelle pazienti con un tumore con recettori ormonali positivi (HR+) non si è osservato un effetto prognostico negativo

Maternal Safety

Subgroup analysis	DFS HR (95%CI)	OS HR (95%CI)
Patient characteristics		
BRCA +	N.E.	0.85 (0.51-1.43)
Tumor characteristics		
N+	N.E.	0.58 (0.23-1.43)
N-	N.E.	0.48 (0.24-0.98)
HR+	1.10 (0.73-1.66)	N.E.
HR-	0.72 (0.55-0.95)	N.E.
Treatment received		
Chemotherapy	N.E.	0.71 (0.43-1.15)
No chemotherapy	N.E.	0.58 (0.39-0.84)

della gravidanza, anche se la metanalisi ha evidenziato outcome migliori nelle pazienti con malattia HR- (HR 1,10 vs 0,72).

Infine, la gravidanza è risultata sicura ai fini della prognosi indipendentemente dallo stato mutazionale di BRCA, dal coinvolgimento o meno dei linfonodi, da una precedente esposizione alla chemioterapia oppure no, dall'intervallo di tempo trascorso fra tumore e gravidanza e dall'esito della gravidanza (portata a termine oppure no).

Affrontare il tema della preservazione della fertilità

L'assenza di un effetto prognostico negativo della gravidanza dopo un tumore al seno, concludono gli autori, impone quindi di prendere in considerazione il desiderio di gravidanza della paziente quale componente essenziale del suo piano di cura e della sua volontà di tornare a una vita normale.

«Nel complesso», ha commentato **Fabio Puglisi**, Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica dell'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN) «lo studio dimostra che la diagnosi di carcinoma mammario in giovane età non deve implicare una rinuncia al desiderio di maternità, che va discusso sin dal momento della scoperta della malattia, anche per offrire subito alla donna il percorso di preservazione della fertilità». Invece, «il tema della fertilità non è sempre affrontato in maniera adeguata, serve più impegno su questi aspetti che sono parte integrante della valutazione specialistica».

«La progettualità del 'dopo il cancro' è motivo di vita e recupero di energie anche 'durante il cancro'» ha aggiunto **Salvatore Giuffrida**, Direttore Generale dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, dove, quasi vent'anni fa è stata istituita un'unità funzionale di oncofertilità, che ha rappresentato il primo modello di collaborazione fra un centro di oncologia e uno di procreazione medicalmente assistita (PMA) in Italia. «Oggi, a Genova, a tutte le donne con tumore al seno con meno di 40 anni viene offerta la possibilità di accedere alle tecniche di preservazione della fertilità. Siamo stati gli apripista in Italia».

Serve una rete di centri di oncofertilità

Tuttavia, questi centri non sono ancora sufficientemente diffusi in Italia, dove «nonostante l'attenzione a questa problematica sia sorta prima che in altri Paesi, non esiste per il momento una Rete dei centri di oncofertilità che possa assicurare a tutte le donne la possibilità di diventare madri dopo

la malattia, un desiderio che continua a essere sottovalutato» ha sottolineato Del Mastro.

«Le principali tecniche di preservazione della fertilità nella donna oggi disponibili– la crioconservazione degli ovociti o del tessuto ovarico e l'utilizzo di farmaci (gli analoghi dell'LH-RH) per proteggere e mettere a riposo le ovaie durante la chemioterapia – possono essere applicate alla paziente con una diagnosi di tumore della mammella e hanno un tasso di successo relativamente elevato, con possibilità di concepire un bambino dopo la guarigione tra il 30 e il 50% a seconda dell'età della donna, dei trattamenti chemioterapici ricevuti e del numero di ovociti crioconservati. La donna giovane con tumore della mammella deve essere, quindi, essere informata dell'esistenza di queste opzioni dopo la diagnosi e prima di intraprendere i trattamenti oncologici» ha spiegato l'oncologa.

«Nella nostra esperienza, confermata anche dalla letteratura internazionale, quasi tutte le donne accettano il trattamento farmacologico con analoghi dell'LH-RH, invece solo il 25% si sottopone al congelamento di ovociti o di tessuto ovarico, perché spesso la preoccupazione immediata per la malattia prevale su progetti di vita di lungo periodo. Ci auguriamo quindi che gli importanti dati presentati al congresso di San Antonio possano essere uno stimolo ulteriore per istituire la Rete dei centri di oncofertilità e convincere sempre più donne a sottoporsi a queste tecniche» ha concluso Del Mastro.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

E. Blondeaux, et al. Chances of pregnancy after breast cancer, reproductive and disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. SABCSS 2020; abstract GS3-09: Leggi

Tumore al seno HR+/HER2-, nuovi criteri per decidere sulla chemioterapia

I dati del trial clinico **SWOG S1007 RxPONDER**, presentato al San Antonio Breast Cancer Symposium 2020, indicano nuovi criteri per individuare le donne con carcinoma mammario ormono-positivo (HR+) e HER2-negativo (HER2-) nelle quali ricorrere o meno alla chemioterapia.

Secondo i riscontri del trial, tra le donne con carcinoma mammario in stadio iniziale con positività linfonodale e un punteggio di recidiva (RS) ≤ 25 trattate con terapia endocrina adiuvante, con o senza chemioterapia, a un follow-up di 5,1 anni quelle in post-menopausa non hanno mostrato alcun beneficio aggiuntivo dal trattamento chemioterapico, mentre quelle in pre-menopausa sottoposte alla chemioterapia hanno mostrato un miglioramento nella sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) e un primo segnale di miglioramento della sopravvivenza globale (OS).

Lo studio RxPONDER

Lo studio RxPONDER si proponeva di determinare quali pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- e da uno a tre linfonodi ascellari positivi traggano beneficio dalla chemioterapia e quali potrebbero, invece, evitarla, ottenendo comunque risultati simili con la sola terapia endocrina.

Nello studio, 5083 pazienti con carcinoma mammario in stadio 2-3 e da uno a tre linfonodi ascellari positivi, con RS ≤ 25, sono state assegnate in modo casuale secondo un rapporto 1:1 alla sola terapia endocrina (ET) o alla combinazione di terapia endocrina più chemioterapia (CET).

Circa due terzi delle pazienti erano in post-menopausa. I dati sono stati stratificati in funzione dell'RS (0-13 versus 14-25), dello stato menopausale e dell'exeresi dei linfonodi ascellari rispetto alla biopsia del nodo sentinella.

L'RS, il cui range varia da 0 a 100, è stato determinato utilizzando un test (Oncotype Dx) che fornisce una valutazione individualizzata del rischio di cancro al seno invasivo in stadio iniziale in base all'analisi di 16 geni tumore-correlati.

Lo studio è stato progettato per valutare nell'analisi primaria se la differenza nella IDFS per le pazienti trattate con chemioterapia, rispetto a nessuna chemioterapia, fosse correlata all'RS anche in funzione dello status menopausale.

I risultati

Nell'analisi primaria, il test di interazione tra beneficio della chemioterapia e valore di RS non era statisticamente significativo (P = 0,30).

«I nostri dati mostrano che le donne in post-menopausa con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo con da uno a tre linfonodi positivi e un RS di 25 o inferiore possono evitare di ricevere la chemioterapia adiuvante», ha spiegato **Kevin Kalinsky**, del Glenn Family Breast Center del Winship Cancer Institute of Emory University di Atlanta. «Invece, le pazienti in pre-menopausa con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo con da uno a tre linfonodi positivi e un RS ≤ 25 dovrebbero ricevere la chemioterapia adiuvante: in questo gruppo, il tasso di IDFS è migliorato di oltre il 5% con la chemioterapia».

Nel dettaglio, nelle 3350 pazienti in post-menopausa (il 67%) con RS ≤ 25, non vi era alcuna differenza nell'IDFS a 5 anni tra quelle trattate con la chemioterapia e quelle no: 91,6% contro 91,9% (HR 0,97; IC al 95% 0,78-1,22; P = 0,82).

Invece, nelle 1665 pazienti in pre-menopausa (il 33%) con RS ≤ 25, l'IDFS a 5 anni è risultata del 94,2% per quelle che sono state sottoposte alla chemioterapia, contro l'89% per le donne non trattate con regimi chemioterapici (HR 0,54; IC al 95% 0,38-0,76; P = 0,0004).

I dati hanno anche mostrato un vantaggio statisticamente significativo di OS, con una riduzione del rischio di decesso del 53% (HR 0,47; IC al 95% 0,24-0,94; P = 0,032) nelle pazienti in pre-menopausa, sebbene questo risultato sia condizionato dal numero limitato di eventi al momento della valutazione. I risultati sono apparsi simili nelle donne in pre-menopausa con RS da 0 a 13 e in quelle con RS da 14 a 25.

In conclusione

«Sulla base dell'RS, esiste una significativa differenza nel beneficio della CT per le donne in pre-menopausa rispetto alle donne in post-menopausa, che richiede l'effettuazione di analisi separate», ha commentato Kalinsky.

«I dati attuali mostrano che la terapia adiuvante può essere ridotta alla sola ET nelle pazienti post-menopausali con RS < 25 e da uno a tre linfonodi positivi. Tuttavia, vi è un forte vantaggio di IDFS per la CET nelle pazienti in pre-menopausa, con una prima indicazione di un miglioramento dell'OS», ha concluso l'autore.

Bibliografia

K. Kalinsky, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2- negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPONDER). SABCS 2020; abstract GS3-00. Leggi

Carcinoma mammario HER2+ metastatico, trastuzumab deruxtecan continua a mostrare risposte durature

Il trattamento con il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) anti-HER2 trastuzumab deruxtecan continua a mostrare benefici altamente significativi, tra cui alti tassi di risposta, risposte durature e alti tassi di sopravvivenza globale (OS), con un profilo di sicurezza tollerabile, in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo. Lo evidenziano i risultati aggiornati dello studio di fase 2 DESTINY-Breast01 presentati durante il San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020.

Con quasi 10 mesi di follow-up in più rispetto all'analisi precedente, pubblicata online nel dicembre 2019 sul *New England Journal of Medicine* (Nejm), la mediana della durata della risposta (DoR) ha superato i 20,8 mesi e si è stimato che i tre quarti delle pazienti siano ancora vive a 18 mesi dall'inizio della terapia.

«I dati a lungo termine dello studio DESTINY-Breast01 confermano ulteriormente il ruolo che questa opzione terapeutica può svolgere nel cambiare gli esiti del trattamento per le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo precedentemente trattate» ha spiegato la prima autrice dello studio, **Shanu Modi**, oncologa senologa del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York. «È cruciale essere in grado di offrire ai pazienti una terapia come questa, che fornisce un beneficio clinico duraturo, poiché finora ci sono pochissime terapie dimostratesi in grado di farlo in tale popolazione».

prof. Fabio Puglisi

Clicca qui per ascoltare l'audiointervista

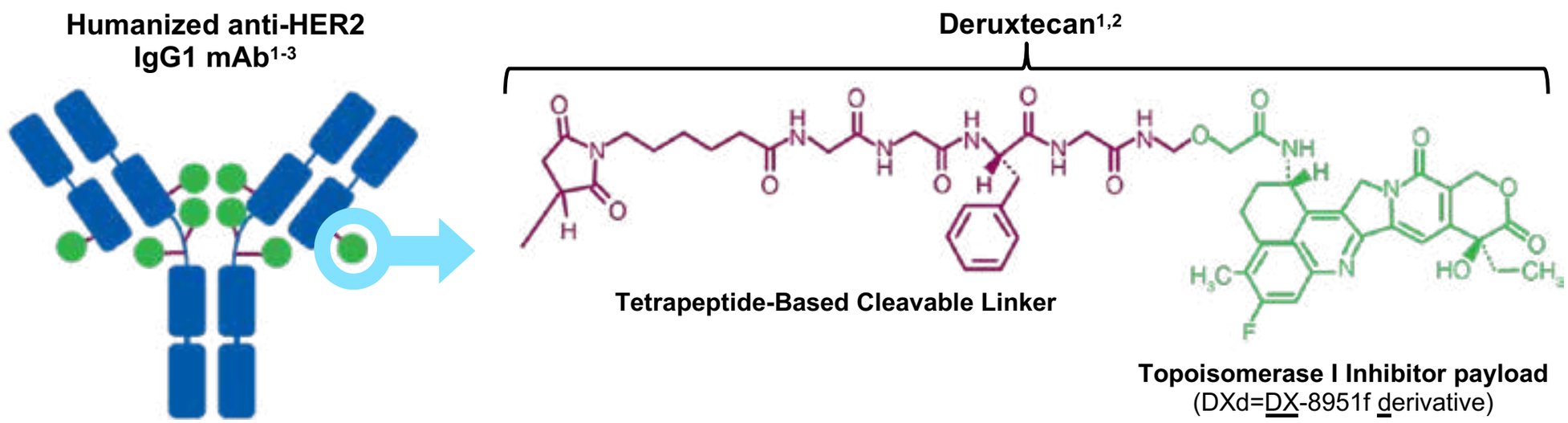
«L'aggiornamento dello studio ci ha fornito risultati molto convincenti ed è la prima volta che in terza linea osserviamo una durata mediana della risposta superiore ai 20 mesi e un tasso di sopravvivenza a 18 mesi del 74%. Accogliamo, quindi, con molto entusiasmo il recente parere positivo all'approvazione del farmaco da parte del Comitato per i medicinali per uso umano dell'agenzia europea» ha commentato ai nostri microfoni **Fabio Puglisi**, Professore di Oncologia Medica all'Università degli Studi di Udine e Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica all'Istituto Nazionale Tumori, CRO di Aviano.

Trastuzumab deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan è un ADC costituito da un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore HER2, coniugato con una potente citotossina (un nuovo inibitore della topoisomerasi I) tramite un linker scindibile a base tetrapeptidica.

«Trastuzumab deruxtecan ha un rapporto farmaco-anticorpo più elevato rispetto a TDM-1; inoltre, il linker è stabile nel plasma e viene scisso da specifiche catepsine che sono sovraregolate sulle cellule tumorali, dove viene quindi rilasciata la citotossina», ha spiegato Puglisi. «Tale citossina, a differenza di quella del TDM-1, passa agevolmente la membrana cellulare ed estende il suo effetto alle cellule tumorali vicine che non esprimono il target, cioè HER2, con un *bystander killng effect* e grazie a tale proprietà oggi trastuzumab deruxtecan è studiato anche per il trattamento di tumori con bassa espressione di HER2, le forme cosiddette HER2-low. Sappiamo, poi, che la citossina ha una breve emivita e questo limita l'esposizione sistemica al chemioterapico».

Nel dicembre 2019, proprio sulla base dei risultati dello studio DESTINY-Breast01, la Food and drug administration ha concesso un'approvazione accelerata a trastuzumab deruxtecan per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2-positivo non operabile o metastatico già sottoposte a due o più precedenti regimi a base di agenti anti-HER2 nel setting metastatico.



[a]The clinical relevance of these features is under investigation.

1. Nakada T, et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019;67(3):173-185. 2. Ogitani Y, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5097-5108.
3. Trail PA, et al. Pharmacol Ther. 2018;181:126-142. 4. Ogitani Y, et al. Cancer Sci. 2016;107(7):1039-1046.

Un anno dopo, pressoché in contemporanea con la presentazione dei dati al congresso SABCS 2020, trastuzumab deruxtecan ha ottenuto anche il parere positivo per l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata da parte del Comitato per i medicinali per uso umano (Chmp) dell'Agenzia europea del farmaco (Ema) per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2-positivo metastatico già trattati con due o più terapie anti-HER2 e il 20 gennaio l'ADC ha avuto anche il via libera definitivo dell'Ema.

Lo studio DESTINY-Breast01

Lo studio DESTINY-Breast01 (NCT03248492) è un trial multicentrico internazionale di fase 2, in aperto, in due parti, nel quale si sono valutate sicurezza ed efficacia di trastuzumab deruxtecan in pazienti di almeno 18 anni con carcinoma mammario non resecabile e/o metastatico HER2-positivo progredito durante o dopo un precedente trattamento con trastuzumab emtansina (T-DM1). Le pazienti con una storia di malattia polmonare interstiziale significativa non potevano partecipare al trial, mentre quelle con metastasi cerebrali stabili e trattate sì.

Complessivamente, gli autori hanno arruolato 253 pazienti altamente pretrattate e ne hanno trattate 184 con trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg ogni 3 settimane.

L'endpoint primario dello studio è il tasso di risposta obiettiva (ORR), valutato in modo centralizzato da revisori indipendenti, mentre fra gli endpoint secondari figurano la DoR, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), l'OS e la sicurezza.

Pazienti fortemente pretrattate

Il campione era interamente di sesso femminile, la maggioranza delle pazienti era bianca (55%) e il 38% era di origine asiatica. L'età mediana era di 55 anni (range: 28-96 anni). Inoltre, il 53% aveva una malattia positiva per i recettori ormonali (HR+) e il 45% era HR-negativo.

Le pazienti erano altamente pretrattate: al basale, infatti, erano già state sottoposte a una mediana di sei regimi di trattamento (range: 2-27), comprendenti trastuzumab (100%), T-DM1 (100%), pertuzumab (65,8%), altri anticorpi o ADC anti-HER2 (6,0%), altri TKI diretti contro HER2 (50,5%), terapia ormonale (48,9%) e altre precedenti terapie sistemiche (99,5%). «Da notare che il 65% aveva già ricevuto un doppio blocco di HER2 con trastuzumab e pertuzumab» ha rimarcato Puglisi.

A un follow-up mediano di 20,5 mesi (range: 0,7-31,4), il 20,1% delle partecipanti era ancora in terapia, il 43,4% era in trattamento da più di un anno e il 6,0% in trattamento da più di 2 anni.

Tasso elevato di risposte, risposte durature e dati di sopravvivenza incoraggianti

Con il proseguire dell'osservazione, la durata delle risposte è aumentata e in generale il beneficio del farmaco non solo si è mantenuto, ma appare addirittura superiore rispetto ai dati pubblicati sul Nejm. «I benefici di trastuzumab deruxtecan sono confermati da un follow-up più lungo e sono assolutamente convincenti» ha detto Puglisi.

Con un follow-up mediano di 20,5 mesi (9,4 mesi in più rispetto all'analisi precedente), l'ORR è risultato del 61,4% (IC al 95% 54,0%-68,5%), con un 6,5% di risposte complete, e la mediana della DoR è risultata di 20,8 mesi. «Molto interessante anche il dato relativo al tempo di risposta, che è risultato di 1,6 mesi, indice del fatto che trastuzumab deruxtecan agisce molto rapidamente» ha aggiunto il Professore.

La PFS mediana è risultata di 19,4 mesi (IC al 95% 14,1 mesi-non valutabile [NE]). I dati di OS sono, invece, ancora immaturi. Tuttavia, l'OS mediana preliminare, è risultata di 24,6 mesi (IC al 95% 23,1-NE) e, con una maturità dei dati del 35%, la percentuale stimata di pazienti vive a 12 e a 18 mesi dall'inizio del trattamento è risultata rispettivamente dell'85% (IC al 95%

79%-90%) e 74% (IC al 95% 67%-80%). «I dati di sopravvivenza sono assolutamente ragguardevoli, soprattutto se consideriamo che si trattava di una popolazione trattata in terza linea» ha osservato Pugliisi, o in linee ancora più avanzate.

Nell'analisi pubblicata sul Nejm, effettuata con un follow-up di 11,1 mesi, l'ORR era risultato del 60,9%, con un tasso di risposta completa del 6%, una DoR mediana di 14,8 mesi e una PFS mediana di 16,4 mesi.

Occorre ora proseguire il follow-up, ha detto la Modi, per avere dati più maturi sull'OS, e sono in corso ulteriori trial per confermare i risultati dello studio DESTINY-Breast01.

Dati di sicurezza senza sorprese

«Per quanto riguarda la sicurezza, nel complesso trastuzuamb deruxtecan è risultato ben tollerato e l'aggiornamento dello studio non ha evidenziato variazioni particolari rispetto ai dati già emersi in precedenza, ma si è visto che il rischio di sviluppare pneumopatia interstiziale (un evento avverso di particolare interesse segnalato in un sottogruppo di pazienti nell'analisi pubblicata sul Nejm, *ndr*) si abbassa dopo i primi 12 mesi di trattamento» ha riferito Puglisi.

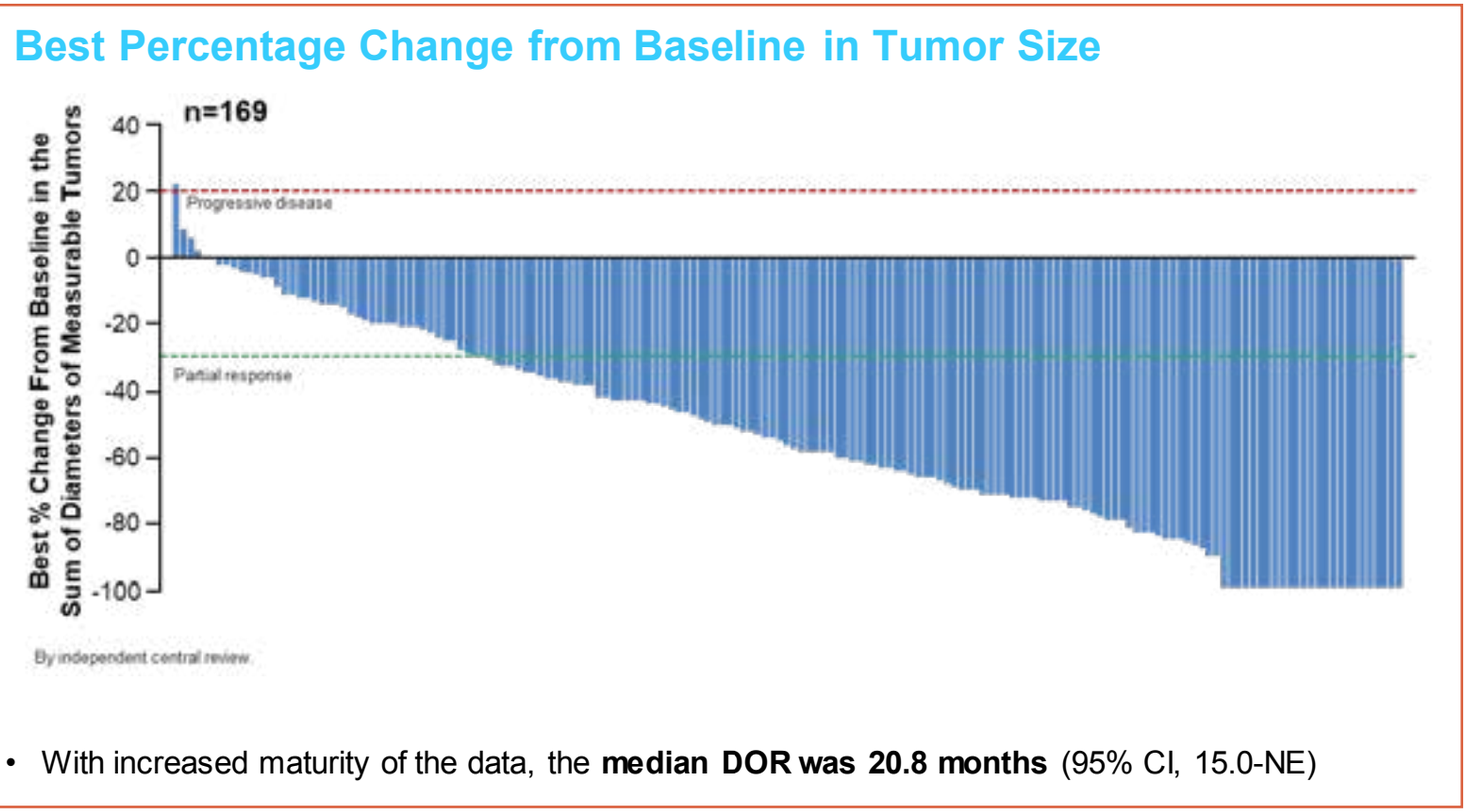
Il profilo di sicurezza complessivo di trastuzumab deruxtecan è risultato coerente con quanto osservato in precedenza e anche prolungando il trattamento le interruzioni della terapia a causa di eventi avversi sono state relativamente poche: 18,5% (15,2% nell'analisi precedente), il 17,9% per eventi avversi correlati al trattamento.

Complessivamente, il 52,7% delle pazienti ha manifestato un evento avverso di grado ≥3 correlato al trattamento. Inoltre, si sono manifestati durante il trattamento eventi avversi fatali nel 5,5% delle pazienti, tre dei quali correlati al trattamento.

«Gli eventi avversi di grado ≥ 3 più comuni sono rappresentati dalla neutropenia, l'anemia e la nausea. Particolare attenzione merita il rilievo di polmoniti interstiziali» ha spiegato l'esperto.

Malattia polmonare interstiziale sorvegliata speciale

La maggior parte dei casi di polmonite o pneumopatia interstiziale (ILD) si è verificata durante i primi 12 mesi di trattamento, e i risultati suggeriscono che il rischio di sviluppare questo evento avverso non è correlato al trattamento cumulativo con trastuzumab deruxtecan.



Nella nuova analisi sono stati segnalati tre nuovi casi di ILD correlata al trattamento, stabiliti da un comitato di aggiudicazione indipendente (uno di grado 1, uno di grado 2 e un decesso (grado 5). Due casi erano in fase di aggiudicazione al momento del cut-off dei dati (8 giugno 2020).

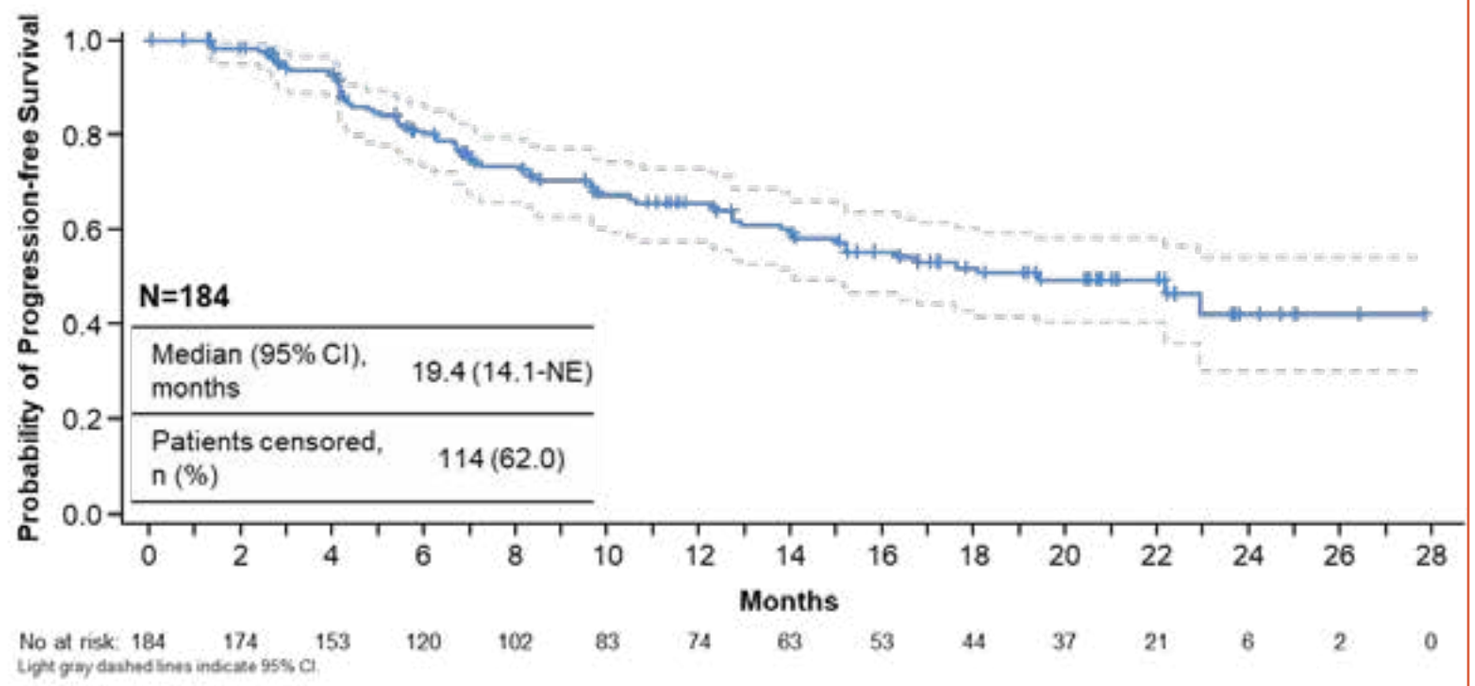
La Modi ha ribadito che è necessario prestare continua attenzione ai sintomi polmonari al fine di poter intervenire precocemente, qualora dovessero insorgere.

Inoltre, prolungando il follow-up, si è registrato un altro caso di diminuzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) di grado 2, ma, rispetto all'analisi precedente, non sono stati riportati nuovi casi di insufficienza cardiaca, che è un evento avverso comunque reversibile. Complessivamente, sono stati registrati quattro eventi di diminuzione della LVEF, di cui tre di grado 2 e uno di grado 3, e due casi in tutto di insufficienza cardiaca, uno di grado 1 e uno di grado 2.

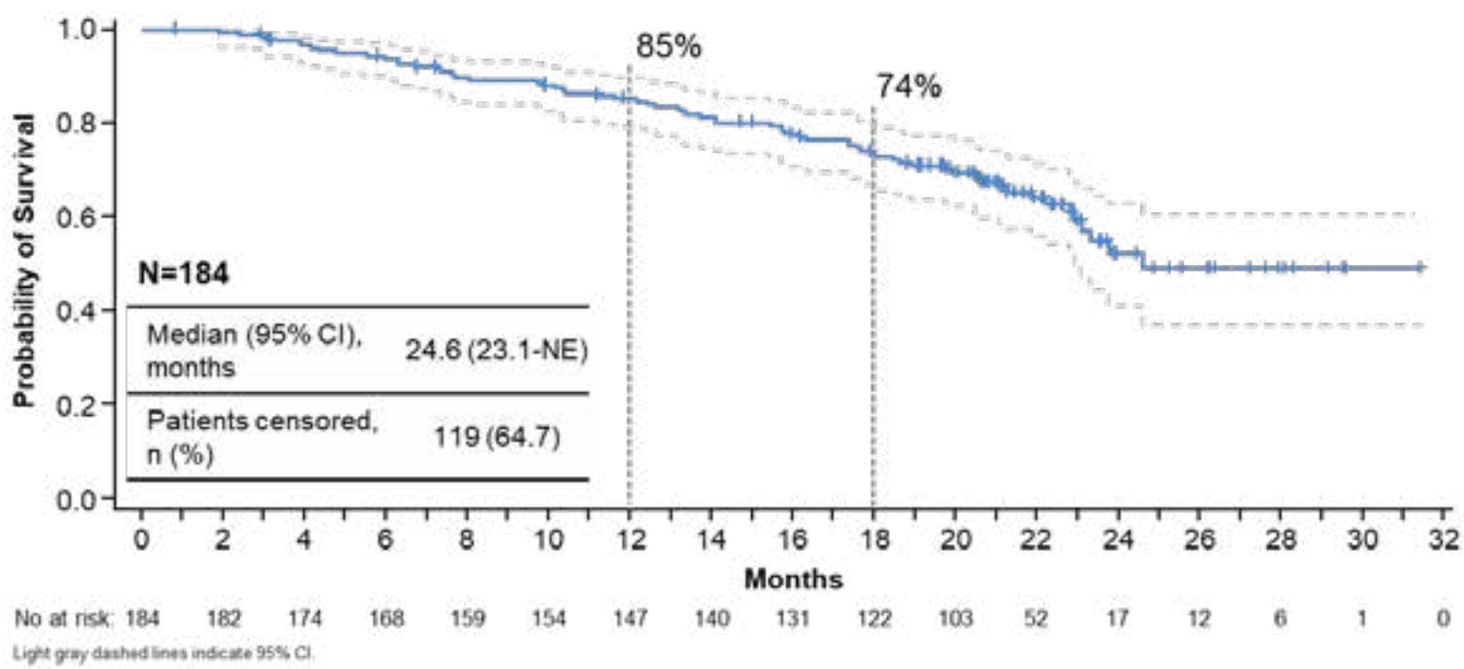
Prospettive future

Trastuzumab deruxtecan è in fase di sviluppo come trattamento, oltre che del tumore della mammella, anche di altri tipi di tumori che esprimono il recettore HER2, tra cui quelli gastrico, polmonare e del colon-retto, in un totale di nove studi registrativi nei quali il farmaco viene sperimentato in monoterapia.

Kaplan-Meier Analysis of Progression-Free Survival



Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival



Summary of Efficacy

Intent-to-treat analysis	August 2019 data cutoff T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	June 2020 data cutoff T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)
Duration of follow-up, median (range)	11.1 months (0.7-19.9 months)	20.5 months (0.7-31.4 months)
Patients remaining on treatment	42.9% (n=79)	20.1% (n=37)
Confirmed ORR by ICR	60.9% (n=112) (95% CI, 53.4%-68.0%)	**61.4% (n=113)** (95% CI, 54.0%-68.5%)
CR	6.0% (n=11)	6.5% (n=12)
PR	54.9% (n=101)	54.9% (n=101)
SD	36.4% (n=67)	35.9% (n=66)
PD	1.6% (n=3)	1.6% (n=3)
Not evaluable	1.1% (n=2)	1.1% (n=2)
Duration of response, median	14.8 months (95% CI, 13.8-16.9 months)	**20.8 months**[a] (95% CI, 15.0 months-NE)
Time to response, median	1.6 months (95% CI, 1.4-2.6 months)	
PFS, median	16.4 months (95% CI, 12.7 months-NE)	19.4 months (95% CI, 14.1 months-NE)

CR, complete response; ICR, independent central review; NE, not estimable; ORR, objective response rate (CR + PR); PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.
[a]One patient had a PR prior to the 09 Jun 2020 cutoff date which was confirmed after the cut-off date. The patient had a confirmed best overall response of PR on the first PR date in the central data but was not included in the analysis of duration of response.

Fra gli studi sul tumore della mammella, lo studio DESTINY-Breast02 (NCT03523585), che ha già chiuso l'arruolamento anche gli studi DESTINY-Breast03, è un trial di fase 3 randomizzato e controllato, in aperto, nel quale si sta valutando trastuzumab deruxtecan rispetto al trattamento scelto dallo sperimentatore in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non operabile o metastatico, già trattate in precedenza con T-DM1. Hanno già terminato l'arruolamento anche gli studi di fase 3 DESTINY-Breast03 (NCT03529110), nel quale si confronta trastuzumab deruxtecan con T-DM1 in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non operabile e/o metastatico, già trattati in precedenza con trastuzumab e un taxano, e DESTINY-Breast04 (NCT03734029), nel quale si confronta trastuzumab deruxtecan con una monochemioterapia a scelta dello sperimentatore in pazienti con carcinoma mammario HER2-low non operabile e/o metastatico, già trattato. I risultati di questi tre studi dovrebbero essere disponibili fra il 2021 e il 2022.

Lo studio DESTINY-Breast05 (NCT04622319), avviato nel novembre scorso, è, invece, un trial randomizzato di fase 3 nel quale trastuzumab deruxtecan è confrontato con T-DM1 in pazienti con carcinoma mammario invasivo iniziale, ad alto rischio, che presentano malattia residua nella mammella o nei linfonodi ascellari dopo la chemioterapia neoadiuvante.

Si concentra sulla popolazione di pazienti HER2-low lo studio DESTINY-Breast06 (NCT04494425), nel quale si valutano efficacia, sicurezza e tollerabilità di trastuzumab deruxtecan rispetto alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-low la cui malattia sia progredita durante la terapia endocrina nel setting metastatico.

Sono in corso, inoltre, ulteriori trial su questo ADC in associazione con altri trattamenti antitumorali, come l'immunoterapia. Fra questi, vi sono lo studio DESTINY-Breast07 (NCT04538742), condotto su pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico HER2-positivo, e lo studio DESTINY-Breast08 (NCT04556773), che si focalizza, invece, su pazienti con tumore metastatico HER2-low.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S. Modi, et al. Updated results from DESTINY-Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer. SABCS 2020; poster PD3-06. Leggi

Tumore al seno triplo negativo metastatico, beneficio di sacituzumab govitecan indipendente da espressione di Trop-2 e metastasi cerebrali

Il trattamento con il coniugato farmaco anticorpo (ADC) sacituzumab govitecan migliora i tassi di risposta e prolunga la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo metastatico (mTNBC) con metastasi cerebrali stabili, pur senza migliorare la sopravvivenza globale (OS). Inoltre, il farmaco è di beneficio indipendentemente dall'espressione del suo bersaglio, la glicoproteina Trop-2, anche se l'efficacia maggiore si ha nei pazienti con espressione media o elevata del target. Lo evidenziano i risultati di due analisi separate dello studio di fase 3 **ASCENT**, presentate durante il San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS).

Nell'analisi sui biomarker, l'anticorpo ha aumentato la PFS mediana rispetto alla chemioterapia in tutti i sottogruppi con diversi livelli di espressione di Trop-2 analizzati e in quelli con espressione elevata o media del target l'aumento è stato di oltre due volte e mezzo. Inoltre, in questi ultimi due sottogruppi si è osservato anche un raddoppio dell'OS mediana, che è risultata di circa 14-15 mesi.

«La valutazione dei biomarker nello studio di fase 3 ASCENT ha confermato che il beneficio clinico di sacituzumab govitecan rispetto alla chemioterapia nei pazienti con tumore al seno triplo negativo metastatico, già sottoposti in precedenza ad altri trattamenti, si osserva a prescindere dal livello di espressione di Trop-2. L'ADC si è dimostrato superiore alla chemioterapia anche indipendentemente dallo stato delle mutazioni germinali di BRCA1/2» ha affermato **Sara Hurvitz**, direttrice del Breast Cancer Clinical Research Program della University of California Los Angeles (UCLA), presentando i dati dell'analisi.

Nel sottogruppo di pazienti con metastasi cerebrali stabili, quelli trattati con l'ADC hanno mostrato una riduzione del 35% del rischio di progressione della malattia o decesso e a 3 mesi dall'avvio del trattamento quelli ancora in vita e senza segni di progressione erano circa il 14% in più nel braccio trattato con sacituzumab govitecan.

«Sebbene la dimensione del campione fosse piccola, nella nostra analisi esplorativa condotta su pazienti con prognosi molto sfavorevole e con metastasi cerebrali arruolati nello studio ASCENT, il trattamento con sacituzumab govitecan ha fornito tassi di risposta e PFS numericamente migliori rispetto alla chemioterapia» ha sottolineato **Véronique Diéras**, del Centre Eugéne-Marquis di Rennes, in Francia.

Sacituzimab govitecan

Sacituzimab govitecan è un nuovo ADC altamente specifico per Trop-2, una glicoproteina transmembrana espressa in oltre il 90% dei casi di TNBC. Questo ADC è costituito da un anticorpo monoclonale umanizzato anti-Trop-2 coniugato attraverso un linker idrolizzabile al chemioterapico SN-38, che rappresenta il metabolita attivo dell'irinotecan, con un rapporto elevato farmaco anticorpo (7,6:1).

Per il rilasciare SN-38 dall'anticorpo non sono necessarie la scissione enzimatica e l'internalizzazione da parte delle cellule tumorali. Infatti, l'idrolisi del linker libera SN-38 nel microambiente tumorale extracellulare, consentendo al farmaco di agire con un effetto *bystander*.

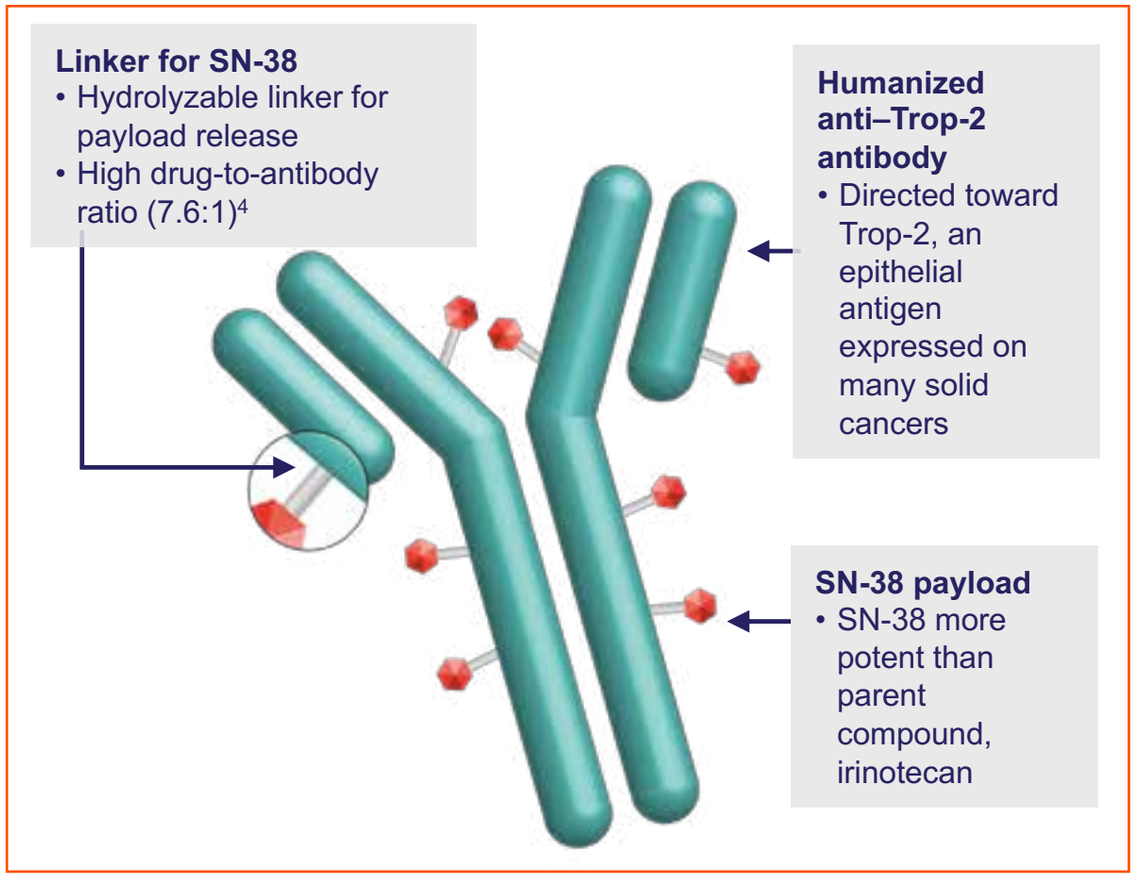


Figura 1. Struttura di sacituzumab govitecan.

Inoltre, SN-38 può attraversare la barriera emato-encefalica e per questo è utilizzato come farmaco partner in regimi destinati al trattamento della malattia nel sistema nervoso centrale.

Approvazione accelerata concessa dall'Fda

Nell'aprile 2020, sacituzumab govitecan ha ottenuto un'approvazione accelerata dalla Food and drug administration (Fda) per il trattamento di pazienti adulti con mTNBC già sottoposti ad almeno due terapie precedenti nel setting metastatico sulla base dei risultati dello studio di fase IMMU-132-01 (NCT01631552).

In questo studio, nei pazienti trattati con l'ADC si sono osservati un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 33,3% (IC al 95% 24,6%-43,1%) e una mediana della durata della risposta (DOR) di 7,7 mesi (IC al 95% 4,9-10,8), con un follow-up mediano of 9,7 mesi.

Lo studio ASCENT

Lo studio ASCENT (NCT02574455) è un trial confermativo di fase 3 di fase che ha arruolato 529 pazienti con mTNBC che avevano ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia avanzata. I partecipanti sono stati assegnati secondo un rapporto 1:1 al trattamento con sacituzumab govitecan 10 mg/kg per via endovenosa nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo di trattamento di 3 settimane o a una monochemioterapia a scelta fra capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia o al manifestarsi di una tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario del trial era la PFS valutata centralmente nei pazienti senza metastasi cerebrali, mentre erano endpoint secondari chiave la PFS nell'intera popolazione dello studio (compresi i pazienti con metastasi cerebrali), l'OS, l'ORR, la durata della risposta, il tempo alla risposta e la sicurezza. La valutazione dei biomarker, tra cui l'espressione di Trop-2 e dello stato mutazionale di BRCA1/2 erano endpoint secondari esplorativi.

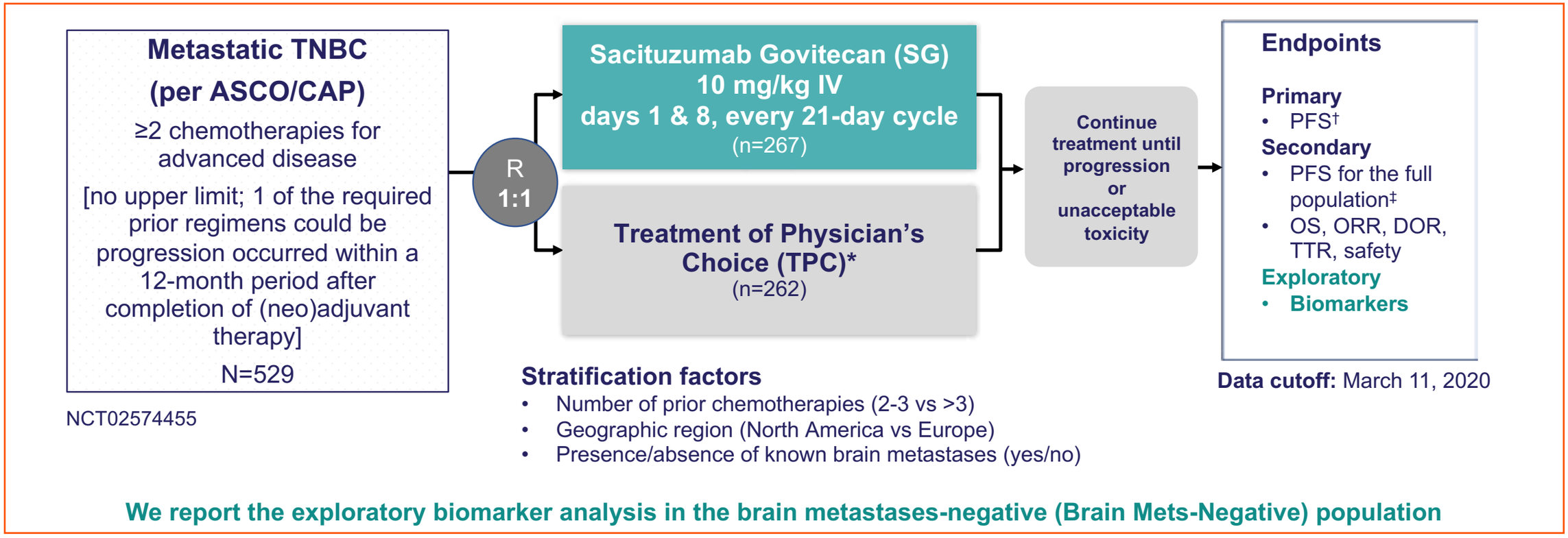


Figura 2. Disegno dello studio ASCENT.

All'ultimo congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) sono stati presentati risultati che hanno mostrato una PFS mediana di 5,6 mesi nel braccio trattato con sacituzumab govitecan e 1,7 mesi nel braccio trattato con la chemioterapia (HR 0,41; P < 0,0001) e un'OS mediana rispettivamente di 12,1 mesi contro 6,7 mesi (HR 0,48; P < 0,0001). L'ORR è risultato del 35% con l'ADC contro solo il 5% con la chemioterapia scelta dallo sperimentatore.

Analisi degli outcome in base all'espressione della proteina Trop-2

Durante la sua presentazione, la Hurvitz ha spiegato che Trop-2 è espressa in tutti i sottotipi di cancro al seno, compreso il TNBC, e la sua espressione è correlata a una prognosi infausta e una sopravvivenza ridotta. «È stato dimostrato che il TNBC presenta un'elevata espressione di Trop-2 sulla membrana cellulare e che fino all'88% dei tumori primari e metastatici mostra una colorazione di Trop-2 da moderata a forte. Sacituzumab govitecan ha dimostrato di possedere attività antitumorale in modelli traslazionali di TNBC con un'espressione di Trop-2 relativamente elevata» ha detto l'autrice.

Inoltre, ha aggiunto la professoressa, circa il 10% dei pazienti con TNBC presenta mutazioni di BRCA1/2 ed è noto che queste mutazioni sono coinvolte nel deficit della riparazione mediante ricombinazione omologa delle rotture del DNA a doppio filamento e possono rendere le cellule suscettibili ad altri agenti che bloccano tale meccanismo.

«Gli inibitori della topoisomerasi I, incluso SN-38, aumentano le rotture del DNA a filamento singolo indipendentemente dalla presenza di mutazioni di BRCA e sacituzumab govitecan si è dimostrato attivo in modelli traslazionali di TNBC BRCA-mutato e può conferire letalità sintetica ai TNBC» ha proseguito la Hurwitz.

Nell'analisi sui biomarker i ricercatori hanno esaminato il legame tra efficacia ed espressione di Trop-2 e stato delle mutazioni germinali di BRCA1/2.

Con sacituzumab beneficio di sopravvivenza a prescindere dall'espressione di Trop-2

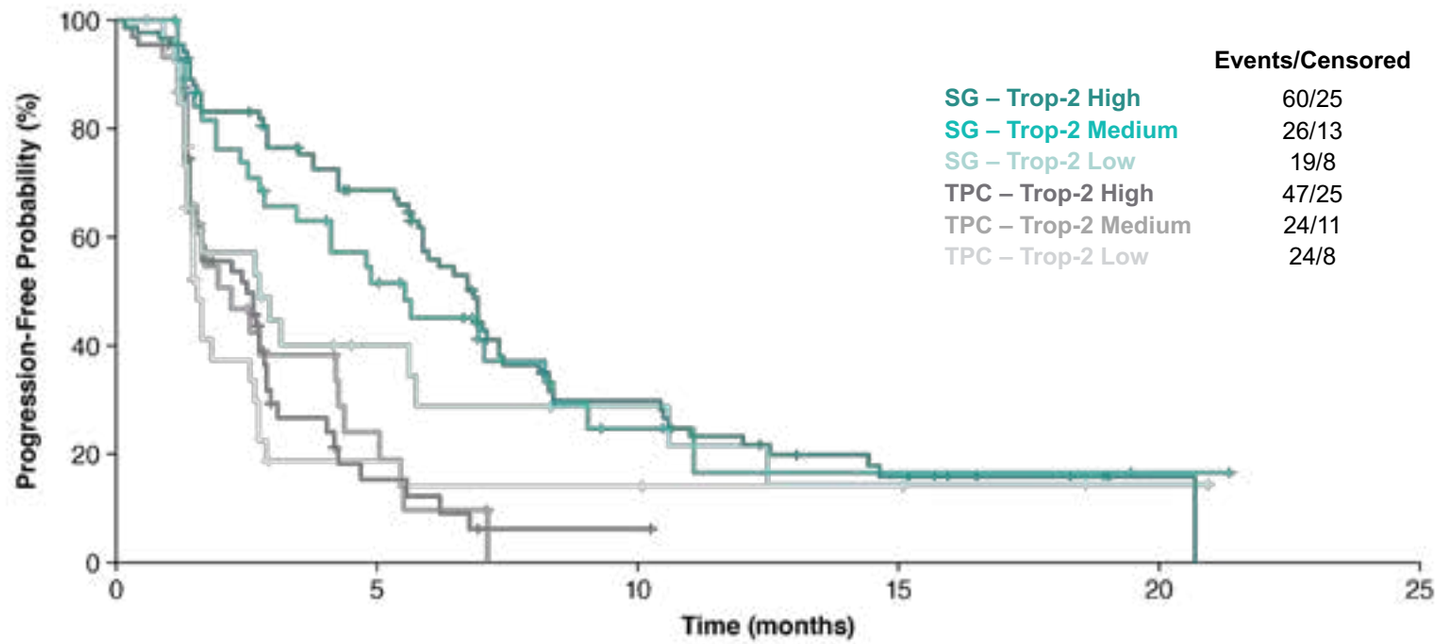
In questa valutazione sono stati inclusi 468 pazienti in totale, di cui 235 nel braccio trattato con l'ADC e 233 nel braccio assegnato alla chemioterapia. La Hurvitz ha riferito che più della metà dei pazienti valutabili aveva un'espressione elevata di Trop-2.

La PFS mediana è risultata più alta nei pazienti trattati con sacituzumab govitecan rispetto a quelli trattati con la chemioterapia in tutti i sottogruppi analizzati in funzione dell'espressione di Trop-2.

Nel sottogruppo con espressione elevata di Trop-2 (con uno score istochimico tra 200 e 300), la PFS mediana è risultata di 6,9 mesi nel braccio sperimentale contro 2,5 mesi nel braccio di controllo, nel sottogruppo con espressione intermedia di Trop-2 (con uno score istochimico tra 100 e 200) è risultata rispettivamente di 5,6 mesi contro 2,2 mesi, mentre nel sottogruppo con bassa espressione di Trop-2 (con uno score istochimico inferiore a 100) è risultata rispettivamente di 2,7 mesi contro 1,6 mesi.

Inoltre, sacituzumab govitecan si è dimostrato superiore alla chemioterapia in tutti i sottogruppi con diversa espressione di Trop-2 anche per quanto riguarda l'OS mediana, che è risultata rispettivamente di 14,2 mesi contro 6,9 mesi nel sottogruppo con alta espressione di Trop-2, 14,9 mesi contro 6,9 mesi nel sottogruppo con espressione intermedia di Trop-2 e 9,3 mesi contro 7,6 mesi nel sottogruppo con bassa espressione di Trop-2.

L'ADC ha dato risultati migliori rispetto alla chemioterapia in tutti i sottogruppi con diversa espressione di Trop-2 analizzati anche in termini di ORR, in particolare nel sottogruppo con espressione elevata di Trop-2, nel quale la differenza fra i due bracci è risultata



	Trop-2 High | H-score: 200-300		Trop-2 Medium | H-score: 100-200		Trop-2 Low | H-score: <100	
	SG (n=85)	TPC (n=72)	SG (n=39)	TPC (n=35)	SG (n=27)	TPC (n=32)
Median PFS—mo (95% CI)	6.9 (5.8-7.4)	2.5 (1.5-2.9)	5.6 (2.9-8.2)	2.2 (1.4-4.3)	2.7 (1.4-5.8)	1.6 (1.4-2.7)

Figura 3. PFS a seconda del grado di espressione di Trop-2.

significativa. Infatti, in questo sottogruppo l'ORR è risultato rispettivamente del 44% contro solo l'1%; nel sottogruppo con espressione intermedia di Trop-2 l'ORR è risultato rispettivamente del 38% contro 11%, mentre nel sottogruppo con bassa espressione di Trop-2, è risultato rispettivamente del 22% contro 6%.

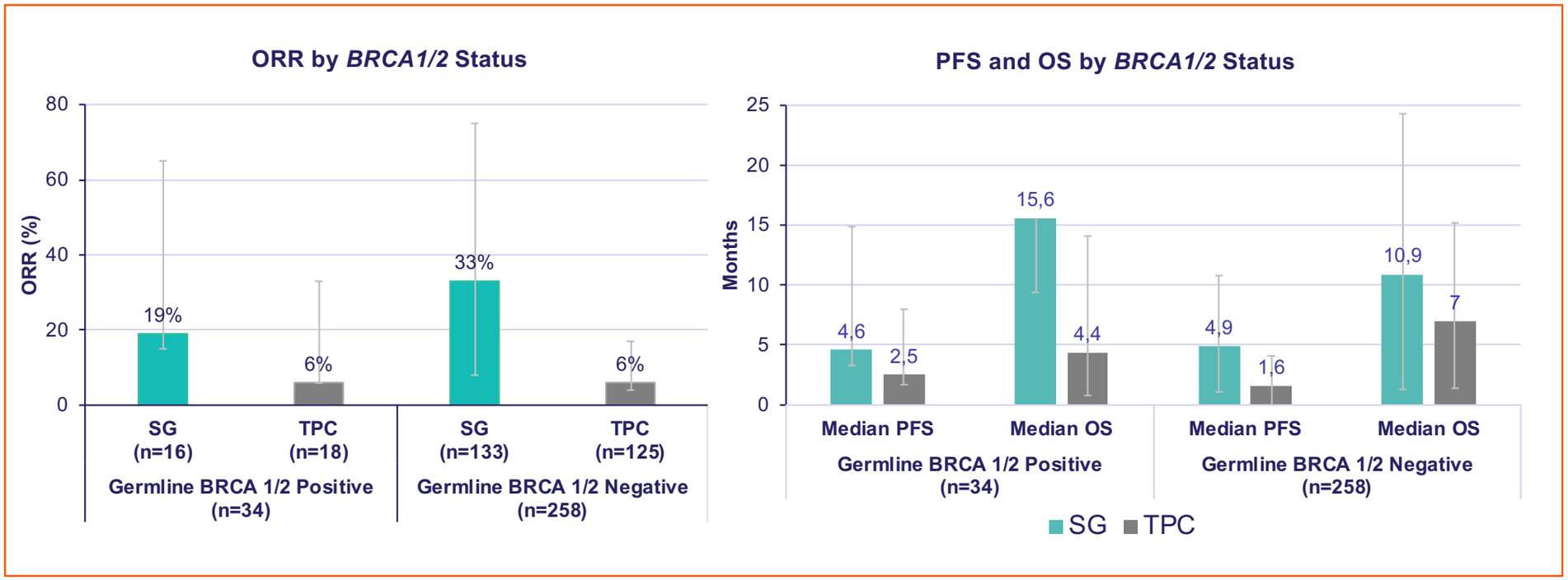


Figura 4. Efficacia in funzione dello stato delle mutazioni germinali di BRCA1/2.

Sacituzumab govitecan più efficace anche nei pazienti con mutazioni di BRCA1/2

La valutazione dello stato mutazionale di BRCA1/2 è stata effettuata nel 63% dei pazienti del braccio sperimentale e nel 61% di quelli del braccio di controllo e la Hurwitz ha detto che solo il 6-7% è risultato positivo.

Gli outcome di efficacia sono risultati numericamente superiori nel braccio trattato con sacituzumab govitecan rispetto al braccio sperimentale anche nel sottogruppo di pazienti con mutazioni di BRCA1/2, sebbene questo beneficio non abbia raggiunto la significatività statistica.

L'autrice ha, tuttavia, precisato che questi dati andrebbero interpretati con cautela a causa del basso numero di pazienti su cui è stata eseguita quest'analisi.

Analisi sui casi con metastasi cerebrali stabili

Un'altra analisi dei sottogruppi di ASCENT presentata al SABCS si è concentrata su 61 partecipanti che avevano mostrato metastasi cerebrali stabili per almeno 4 settimane alla risonanza magnetica, sebbene due nel gruppo sacituzumab govitecan e sei nel gruppo di confronto non siano stati trattati.

Dei 32 pazienti con metastasi cerebrali nel braccio trattato con l'ADC, il 6% era ancora in trattamento al momento del cutoff dei dati rispetto a nessuno nel braccio di controllo. La ragione principale per l'interruzione è stata la progressione della malattia.

I partecipanti, la cui età mediana era di 51-53 anni e che nella maggior parte dei casi erano negativi per le mutazioni di BRCA1/2, erano già stati sottoposti a una mediana di cinque terapie (range: 2-10) e il 43% era stato trattato in precedenza con inibitori dei checkpoint immunitari.

L'ORR nella popolazione con metastasi cerebrali è risultata del 3% con sacituzumab govitecan rispetto allo 0% con la chemioterapia e il tasso di controllo della malattia è risultato rispettivamente del 9% contro 3%, mentre i pazienti che hanno ottenuto una stabilizzazione della malattia sono stati rispettivamente il 47% e 31%.

La PFS mediana è risultata di 2,8 mesi (IC al 95% 1,5-3,9) con sacituzumab govitecan e 1,6 mesi (IC al 95% 1,3-2,9) con la chemioterapia (HR 0,65; IC al 95% 0,35-1,22). Inoltre, il tasso di PFS a 3 mesi è risultato rispettivamente del 41,4% contro 27,7% e quello di PFS a 9 mesi rispettivamente del 9% contro 0%.

Il trattamento con sacituzumab govitecan non ha, invece, migliorato l'OS mediana, che è risultata rispettivamente di 6,8 mesi (IC al 95% 4,7-14,1) nel braccio trattato con l'ADC e 7,5 mesi (IC al 95% 4,7-11,1) nel braccio trattato con la chemioterapia (IC al 95% 0,47-1,63) in questo sottogruppo di pazienti.

Profilo di sicurezza senza sorprese

In generale, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello della popolazione complessiva dello studio ASCENT e il farmaco è risultato generalmente ben tollerato in entrambe le analisi. «Questo dimostra che l'espressione di Trop-2 non influisce sulla tossicità del trattamento» ha osservato la Hurvitz.

Gli eventi avversi più comuni manifestati durante il trattamento sono stati affaticamento (63% con sacituzumab govitecan contro 52% con la chemioterapia), neutropenia/diminuzione della conta dei neutrofili (63% contro 52%, rispettivamente), diarrea (50% contro 13%) e nausea (43% contro 26%). Nessun decesso correlato al trattamento è stato segnalato in nessuno dei due bracci di trattamento.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S.A. Hurvitz, et al. Biomarker evaluation in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. SABCS 2020; abstract GS03-06. Leggi

V. Diéras, et al. Subgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. SABCS 2020; abstract PD13-07. Leggi

Carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico, tesetaxel aggiunto a capecitabina migliora la sopravvivenza libera da progressione

I pazienti con cancro mammario metastatico con recettore del fattore di crescita epidermico umano 2-negativo (HER2-) e recettore ormonale positivo (HR+) trattati con tesetaxel e una dose ridotta di capecitabina ottengono un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto a quelli trattati con la sola capecitabina alla dose approvata dalla Food and drug administration. Lo evidenziano i risultati dello studio di fase 3 **CONTESSA**, presentati di recente al San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS).

Tesetaxel

Tesetaxel, un taxano orale, è un nuovo farmaco con diverse proprietà uniche, tra cui la somministrazione orale e una significativa attività contro linee cellulari di cancro al seno resistenti alla chemioterapia.

«Tesetaxel è una nuova entità chimica che, a differenza degli altri taxani - paclitaxel e docetaxel - non viene estrusa dalla pompa P-gp" ha spiegato durante la sua relazione **Joyce O'Shaughnessy**, del Baylor-Sammons Cancer Center di Dallas. «Di conseguenza, ha la caratteristica unica di essere intrinsecamente biodisponibile oralmente. È anche significativamente più solubile degli altri taxani e ha un'emivita molto più lunga (8 giorni)».

O'Shaughnessy ha aggiunto che tesetaxel, rispetto ad altri trattamenti, richiede anche una somministrazione meno frequente. «Mentre il regime standard con paclitaxel richiede infusioni settimanali, la somministrazione di tesetaxel prevede l'assunzione di 2-5 capsule una volta ogni 3 settimane» ha detto.

Lo studio CONTESSA

Lo studio CONTESSA è un trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto, nel quale si è confrontata la combinazione di tesetaxel più capecitabina con capecitabina da sola in 685 pazienti con tumore al seno metastatico HR+/HER2-, già trattati con non più di un regime chemioterapico per la malattia avanzata e con un taxano nel setting neoadiuvante o adiuvante.

I pazienti assegnati alla combinazione (343; età mediana: 56 anni) sono stati trattati con tesetaxel 27 mg/m² il primo giorno di un ciclo di 21 giorni, quindi con 1650 mg/m² al giorno di capecitabina nei giorni da 1 a 14 dello stesso ciclo. Quelli assegnati alla sola capecitabina (342; età mediana: 57 anni) hanno ricevuto la dose approvata dalla Fda (2500 mg/m² al giorno nei giorni da 1 a 14 di un ciclo di 21 giorni).

Il perché del confronto tra una combinazione e una monoterapia

«La ragione per cui si è confrontata la combinazione rispetto alla monoterapia deriva dal fatto che CONTESSA è stato progettato come studio registrativo, molto simile agli studi iniziali nei quali si sono confrontati docetaxel con o senza capecitabina e paclitaxel con o senza gemcitabina» ha detto O'Shaughnessy illustrando il razionale dello studio.

«Inoltre, lo studio CONTESSA ha permesso di arruolare una popolazione con malattia più aggressiva e non vi era alcuna restrizione di almeno un anno di intervallo libero da malattia successivo alla terapia con taxani, quindi i pazienti potevano arrivare entro un anno dalla fine del trattamento con il taxano» ha aggiunto l'autrice.

L'endpoint principale del trial era la PFS, valutata da un comitato di revisione radiologica indipendente (IRC) e lo studio è stato progettato con una potenza del 90% per rilevare un miglioramento di 2,5 mesi nella PFS mediana (HR 0,71). Gli endpoint secondari erano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva (ORR) e il tasso di controllo della malattia.

Endpoint primario raggiunto

Il follow-up è stato condotto per una mediana di 13,9 mesi.

Lo studio CONTESSA ha raggiunto l'endpoint primario di miglioramento della PFS valutato dall'IRC. Infatti, la PFS mediana è risultata di 9,8 mesi nel braccio trattato con tesetaxel più una dose ridotta di capecitabina, contro 6,9 mesi nel braccio trattato con capecitabina da sola (HR 0,716; IC al 95% 0,573-0,895; P = 0,003). «L'incremento della PFS mediana è certamente simile a quello osservato nello studio su docetaxel con o senza capecitabina» ha affermato O'Shaughnessy.

Inoltre, l'ORR è risultato del 57% per il gruppo trattato con tesetaxel più capecitabina contro il 41% per il gruppo capecitabina da sola (P = 0,0002).

I dati sull'OS, invece, erano ancora immaturi al momento dell'analisi presentata a San Antonio.

Profilo degli eventi avversi gestibile

Coerentemente con gli studi clinici precedenti, la combinazione tesetaxel più capecitabina ha mostrato un profilo degli eventi avversi gestibile.

Alcuni eventi avversi di grado 3 o superiore manifestatisi durante il trattamento, e verificatisi in almeno il 5% dei casi, sono risultati più frequenti nei pazienti assegnati alla combinazione di tesetaxel più capecitabina, rispetto alla sola capecitabina; tra questi, la diarrea (13,4% contro 8,9%), la neutropenia (71,2% contro 8,3%), la fatigue (8,6% contro 4,5%), la neutropenia febbrile (12,8% contro 1,2%), la leucopenia (10,1% contro 0,9%), l'ipopotassiemia (8,6% contro 2,7%) e l'anemia (8% contro 2,1%). Al contrario, nei pazienti ai quali era stata assegnata la sola capecitabina è risultata più frequente l'eritrodisestesia palmo-plantare (6,8% contro 12,2%).

Eventi avversi insorti durante il trattamento che ne hanno comportato l'interruzione si sono verificati in almeno l'1% dei partecipanti. Alcuni di essi si sono manifestati più spesso nei pazienti assegnati alla terapia di combinazione, come la neuropatia (3,6% contro 0,3%) e la neutropenia o neutropenia febbrile (4,2% contro 1,5%), mentre altri sono risultati più comuni nei pazienti a cui era stata assegnata la sola capecitabina, tra cui l'eritrodisestesia palmo-plantare (0,6% contro 2,1%) e la diarrea (0,9% contro 1,5%).

I pazienti che hanno dovuto interrompere il trattamento a seguito di qualsiasi evento avverso insorto durante il trattamento stesso sono stati il 23,1% nel gruppo assegnato alla combinazione di tesetaxel e capecitabina rispetto all'11,9% nel gruppo trattato con la sola capecitabina.

Nel gruppo trattato con la combinazione si sono manifestanti anche altri eventi avversi risultati più frequenti rispetto al gruppo di controllo, tra cui l'alopecia di grado 2 (8% contro 0,3%) e la neuropatia di grado 3 o superiore (5,9% contro 0,9%).

In conclusione

«Tesetaxel più una dose ridotta di capecitabina rappresenta una potenziale nuova opzione di trattamento per i pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-, avendo migliorato significativamente la PFS rispetto alla sola capecitabina» ha concluso O'Shaughnessy.

Arturo Zenorini

Bibliografia

J. O'Shaughnessy et al. Results from CONTESSA: A phase 3 study of tesetaxel plus a reduced dose of capecitabine versus capecitabine alone in patients with HER2, hormone receptor + (HR+) metastatic breast cancer (MBC) who have previously received a taxane. SABCS 2020; poster GS4-01. Leggi

Tumore al seno avanzato HR+/HER2-, PIK3CA-mutato: alpelisib più letrozolo efficace nei casi già trattati con inibitore delle cicline e fulvestrant

La combinazione dell'inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK 4/6) alpelisib e della terapia endocrina con l'inibitore dell'aromatasi letrozolo si è dimostrata efficace e non ha mostrato effetti avversi nuovi in pazienti con carcinoma mammario avanzato, con recettori ormonali positivi (HR+), HER2 negativo (HER2-) e con mutazioni di PIK3CA, già trattati in precedenza con la combinazione di un inibitore di CDK 4/6 e fulvestrant, secondo i risultati della coorte B dello studio di fase 2 **BYLieve**, presentati durante il San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020.

A un follow-up mediano di 15 mesi, nei 126 pazienti di questa coorte il trattamento con alpelisib e letrozolo si è associato a una sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di 5,7 mesi (IC al 95% 4,5-7,2).

Inoltre, a 6 mesi dall'avvio del trattamento, secondo quanto valutato dagli sperimentatori locali il 46,1% dei pazienti era ancora in vita e non mostrava segni di progressione della malattia (IC al 95% 36,8%-55,6%), dato che dimostra il raggiungimento dell'endpoint primario dello studio.

«I dati relativi a questi pazienti, molti dei quali erano andati in progressione dopo un trattamento precedente con un inibitore dell'aromatasi, inibitori di CDK 4/6 e fulvestrant, suggeriscono che la combinazione di alpelisib e letrozolo mantenga la sua efficacia, con effetti avversi gestibili» ha detto l'autrice principale dello studio, **Hope S. Rugo**, dell'Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center dell'Università della California di San Francisco. Pertanto, ha aggiunto la professoressa, «potrebbe essere un'opzione di trattamento efficace per i pazienti con carcinoma mammario avanzato HR-positivo, con PIK3CA mutato, il cui tumore progredisce dopo un precedente trattamento con un inibitore di CDK 4/6 e fulvestrant».

Alpelisib

La combinazione di un inibitore di CDK 4/6 e la terapia endocrina costituisce l'attuale terapia standard di prima linea per i pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-. Tuttavia, quando si sviluppa una resistenza alla terapia endocrina i pazienti vanno incontro a una progressione della malattia. In una quota di pazienti che arriva al 40%, la resistenza alla terapia endocrina è il risultato di una mutazione acquisita di PIK3CA, un gene che codifica per una porzione dell'enzima PI3K (la subunità 110 alfa) e che ha un ruolo chiave nella trasformazione neoplastica.

Alpelisib è un inibitore di PI3K di nuova generazione, specifico per l'isoforma alfa della subunità catalitica dell'enzima e altamente attivo sulla forma mutata.

Nel luglio 2020 la Commissione europea ha approvato alpelisib in combinazione con fulvestrant per il trattamento di donne in post-menopausa e uomini con tumore alla mammella HR+/HER2- in fase avanzata o metastatica e con PIK3CA mutato, in seguito alla progressione della malattia dopo una monoterapia endocrina, sulla base dei risultati dello studio di fase 3 SOLAR-1. La Food and drug administration aveva già approvato alpelisib con le stesse indicazioni nel maggio 2019.

Tuttavia, ha spiegato la Rugo, finora c'erano pochi dati sull'efficacia del farmaco nei pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-, con il gene PIK3CA mutato, già trattati con inibitori di CDK 4/6.

Lo studio BYLieve

Nello studio BYLieve (NCT03056755), un trial multicentrico internazionale, in aperto, non comparativo, ancora in corso e che prevede tre coorti di pazienti, gli autori stanno valutando la combinazione di alpelisib e una monoterapia endocrina (letrozolo o fulvestrant) in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-, con il gene PIK3CA mutato, progredito durante o dopo una precedente terapia con un inibitore di CDK4/6 più una terapia endocrina, una chemioterapia sistemica o la sola terapia endocrina.

Ognuna delle tre coorti (A, B e C) dovrebbe arruolare almeno 112 pazienti, trattati con alpelisib 300 mg/die più fulvestrant 500 mg, alpelisib più letrozolo 2,5 mg o alpelisib più fulvestrant 500 mg di, rispettivamente.

Nelle coorti A e B, i pazienti dovevano essere progrediti dopo l'esposizione a un inibitore di CDK 4/6 come ultimo trattamento; nella coorte C, invece, dovevano essere progrediti durante o dopo il trattamento con un inibitore dell'aromatasi e aver fatto la chemioterapia o la terapia endocrina come ultimo trattamento prima dell'arruolamento.

L'endpoint primario dello studio era la percentuale di pazienti con una mutazione di PIK3CA nel tumore confermata centralmente che erano vivi e senza segni di progressione della malattia a 6 mesi, in base alla valutazione degli sperimentatori locali secondo i criteri RECIST v1.1 in ciascuna coorte. L'endpoint primario era considerato raggiunto e clinicamente significativo se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% era superiore al 30%.

I risultati nella coorte A

Nel giugno 2020 al congresso dell'ASCO sono stati presentati risultati della coorte A, che hanno mostrato come con la combinazione di alpelisib e fulvestrant si sia raggiunto l'endpoint primario dello studio, con una PFS mediana che in 72 pazienti trattati con un inibitore di CDK4/6 e un inibitore dell'aromatasi come ultima terapia è risultata di 7,3 mesi (IC al 95% 5,6 -8,3).

Inoltre, a un follow-up mediano di 11,7 mesi, il 50,4% dei pazienti era vivo e senza segni di progressione della malattia a 6 mesi (IC al 95% 41,2%-59,6%).

Nella coorte B, la maggior parte dei pazienti era già stata sottoposto a una linea di terapia precedente nel setting metastatico (57,9%), presentava una resistenza endocrina secondaria (57,9%) ed era andato in progressione dopo un precedente trattamento con un inibitore dell'aromatasi (81,7%).

Al momento del cut-off dei dati, il 92,9% dei pazienti (117) nella coorte B aveva interrotto il trattamento, nel 64,3% dei casi (81 pazienti) a causa della progressione della malattia, nell'11,1% (14 pazienti) per via di un evento avverso, nel 9,5% (12 pazienti) per decisione del medico, nel 4,8% (6 pazienti) per decisione del paziente o del tutore e in altri casi, in percentuale minore, a causa del decesso del paziente, di una deviazione dal protocollo o della perdita del paziente durante il follow-up.

Altri risultati nella coorte B

Ulteriori risultati della coorte B hanno mostrato che il tasso di risposta complessiva (tutte risposte parziali) è risultato del 15,7% (IC al 9,5%-23,6%), mentre il tasso di beneficio clinico è risultato del 32,2% (IC al 95% 23,8%-41,5%).

La coorte B ha anche mostrato una riduzione della dimensione del tumore comparabile rispetto a quella della coorte A. In particolare, la riduzione nella migliore variazione percentuale rispetto al basale è stata del 66,3% nella coorte B e del 70,1% nella coorte A.

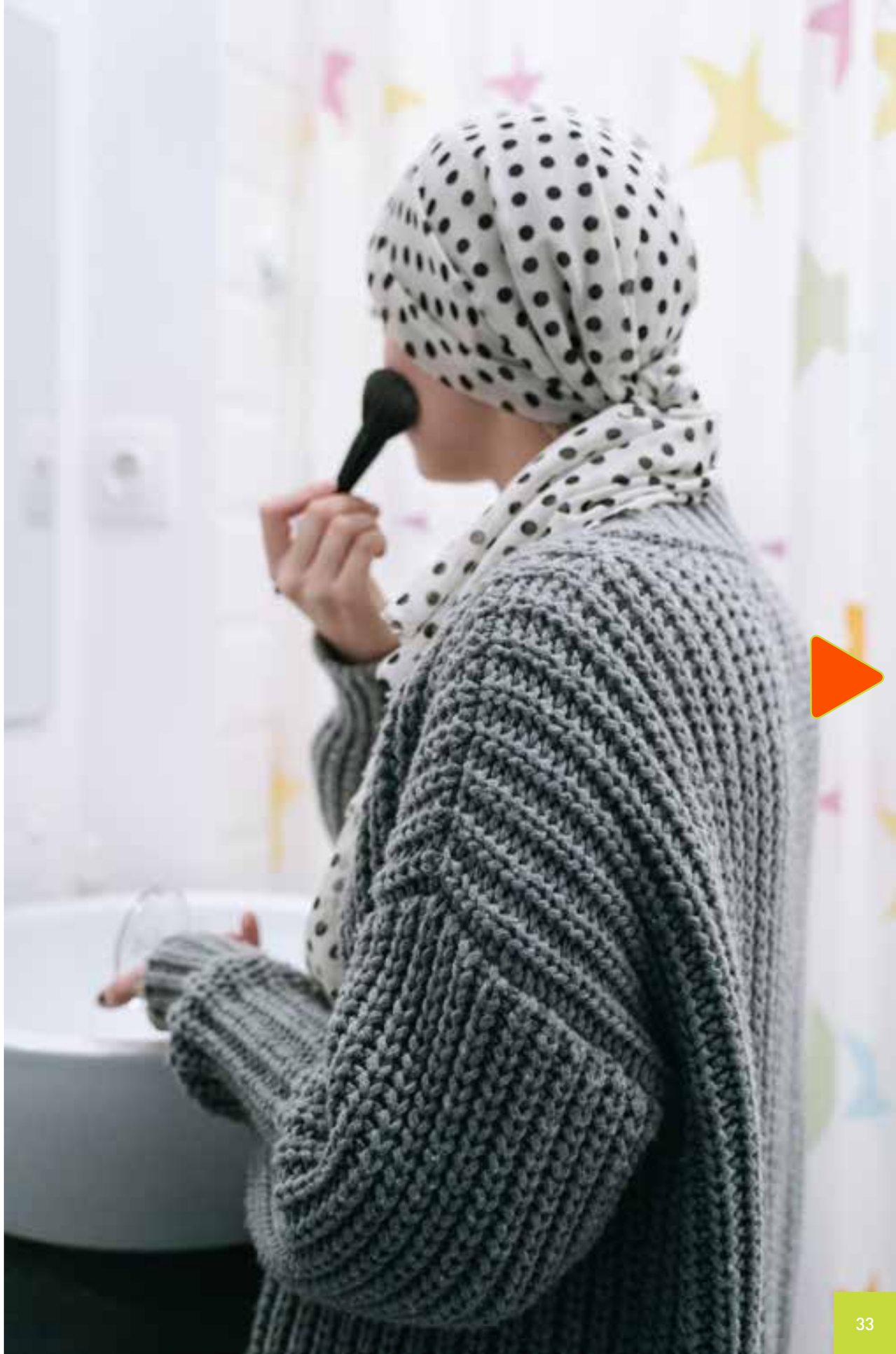
Per quanto riguarda l'esposizione al trattamento e gli aggiustamenti della dose, la durata mediana dell'esposizione ad alpelisib e letrozolo è stata rispettivamente di 4,0 mesi e 4,2 mesi, mentre l'intensità di dose relativa mediana (RDI) per alpelisib è stata dell'87,6%. Inoltre, la RDI è stata maggiore del 90% per il 48,4% dei pazienti e tra il 75% e il 90% per il 25,4% dei pazienti.

Profilo di sicurezza di alpelisib confermato

In quest'analisi dello studio BYLieve, alpelisib ha mostrato un profilo di sicurezza coerente con quello già noto, ben caratterizzato e gestibile; inoltre non sono emerse tossicità nuove.

Gli eventi avversi di grado 3 o superiore hanno avuto un'incidenza del 30,2% e il 13,5% era correlato al trattamento, mentre si sono verificati eventi avversi fatali nell'1,6% dei pazienti. Eventi avversi di grado 3 o superiore che hanno portato alla sospensione o all'aggiustamento della dose oppure all'interruzione del trattamento si sono verificati rispettivamente nell'8,7% e nel 54,8% dei pazienti.

Gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea (di qualsiasi grado: 67,5%; di grado ≥ 3: 4%), iperglicemia (di qualsiasi grado: 63,5%; di grado ≥ 3: 25,4%), nausea (di qualsiasi grado: 54,8%; di grado ≥ 3: 2,4%), eruzione cutanea (di qualsiasi grado: 31%; di grado ≥



3: 9,5%), eruzione cutanea maculopapulare (di qualsiasi grado: 16,7%; di grado ≥ 3: 7,9%), affaticamento (di qualsiasi grado: 31,0%; di grado ≥ 3: 4%), diminuzione dell'appetito (di qualsiasi grado: 44,4%; di grado ≥ 3: 0,8%), stomatite (di qualsiasi grado: 34,1%; di grado ≥ 3: 0,8%), vomito (di qualsiasi grado: 24,6 %; di grado ≥ 3 0,8%) e astenia (di qualsiasi grado: 21,4%; di grado ≥ 3: 4%).

Altri eventi avversi di grado 3 o superiore riportati in almeno due pazienti sono stati ipertensione (5,6%), dolore addominale (4,8%), aumento della gamma-glutamil transferasi (3,2%) e aumento dell'aspartato aminotransferasi, dispnea, cefalea e diminuzione del peso (1,6% ciascuno).

L'iperglicemia è stato il motivo più comune di interruzione o aggiustamento della dose, verificatasi in 36 pazienti (28,6%), seguita da diarrea ed eruzione cutanea (10,3% ciascuno).

Gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati rash (3,2%; incluso rash maculopapulare), affaticamento e diarrea (2,4% ciascuno) e iperglicemia, orticaria, aumento dell'aspartato aminotransferasi, nausea, polmonite, stomatite, dolore addominale inferiore, danno renale acuto, diminuzione dell'appetito, deterioramento della salute fisica generale, ipersensibilità, aumento della lipasi, edema periferico, sincope e sete (0,8% ciascuno).

Rash evento avverso di particolare interesse

Il rash, che era un evento avverso di particolare interesse, si è manifestato nel 49,2% dei pazienti. Tra i 30 pazienti trattati con antistaminici prima della comparsa dell'eruzione cutanea, il 33,3% dei pazienti ha avuto un rash di grado 1/2, il 20% di grado 3/4 e il 46,7% dei pazienti non ha sviluppato questo evento avverso; tra i 96 pazienti non trattati con antistaminici dopo l'esordio del rash o non trattati con questi farmaci prima della comparsa dell'evento avverso, il 29,2% ha avuto un rash di grado 1/2, il 18,8% di grado 3/4 e il 52,1% non ha avuto alcun rash.

«Non si è osservata alcuna differenza nella frequenza del rash tra i pazienti sottoposti alla profilassi con antistaminici e quelli che non l'hanno fatta. Questo risultato è in contrasto con quello dello studio SOLAR-1 e quello della coorte A dello studio BYLieve, nei quali tale profilassi ha ridotto l'incidenza e la gravità del rash, anche se bisogna tenere presente che i numeri in gioco sono piccoli, e quindi non permettono di trarre conclusioni definitive» ha detto la Rugo

«L'esperienza clinica accumulata su alpelisib, così come l'educazione rivolta a medici e pazienti sugli eventi avversi e l'implementazione di strategie di monitoraggio e gestione di tali eventi sono fattori importanti che possono contribuire all'efficacia del trattamento con alpelisib combinato con la terapia endocrina» ha concluso l'autrice.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

H. Rugo, et al. Alpelisib + letrozole in patients with PIK3CA-mutated, hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) + fulvestrant: BYLieve study results. SABCS 2020; abstract PD2-07. Leggi

Carcinoma mammario metastatico HER2+/HER2-low, promettente la combinazione trastuzumab deruxtecan-immunoterapia

Nelle pazienti con tumore della mammella metastatico che esprime HER2 (HER2-positivo o HER2-low), il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) trastuzumab deruxtecan, combinato con l'inibitore dei checkpoint immunitari nivolumab, ha un'attività antitumorale promettente e coerente con quella già evidenziata in studi precedenti, con un profilo di sicurezza accettabile. È quanto emerge da un'analisi *ad interim* di uno studio di fase 1b presentata di recente al San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS).

I risultati preliminari indicano che la combinazione dei due farmaci (trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg più nivolumab 360 mg, ogni 3 settimane) è risultata ben tollerata nella popolazione dello studio, fornendo la prima dimostrazione che trastuzumab deruxtecan può essere combinato tranquillamente con un agente immunoterapico a dosi terapeutiche per entrambi gli agenti, e con un trattamento di durata significativa.

Inoltre, i primi dati di efficacia mostrano che nel gruppo di pazienti HER2-positive, circa sei su 10 hanno risposto al trattamento con la combinazione dei due farmaci e la risposta sembra essere duratura, in quanto la mediana della durata della risposta finora non è stata raggiunta.

«Via via che il carcinoma mammario HER2-positivo metastatico continua a progredire e si sono esaurite diverse linee di te-

Prof. Claudio Zamagni

Clicca qui per ascoltare l'audiointervista

rapia anti-HER2, bisogna prendere in considerazione di valutare una combinazione di farmaci con diversi meccanismi di azione», ha affermato la prima firmataria dello studio, **Erika Hamilton**, a capo del Breast Cancer and Gynecologic Cancer Research Program del Sarah Cannon Research Institute di Nashville (Tennessee). «Questi dati preliminari forniscono un segnale promettente che trastuzumab deruxtecan, un coniugato anticorpo-farmaco diretto contro il recettore HER2, può essere combinato con nivolumab, un inibitore dei checkpoint immunitari. Servono ora un follow-up più lungo e ulteriori studi per stabilire se l'aggiunta dell'immunoterapia a trastuzumab deruxtecan per il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo o HER2-low possa fornire ulteriori benefici clinici rispetto alla sola somministrazione di trastuzumab deruxtecan».

«I tassi di risposta ottenuti con la combinazione trastuzumab-deruxtecan più nivolumab sono di tutto rispetto in una popolazione come quella arruolata in questo studio, formata da pazienti fortemente pretrattate, anche se non superiori a quelli osservati quando trastuzumab deruxtecan è stato utilizzato in monoterapia. Tuttavia, i confronti fra trial diversi sono sempre insidiosi e ci vorrà uno studio di fase 2 per stabilire se la combinazione di questo ADC con l'immunoterapia meriti o meno di essere portata ulteriormente avanti nello sviluppo» ha commentato ai nostri microfoni **Claudio Zamagni**, Direttore della SSD Oncologia Medica Addarii dell'IRCCS S. Orsola Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna.

Trastuzumab deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan è un ADC costituito da un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore HER2, coniugato con una potente citotossina (un nuovo inibitore della topoisomerasi I) tramite un linker scindibile a base tetrapeptidica.

Nello studio di fase 2 DESTINY-Breast01, pubblicato nel febbraio 2020 sul *New England Journal of Medicine* e di cui sono stati presentati risultati aggiornati a quest'ultimo SABCS, trastuzumab deruxtecan è stato valutato in monoterapia in pazienti affette da carcinoma mammario non resecabile o metastatico HER2-positivo, trattate in precedenza con trastuzumab emtansina (T-DM1).

Nell'ultima analisi dei dati, il tasso di risposta obiettiva (ORR) al trattamento con trastuzumab deruxtecan è risultato del 61,4%, con una durata della risposta (DoR) mediana di 20,8 mesi, una sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di 19,4 mesi e un tasso di sopravvivenza globale (OS) stimata a 18 mesi dall'inizio del trattamento del 74%.

Già approvato in monoterapia, da studiare in combinazione

Grazie ai risultati dello studio DESTINY-Breast01, trastuzumab deruxtecan è stato approvato nel dicembre 2109 dalla Food and drug administration e un anno dopo, quasi in contemporanea con la presentazione dei nuovi dati al SABCS, ha ottenuto anche il parere positivo all'approvazione del Comitato per i medicinali per uso umano (Chmp) dell'Agenzia europea del farmaco (Ema) per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2-positivo metastatico già trattati con due o più terapie anti-HER2. Il 20 gennaio il farmaco ha poi avuto il via libera definitivo dall'Ema.

Lo sviluppo del farmaco, tuttavia, prosegue e i ricercatori sono interessati a esplorarne le potenzialità anche in combinazione con altri agenti, tra cui gli immunoterapici. Infatti, in studi preclinici la combinazione di trastuzumab deruxtecan con un anticorpo anti-PD-1 ha mostrato un'efficacia maggiore rispetto a entrambi gli agenti da soli.

«Il razionale di questa combinazione si basa sul fatto che da un lato trastuzumab deruxtecan ha tra i suoi meccanismi di azione quello di favorire la risposta immunitaria contro il tumore, e dall'altro l'immunoterapia con gli inibitori di PD-1 (come nivolumab, *ndr*) e PD-L1 favorisce l'attacco dei linfociti contro le cellule tumorali, per cui questi meccanismi possono integrarsi tra loro e potenziarsi a vicenda. Sulla base di queste evidenze precliniche, si è deciso di valutare se questa combinazione possa offrire dei vantaggi anche nella clinica» ha spiegato Zamagni.

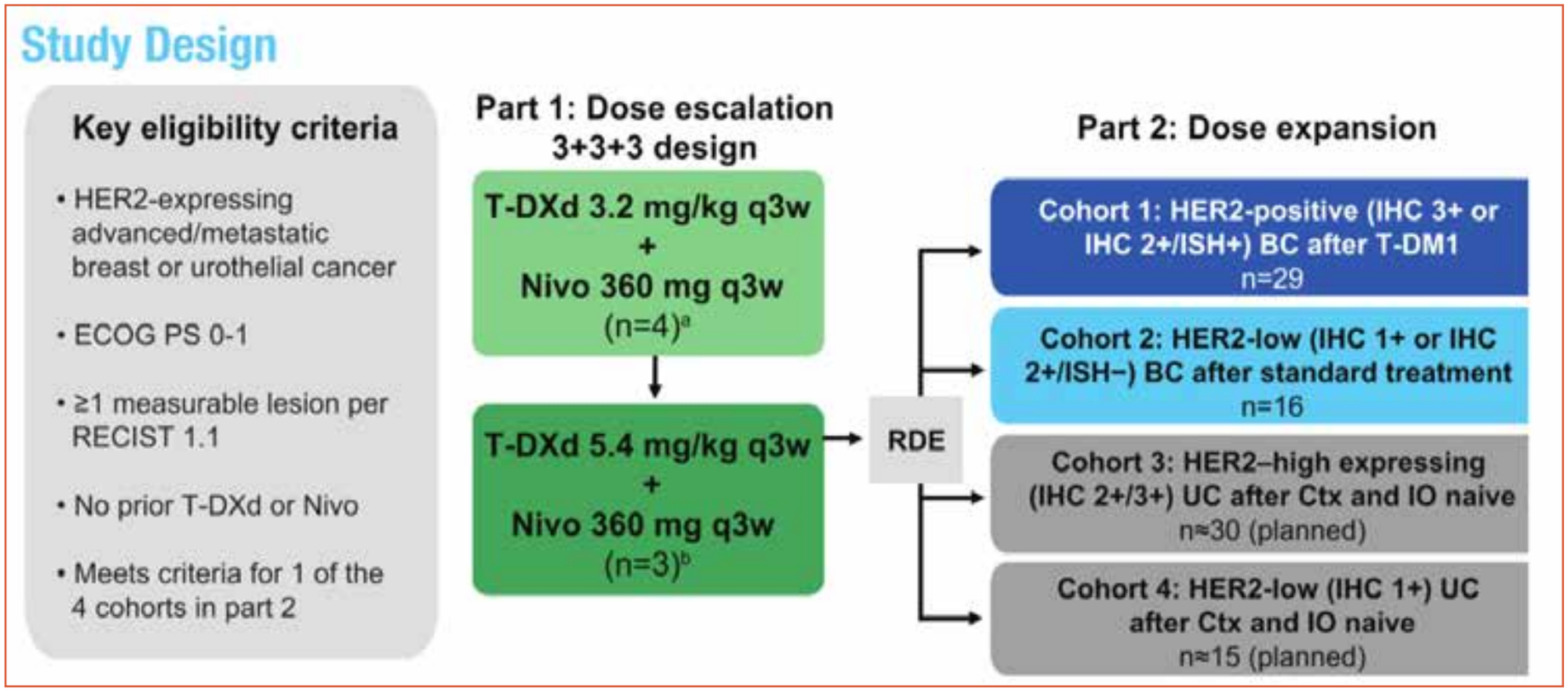
Trastuzumab deruxtecan valutato in combinazione con un anti-PD1

La Hamilton e i colleghi hanno quindi condotto uno studio multicentrico di fase 1b, in aperto, in due parti, nel quale hanno valutato trastuzumab deruxtecan in combinazione con nivolumab in pazienti con carcinoma mammario o carcinoma uroteliale avanzato esprimente HER2 e progredito durante o dopo trattamenti precedenti oppure che non avevano risposto alle terapie standard o per i quali non vi erano al momento alle terapie standard disponibili.

La sperimentazione è stata eseguita in due parti: nella parte 1 si sono valutate diverse dosi di trastuzumab deruxtecan somministrato assieme a una dose fissa standard di nivolumab (360 mg), ogni 3 settimane, per determinare la dose raccomandata di trastuzumab deruxtecan da utilizzare nella fase di espansione (RDE); nella parte 2 (di espansione) si sono valutate efficacia e sicurezza di questa combinazione alla RDE, che è risultata di 5,4 mg/kg.

Due coorti di pazienti con tumore metastatico

La parte 2 dello studio ha arruolato pazienti in quattro coorti: pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo trattati in precedenza con T-DM1 (coorte 1); pazienti con carcinoma mammario triplo negativo HER2-low trattati in precedenza con una terapia standard (coorte 2); pazienti con carcinoma uroteliale con espressione di HER2 alta (coorte 3) o bassa (coorte 4) sottoposti in precedenza a una terapia a base di platino, con una progressione documentata della malattia e mai trattati prima con l'immunoterapia.



L'endpoint primario di efficacia della parte 2 è l'ORR confermato, valutato centralmente da revisori indipendenti secondo i criteri RECIST v.1.1, mentre endpoint aggiuntivi sono la durata della risposta (DoR), il tasso di controllo della malattia (DCR), la PFS, l'OS, la sicurezza e la farmacocinetica.

Al SABCS, la Hamilton e i colleghi hanno presentato i risultati preliminari delle due corti di pazienti (52 in tutto, di cui 48, tutte donne, trattate alla RDE) con tumore al seno metastatico.

Pazienti altamente pretrattate

«Tutte le pazienti erano altamente pretrattate» ha spiegato Zamagni. Sia nella coorte di quelle HER2-positive sia nella coorte di quelle con bassa espressione di HER-2 (HER2-low), la maggior parte (rispettivamente l'88% e il 75%) era già stata sottoposta a quattro o più terapie.

La durata mediana del trattamento con trastuzumab deruxtecan è stata di 6,5 mesi (range: 1,4-14,0 mesi) nella coorte HER2-positiva e 6,3 mesi (range: 0,7-10,4 mesi) nella coorte HER2-low, mentre quella del trattamento con nivolumab è stata rispettivamente di 5,2 mesi (range 1,3-11,3 mesi) e 4,9 mesi (range 0,7-10,4 mesi).

La durata mediana del follow-up è stata rispettivamente di 7 mesi e 6,9 mesi, e al momento del cut-off dei dati (8 giugno 2020) rispettivamente il 56,3% e il 50% delle pazienti era ancora in trattamento con trastuzumab deruxtecan, e rispettivamente il 50% e il 43,8% era ancora in trattamento con nivolumab.

Dati preliminari sulla risposta promettenti

Nelle 32 pazienti che avevano un tumore HER2-positivo, l'ORR confermato è risultato del 59% e nelle 16 pazienti con tumore HER2-low è risultato del 38%, mentre i DCR sono risultati rispettivamente del 91% e 75%.

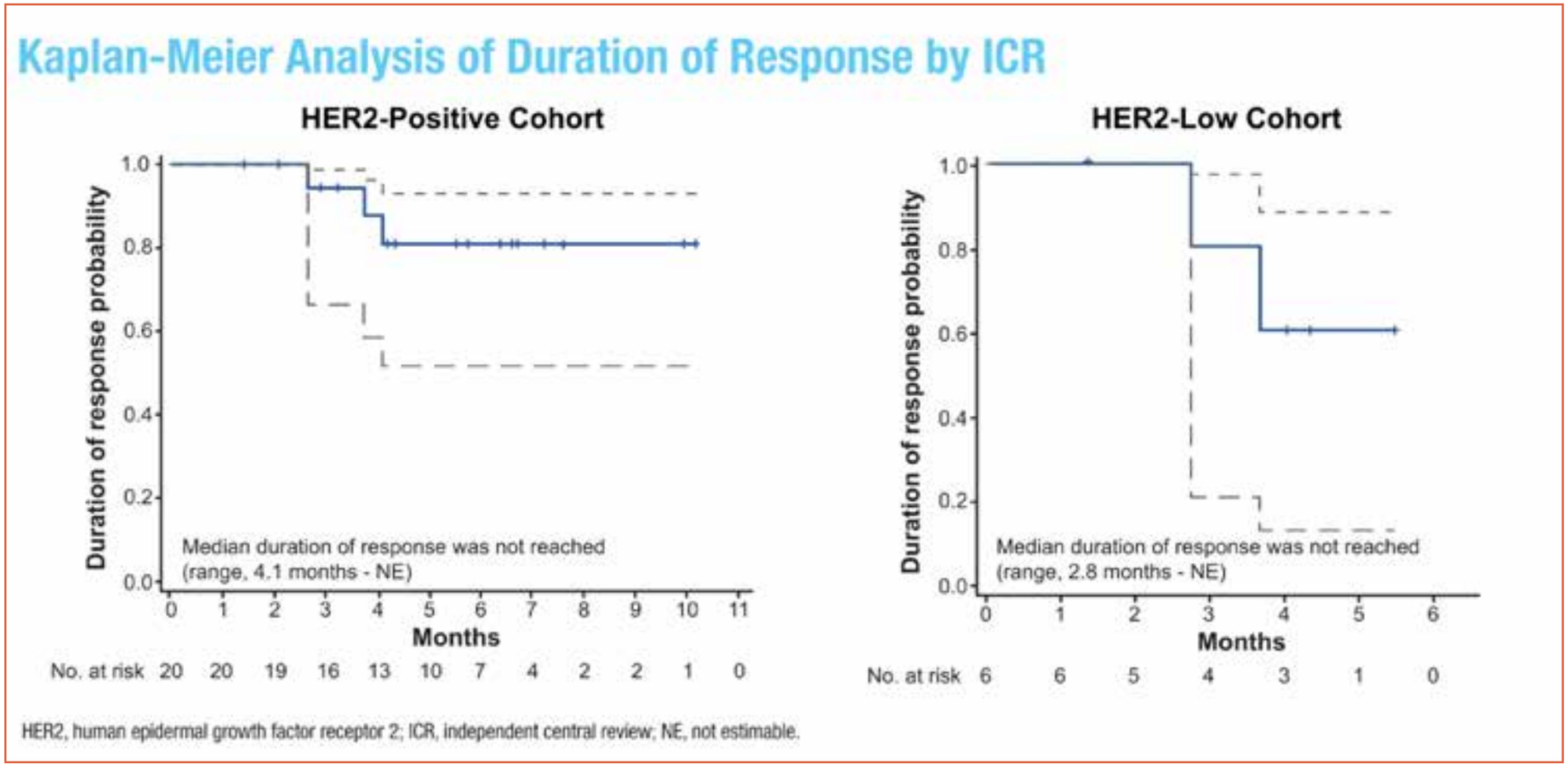
La mediana della DoR non è ancora stata raggiunta in nessuna delle due coorti.

Summary of Efficacy by ICR

	HER2 positive (n=32)	HER2 low (n=16)
Confirmed ORR by ICR [95% CI][a]	59% [41-76] (n=19)	38% [15-65] (n=6)
CR	3% (n=1)	0
PR	56% (n=18)	38% (n=6)
SD	31% (n=10)	38% (n=6)
PD	6% (n=2)	13% (n=2)
NE	3% (n=1)	13% (n=2)
DCR, median [95% CI][b]	91% [75-98] (n=29)	75% [48-93] (n=12)
DOR, median [95% CI], months[c]	NE [4.1-NE]	NE [2.8-NE]

CR, complete response; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ICR, independent central review; NE, not evaluable; Nivo, nivolumab; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; T-DXd, trastuzumab deruxtecan. Analyses included all patients from parts 1 and 2 who received ≥1 dose of T-DXd 5.4 mg/kg and Nivo 360 mg and had measurable tumors as assessed by ICR at baseline. Percentages may not total 100 because of rounding.

[a] Defined as a CR or PR that was confirmed on a follow-up scan performed ≥4 weeks after the initial CR/PR was noted. [b] Disease control was defined as a confirmed CR + PR + SD. [c] Among patients with confirmed CR or PR.



Non sono stati riscontrati nuovi segnali inerenti alla sicurezza; tuttavia, il tasso di eventi avversi manifestati durante il trattamento che hanno portato all'interruzione del trattamento stesso (18,8%) è stato numericamente più alto con la combinazione rispetto ai dati riportati in precedenza per i due farmaci in monoterapia.

Inoltre, nella maggior parte delle partecipanti gli autori hanno riscontrato una riduzione rispetto al basale della somma dei diametri delle lesioni target.

La PFS mediana è risultata di 8,6 mesi (IC al 95% 5,4-NE) nella coorte di pazienti HER2-positive e 6,3 mesi (IC al 95% 2,3-NE) nella coorte di pazienti HER2-low.

Profilo di sicurezza e tollerabilità senza nuovi segnali

La sicurezza e la tollerabilità complessive della combinazione trastuzumab deruxtecan più nivolumab sono risultate simili a quelle osservate con trastuzumab deruxtecan in monoterapia in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo e con nivolumab in monoterapia in diversi tipi di tumori.

Nella parte 1 dello studio gli sperimentatori non hanno riscontrato tossicità dose-limitanti.

Complessivamente, il 43,8% dei pazienti ha manifestato un evento avverso di grado 3 o superiore durante il trattamento, di cui il 18,8% ritenuto correlato a trastuzumab deruxtecan e il 18,8% a nivolumab.

«Come atteso, le tossicità di grado 3 o superiore più frequenti sono state l'anemia, con un'incidenza circa del 17%, e un incremento delle transaminasi, che ha riguardato circa il 6,3% delle pazienti» ha riferito Zamagni.

Gli eventi avversi più comuni di qualsiasi grado manifestati durante il trattamento sono stati, invece, nausea (54,2%), affaticamento (45,8%) e alopecia (41,7%). Ci sono stati cinque casi

Summary of Safety in Patients Treated at the RDE

n (%)	HER2 positive (n=32)	HER2 low (n=16)	Overall (N=48)
Any TEAEs	32 (100.0)	16 (100.0)	48 (100.0)
Grade ≥3 TEAEs	15 (46.9)	6 (37.5)	21 (43.8)
T-DXd related	8 (25.0)	1 (6.3)	9 (18.8)
Nivo related	6 (18.8)	3 (18.8)	9 (18.8)
TEAEs associated with:			
T-DXd discontinuation	8 (25.0)	1 (6.3)	9 (18.8)[a]
Nivo discontinuation	10 (31.3)	2 (12.5)	12 (25.0)
T-DXd interruption	12 (37.5)	7 (43.8)	19 (39.6)
T-DXd reduction	2 (6.3)	0	2 (4.2)
TEAEs associated with death	3 (9.4)	2 (12.5)	5 (10.4)
Study drug related	1 (3.1)[b]	0	1 (2.1)

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; Nivo, nivolumab; RDE, recommended dose for expansion; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TEAE, treatment-emergent adverse event.
[a] Of these 9 patients, 7 also discontinued Nivo. [b] TEAE was pneumonitis related to both T-DXd and Nivo.

Attualmente, la valutazione dell'espressione di HER2 viene effettuata manualmente dal patologo, che classifica il tumore in base alla percentuale di cellule tumorali con l'intensità e la completezza più alte di marcatura. Tuttavia, vi è un forte bisogno di metodi più obiettivi e quantitativi per stimare l'espressione di questo recettore, in particolare per identificare meglio le pazienti HER2-low, che presentano bassi livelli di espressione di HER2.

(10,4%, tutti in pazienti HER2-positive) di malattia polmonare interstiziale (ILD) correlata al trattamento o polmonite, di cui quattro di grado 2 e uno fatale. «L'ILD è l'effetto collaterale più temibile di trastuzumab deruxtecan e occorre porvi grande attenzione» ha osservato il Professore.

Un nuovo approccio per quantificare l'espressione di HER2

Al SABCS, altri ricercatori hanno presentato uno studio nel quale hanno proposto un nuovo approccio per la quantificazione di HER2, che permetterebbe di individuare meglio le pazienti che rispondono a trastuzumab deruxtecan, in particolare nel sottogruppo delle HER2-low.

«Le cellule tumorali delle pazienti HER2-low presentano sulla membrana l'espressione del recettore HER2, ma in quantità modesta. Per queste pazienti oggi non si utilizzano le terapie anti-HER2 convenzionali, che in questa popolazione non si sono dimostrate efficaci, ma si sta cercando di capire se e in quale misura queste donne possano trarre giovamento da terapie anti-HER2 innovative, come appunto trastuzumab deruxtecan» ha spiegato Zamagni.

La capacità di identificare nel gruppo di pazienti HER2-low quelle che potrebbero trarre beneficio dal trattamento con trastuzumab deruxtecan è essenziale per poter utilizzare il farmaco in questa popolazione, per la quale vi è un forte bisogno non soddisfatto e che altrimenti non sarebbe sottoposta a una terapia anti-HER2.

Patologia digitale e intelligenza artificiale al servizio dell'analisi di HER2

Gli autori dello studio hanno quindi utilizzato una nuova tecnica analitica basata sulla patologia digitale e sull'intelligenza artificiale per la diagnosi patologica di HER2 positività o negativa. «Con questa tecnica, le immagini dei preparati istologici che il patologo guarda al microscopio quando esamina i vetrini vengono digitalizzate e poi analizzate attraverso algoritmi che permettono di leggerle in modo più preciso rispetto alla lettura ottica effettuata manualmente, che è ovviamente soggetta a una variabilità individuale e presenta un margine di errore» ha spiegato Zamagni.

Utilizzando questa tecnica, gli autori hanno messo a punto un HER2 Quantitative Continuous Score (QCS), che esprime la quantità di recettori HER2 presenti sulla membrana delle cellule turmorali in maniera continua, senza creare categorie rigide di HER2-positività o negatività. «I ricercatori hanno così dimostrato per la prima volta che questa lettura automatica è, innanzitutto, in grado di definire la positività a HER2 con la stessa precisione di un patologo esperto; in secondo luogo, si è visto che questo score correla in modo lineare con la risposta obiettiva: più è alto il punteggio, maggiore è la probabilità che la paziente tragga un beneficio dal trattamento con trastuzumab deruxtecan» ha riferito l'esperto.

Gli autori concludono che l'uso di questo strumento può migliorare la previsione dell'outcome delle pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan, migliorando sensibilità e specificità, specie nel sottogruppo HER2-low, e sono già al lavoro per fornire un'ulteriore validazione e una verifica clinica dei risultati.

«Questo lavoro non ha un'applicazione clinica nell'immediato, ma è comunque interessante perché ci dice che vale la pena portare avanti e approfondire lo studio di metodiche automatizzate come quella utilizzata nella ricerca in questione, per arrivare a selezionare sempre meglio le pazienti in base al grado di espressione di HER2, evitando di escludere quelle che potrebbero trarre beneficio dalle nuove terapie anti-HER2 solo perché alla normale immunoistochimica risultano avere valori bassi di questo recettore sulla membrana delle loro cellule tumorali», ha concluso Zamagni.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

E. Hamilton, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) with nivolumab in patients with HER2-expressing, advanced breast cancer: A 2-part, phase 1b, multicenter, open-label study. SABCS 2020; poster PD3-07. Leggi

M. Gustavson, et al. Novel approach to HER2 quantification: Digital pathology coupled with AI-based image and data analysis delivers objective and quantitative HER2 expression analysis for enrichment of responders to trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201), specifically in HER2-low patients. SABCS 2020; poster PD6-01. Leggi

Carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-, ribociclib conferma la sua efficacia a lungo termine

Nelle pazienti con tumore al seno con recettori ormonali (HR) positivi (HR+) e recettori del fattore di crescita dell'epidermide umano 2 negativi (HER2-), l'aggiunta dell'inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6) ribociclib alla terapia endocrina continua a dimostrare un miglioramento significativo della sopravvivenza globale (OS) e un ritardo nel ricorso alla successiva chemioterapia rispetto al placebo, indipendentemente dal partner endocrino. Sono questi, in sintesi, i risultati emersi da un'analisi aggiornata dello studio di fase 3 **MONALEESA-7**, presentata al San Antonio Breast Cancer Symposium 2020 da **Debu Tripathy**, dello University of Texas MD Anderson Cancer Center di Houston.

Lo studio MONALEESA-7

Lo studio MONALEESA-7 (NCT02278120) è un trial multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto per valutare l'efficacia di ribociclib in pazienti in pre- e peri-menopausa con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-. Per poter partecipare, le pazienti dovevano aver ricevuto almeno una precedente linea di chemioterapia per la malattia avanzata e non dovevano essere state sottoposte a un precedente trattamento endocrino.

Complessivamente, 672 pazienti sono state allocate in rapporto 1: 1 in due bracci di trattamento, il primo trattato con ribociclib 600 mg/die con uno schema di 3 settimane di terapia attiva e una settimana senza oppure un placebo, in combinazione con goserelin più un inibitore non steroideo dell'aromatasi (NSAI) o tamoxifene.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e gli endpoint secondari chiave comprendevano OS, qualità della vita correlata alla salute, tasso di risposta globale (ORR), tempo al deterioramento definitivo del performance status ECOG, PFS2, e sicurezza.

Aggiunta di ribociclib alla terapia endocrina migliora la sopravvivenza

I dati dell'analisi primaria hanno mostrato che in questa popolazione di pazienti l'aggiunta di ribociclib alla terapia endocrina migliora significativamente la PFS e l'OS rispetto alla sola terapia endocrina.

In particolare, in quest'analisi la PFS mediana è risultata di 23,8 mesi nel braccio sperimentale rispetto a 13 mesi nel braccio di controllo (HR 0,55; IC al 95% 0,44-0,69; P < 0,0001).

Inoltre, a un follow-up medio di 34,6 mesi, l'OS mediana non era stata ancora raggiunta nel braccio ribociclib mentre è risultata di 40,9 mesi nel braccio placebo (HR 0,71; IC al 95% 0,54-0,95; P = 0,00973).

Analisi aggiornata conferma i benefici di sopravvivenza con ribociclib, a prescindere dal partner endocrino

Sulla scorta di questi risultati, Tripathy e colleghi hanno condotto una nuova analisi dei dati, con un follow-up mediano di 53,5 mesi (range: 46,9-66,4 mesi), nella quale l'OS mediana è risultata di 58,7 mesi nel braccio trattato con ribociclib più la terapia endocrina rispetto a 48 mesi nel braccio trattato con la terapia endocrina più il placebo (HR 0,763; IC al 95% 0,608-0,956), differenza che si traduce in una riduzione relativa del 24% del rischio di morte con l'inibitore di CDK4/6.

I dati di un'analisi per sottogruppi, in cui è stata valutata la sopravvivenza in relazione al partner endocrino utilizzato, hanno mostrato che le pazienti che hanno ricevuto un NSAI hanno avuto un'OS media di 58,7 mesi nel braccio sperimentale contro 47,7 mesi nel braccio di controllo (HR 0,798; IC al 95% 0,615-1,04). Nel sottogruppo trattato con tamoxifene, l'OS mediana non era stata ancora raggiunta nel braccio trattato con ribociclib, mentre è risultata di 49,3 mesi nel braccio trattato con il placebo (HR 0,705; IC al 95% 0,453-1,097).

Ribociclib ritarda il ricorso a successive terapie

Al momento del cutoff dei dati (29 giugno 2020), il 21,2% delle pazienti nel braccio sperimentale e il 9,2% di quelle nel braccio di controllo erano ancora in trattamento, metre rispettivamente quasi l'80% (78,8%) e il 90,8% lo aveva terminato.

Il 77,3% delle pazienti nel braccio trattato con ribociclib più la terapia endocrina e il 78,1% di quelle trattate con la sola terapia endocrina hanno dovuto sottoporsi a una successiva terapia.

I trattamenti successivi somministrati più comunemente sono risultati la chemioterapia da sola (22,3% contro 28,4%, rispettivamente) e la terapia ormonale da sola (27,7% contro 18,3%), seguiti da chemioterapia più terapia ormonale o altra terapia (10,2% contro 10,1%), terapia ormonale più altra terapia (15,2% contro 18,0%) o altro trattamento (1,9% contro 3,3%).

Il tempo mediano alla prima chemioterapia è stato di 50,9 mesi nel braccio trattato con ribociclib più la terapia endocrina rispetto a 36,8 mesi nel braccio trattato con la terapia endocrina più il placebo (HR 0,694; IC al 95% 0,556-0,867).

Inoltre, la mediana della sopravvivenza libera da chemioterapia nel braccio sperimentale e nel braccio di controllo è risultata rispettivamente di 42,4 mesi contro 26,4 mesi (HR 0,666; IC al 95% 0,550-0,808).

Infine, la PFS2 mediana è risultata rispettivamente di 44,2 mesi contro 31 mesi (HR 0,683; IC al 95% 0,560-0,834).

	ITT		NSAI cohort	
	RIB + ETn=335	PBO + ETn=337	RIB + NSAIn=248	PBO + NSAIn=247
PFS2				
Events, n (%)	177 (52.8)	221 (65.6)	131 (52.8)	159 (64.4)
Median, mo	44.2	31.0	43.6	30.4
HR (95% CI)	0.68 (0.56-0.83)		0.69 (0.55-0.87)	
Time to first CT				
Events, n (%)	144 (43.0)	173 (51.3)	107 (43.1)	129 (52.2)
Median, mo	50.9	36.8	50.9	36.0
ITT HR(95% CI)	0.69 (0.56-0.87)		0.66 (0.51-0.85)	
CT-free survival				
Events, n (%)	190 (56.7)	236 (70.0)	139 (56.0)	169 (68.4)
Median, mo	42.4	26.4	42.5	25.9
HR (95% CI)	0.67 (0.55-0.81)		0.64 (0.51-0.81)	

Tabella 1. ITT, popolazione intention-to-treat; NSAI, inibitore non steroideo dell'aromatasi; CT, chemioterapia, RIB, ribociclib; ET, terapia endocrina; mo, mesi.

Profilo di sicurezza invariato

Le tossicità nella popolazione nella quale è stata valutata la sicurezza si sono dimostrate coerenti con quelle osservate nell'analisi primaria e in quella finale dell'OS.

Gli eventi avversi di particolare interesse nei bracci ribociclib e placebo sono stati neutropenia (77,9% contro 10,7%, rispettivamente), leucopenia (35,5% contro 5,9%), anemia (22,7% contro 11,6%), tossicità epatobiliare (29,3% contro 23,7 %), prolungamento dell'intervallo QTc (12,8% contro 6,5%) e pneumopatia/polmonite interstiziale (0,6% contro 0%).

L'evento avverso di grado 3 o superiore riportato più comunemente nel braccio trattato con ribociclib è stato la neutropenia (53,1%, grado 3; 11,6%, grado 4). Nel braccio di controllo, invece, l'effetto di grado 3 più frequente è stato la tossicità epatobiliare (6,8%), mentre la neutropenia (0,9%) è stata la tossicità di grado 4 più comune.

In conclusione

«La OS mediana di 58,7 mesi osservata nel braccio ribociclib è la più lunga riscontrata finora negli studi di fase 3 sul trattamento del carcinoma mammario avanzato HR-positivo, HER2-negativo, e il beneficio, che è risultato indipendente dal partner endocrino, ha dimostrato di persistere anche proseguendo il follow-up», ha commentato Tripathy.

«L'aggiunta di ribociclib allunga anche il tempo alla chemioterapia e la sopravvivenza libera da chemioterapia, un risultato estremamente importante per queste pazienti lungo-sopravviventi, che vorrebbero ritardare il più possibile il tempo alla chemioterapia. Ritengo che questi dati forniscano un'ulteriore evidenza a supporto della terapia con ribociclib nelle donne in pre- e peri-menopausa con carcinoma mammario metastatico HR-positivo ed HER2-negativo», ha concluso il Professore.

Bibliografia

D. Tripathy, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) +/- ribociclib. SABCS 2020; abstract PD2-04. Leggi

Cancro del seno iniziale HR+/HER2-, ad alto rischio: nuove conferme per abemaciclib aggiunto alla terapia endocrina

L'aggiunta dell'inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK 4/6) abemaciclib alla terapia endocrina adiuvante standard migliora i tassi di sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) in pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale. ad alto rischio, con linfonodi positivi, recettori ormonali positivi (HR+) e recettori del fattore di crescita dell'epidermide umano 2 negativi (HER2-). Lo confermano nuovi dati aggiornati dello studio di fase 3 **monarchE**, presentati al San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020.

Inoltre, nei pazienti trattati con la combinazione di abemaciclib e la terapia endocrina si è osservata una riduzione di quasi il 30% del rischio di recidiva di malattia invasiva o decesso rispetto ai pazienti sottoposti alla sola terapia endocrina.

Il problema delle recidive

«Circa il 20% dei pazienti con cancro del seno HR+ in stadio iniziale sviluppa una recidiva nei primi 10 anni, spesso sotto forma di carcinoma metastatico incurabile», ha ricordato l'autrice principale dello studio, **Priya Rastogi**, dell'Università di Pittsburgh e direttrice medica della National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Foundation.

«Il rischio di recidiva è più elevato nei pazienti in cui la neoplasia presenta alcuni fattori di rischio clinici e/o istopatologici, come un numero elevato di linfonodi positivi, dimensioni rilevanti o un'elevata proliferazione cellulare valutata sulla base del grado del tumore o dei biomarcatori», ha continuato Rastogi. «Per questa popolazione di pazienti esiste un chiaro bisogno di nuove opzioni terapeutiche in grado di prevenire la ricomparsa del tumore».

Abemaciclib e lo studio monarchE

Abemaciclib è un inibitore di CDK 4/6 approvato nell'Unione europea per il trattamento di donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-, in associazione con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, come terapia endocrina iniziale, o in donne che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina.

Lo studio monarchE è un trial multicentrico internazionale nel quale abemaciclib in combinazione con la terapia endocrina adiuvante è stato confrontato con la sola terapia endocrina in 5637 pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale HR+/HER2– ad alto rischio, con linfonodi positivi.

Dopo l'intervento chirurgico e la radioterapia e/o la chemioterapia, in base a come indicato dai curanti, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere la terapia endocrina adiuvante standard con o senza abemaciclib (150 mg due volte al giorno per 2 anni).

I criteri di inclusione includevano la presenza di almeno quattro linfonodi positivi o da uno a tre linfonodi positivi in combinazione con una malattia di grado 3, un tumore di almeno 5 cm o un valore elevato dell'indice di proliferazione Ki-67 valutato centralmente (dove "valore elevato" era definito come una positività di almeno il 20% nelle cellule tumorali). Livelli elevati di Ki-67 sono indicativi di un tumore aggressivo a crescita rapida, con maggiore probabilità di recidiva.

L'endpoint primario del trial era l'IDFS, mentre erano endpoint secondari l'IDFS nel sottogruppo di 2498 pazienti con Ki-67 elevato, la sopravvivenza libera da ricadute a distanza (DRFS), la sopravvivenza globale (OS), la sicurezza, i patient-reported outcomes (PRO) e la farmacocinetica.

Riduzione del rischio di malattia invasiva con abemaciclib

Risultati di un'analisi ad interim precedente del trial hanno mostrato, dopo un follow-up mediano di 15,5 mesi, una riduzione del rischio di malattia invasiva del 25,3% nel gruppo trattato con abemaciclib in aggiunta alla terapia endocrina (HR 0,747; IC al 95% 0,598-0,932; P a 2 code = 0,0096). Inoltre, il tasso di IDFS a 2 anni è risultato del 92,2% nel braccio assegnato alla combinazione con abemaciclib e 88,7% nel braccio sottoposto alla sola terapia endocrina.

La nuova analisi presentata al SABCS si riferisce a dati con un follow-up mediano di 19 mesi.

Al momento di quest'analisi, 1437 pazienti (il 25,5%) avevano completato il periodo di trattamento di 2 anni e 3281 (il 58,2%) erano ancora in trattamento attivo.

Rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia endocrina, quelli che hanno ricevuto anche abemaciclib hanno mostrato un rischio ridotto del 28,7% di malattia invasiva o decesso (HR 0,713; IC al 95% 0.583-0.871; P a due code = 0,0009).

Inoltre, a 2 anni, il tasso di IDFS è risultato del 92,3% nel braccio assegnato alla combinazione e dell'89,3% nel braccio trattato con la sola terapia endocrina.

Con aggiunta di abemaciclib, meno ricadute a distanza e beneficio anche con Ki-67 elevato

L'aggiunta dell'inibitore di CDK 4/6 alla terapia endocrina ha dimostrato di fornire un beneficio significativo anche sul fronte delle ricadute a distanza.

Infatti, nel braccio trattato con abemaciclib i ricercatori hanno riscontrato una riduzione del rischio di ricadute a distanza o decesso del 31,3% rispetto al braccio di controllo (HR 0, 687; IC al 95% 0.551-0.858; P a due code = 0.0009), e, di nuovo, un miglioramento del tasso di DRFS a 2 anni, che è risultato rispettivamente del 93,8% contro 90,8%.

Gli autori hanno analizzato i risultati anche nel sottogruppo di pazienti con Ki-67 elevato, nel quale il beneficio dell'aggiunta di abemaciclib alla terapia endocrina è risultato ancora più significativo.

In questa popolazione, infatti, il braccio assegnato alla combinazione con l'inibitore di CDK 4/6 ha mostrato un rischio di malattia invasiva o decesso ridotto del 30,9% rispetto al braccio di controllo (HR 0,691; IC al 95% 0,519-0,920; P a 2 code = 0,0111), con tassi di IDFS a 2 anni rispettivamente del 91,6% e dell'87,1%.

Profilo di sicurezza di abemaciclib confermato

Dal punto di vista della sicurezza, i dati sono risultati coerenti con quelli riportati nella seconda analisi ad interim dello studio, e con il profilo di tollerabilità già noto di abemaciclib, senza mostrare nuove tossicità.

La maggior parte delle sospensioni del trattamento dovute a eventi avversi si sono verificate entro i primi 5 mesi. Inoltre, la maggior parte dei partecipanti che hanno avuto bisogno di sospensioni delle somministrazioni o riduzioni del dosaggio ha potuto rimanere in trattamento.

In quest'ultima analisi, gli eventi avversi più comuni sono stati la diarrea, l'affaticamento e la neutropenia, ha riferito Rastogi. Eventi avversi rari sono stati, invece, la pneumopatia interstiziale e il tromboembolismo venoso.

In conclusione

«I dati relativi ad abemaciclib indicano un beneficio consistente dell'inibitore in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati», ha commentato Rastogi.

«Questi risultati possono rappresentare un importante passo avanti nei trattamenti sviluppati negli ultimi due decenni per le persone con una diagnosi di carcinoma mammario iniziale HR+ e HER2–, ad alto rischio, con linfonodi positivi. I dati clinicamente significativi che emergono da questa analisi hanno il potenziale di cambiare il modo in cui viene trattato questo tipo di tumore del seno», ha concluso l'autrice.

Lo studio monarchE, intanto, proseguirà fino alla valutazione finale dell'OS e tutti i pazienti saranno seguiti per 10 anni.

Bibliografia

P. Rastogi, et al. Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk early breast cancer. SABCS 2020, abstract GS1-01. Leggi

Radioterapia post-chirurgica, evitabile nei tumori mammari di basso grado senza rischi maggiori di metastasi

Secondo i dati dello studio **PRIME 2**, presentati al San Antonio Breast Cancer Symposium 2020 (SABCS20), l'irradiazione dell'intera ghiandola mammaria (*whole breast irradiation*, WBI), a seguito di un intervento chirurgico conservativo e della terapia endocrina adiuvante, può essere evitata nel trattamento delle pazienti più anziane (età ≥ 65 anni) a basso rischio con tumori pT1-2 (fino a 3 cm) che risultano sotto controllo locale a 10 anni.

Alla luce di queste evidenze, i ricercatori, guidati da **Ian Kunkler** del Cancer Research UK Edinburgh Centre, hanno espresso la raccomandazione di non effettuare la radioterapia (RT) post-operatoria in questa popolazione, perché nessuna prova indica che tale omissione aumenti il rischio di malattia metastatica o influenzi negativamente la sopravvivenza.

Studiate pazienti di età pari o superiore a 65 anni post-intervento conservativo

Esistono evidenze limitate di livello 1 sugli esiti a lungo termine dopo l'RT locoregionale in seguito a chirurgia conservativa nelle pazienti più anziane quando stanno anche ricevendo un'appropriata terapia sistemica. Tanto che la pratica clinica e le linee guida sono variabili. Lo studio PRIME 2 è uno studio internazionale di fase 3, randomizzato e controllato, disegnato per affrontare questa specifica questione.

Il razionale di PRIME 2, infatti, è di fornire per la prima volta evidenze di livello 1 sull'effetto sul controllo locale e dell'impatto sulla qualità della vita (QoL) dell'RT post-operatoria dopo chirurgia conservativa e una terapia endocrina adiuvante nelle pazienti più anziane a basso rischio.

In precedenza, i risultati dello studio PRIME 1 avevano mostrato che l'RT era ben tollerata, senza compromettere la QoL globale. Lo studio CALGB 9343 ha poi evidenziato che, in pazienti a rischio molto basso, la chirurgia conservativa e il trattamento con tamoxifene, con o senza WBI, si è tradotto in un tasso di recidiva locale a 10 anni del 2% nelle donne sottoposte alla RT e del 9% nel gruppo non sottoposto all'RT (no-RT).

«Recentemente, i risultati a 5 anni dello studio PRIME 2, che ha un disegno simile al CALGB 9343, hanno dimostrato che l'RT ha ridotto significativamente il rischio di recidiva dal 4,1% all'1,3%» ha affermato Kunkler nella sua presentazione.

Indagata la non effettuazione dell'irradiazione del seno intero

Per lo studio PRIME-2, I ricercatori hanno reclutato 1326 pazienti che, da aprile 2003 a dicembre 2009, sono state assegnate all'effettuazione (668 pazienti) o alla non effettuazione (658 pazienti) della WBI con 40-50 Gy in 15-25 frazioni.

Le pazienti eleggibili avevano un'età pari o superiore a 65 anni, un carcinoma mammario invasivo unilaterale confermato istologicamente, di stadio T1-2 (fino a 3 cm) N0, M0, con recettori ormonali positivi, margini di escissione liberi (minimo 1 mm), linfonodi ascellari negativi (pN0) ed erano state precedentemente trattate con terapia endocrina adiuvante. Erano incluse anche pazienti che avevano tumori di grado 3 o invasione linfovascolare, ma non entrambi.

L'endpoint primario dello studio era il tasso di recidiva ipsilaterale del tumore al seno (IBTR), mentre gli endpoint secondari erano i tassi di recidiva regionale, cancro al seno controlaterale e metastasi a distanza, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS).

Il target di arruolamento era di 1300 pazienti, calcolato per rilevare una differenza del 3% nei tassi di IBTR a 5 anni, con una potenza dell'80% e una significatività del 5%. Entrambi i bracci dello studio erano ben bilanciati per i vari parametri.

«La maggior parte delle pazienti aveva tumori inferiori a 20 mm» ha precisato Kunkler. «In termini di grado, oltre il 95% delle donne aveva tumori di grado 1 o 2, con una minoranza di pazienti con tumori di grado 3» ha aggiunto l'autore.

Differenza tra i tassi di recidiva ipsilaterale, endpoint primario raggiunto

Il follow-up mediano era di 7,3 anni.
A 10 anni, l'IBTR è risultato del 9,8% (IC al 95% 6,5-13,2%) nel braccio no-RT e dello 0,9% (IC al 95% 0,1-1,6%) nel braccio RT, con un rapporto di rischio (HR) pari a 0,12 (IC al 95% 0,05-0,31, P < 0,0001) nel braccio RT.

Riguardo agli endpoint secondari, si è registrata una maggiore incidenza di recidive regionali nel braccio no-RT (2,3%) rispetto al braccio RT (0,5%; P = 0,014). Non si sono, però, osservate

differenze in termini di recidiva a distanza, cancro al seno controlaterale o nuovi carcinomi non mammari, ha detto Kunkler.

Il tasso di OS a 10 anni non ha mostrato alcuna differenza nel braccio no-RT (80,4%) rispetto al braccio RT (81,0%). Allo stesso modo, non si sono osservate differenze di sopravvivenza libera da metastasi tra il braccio no-RT e il braccio RT (rispettivamente 98,1% contro 96,4%, P = 0,28).

I decessi causati da cancro al seno sono stati otto (9%) nel braccio no-RT rispetto a tre (4%) nel braccio RT. «La maggior parte dei decessi», ha specificato Kunkler «non sono stati causati da una recidiva del cancro al seno, né si è osservata alcuna influenza significativa dell'RT su questo parametro (P = 0,17)».

Effetto dei recettori per gli estrogeni

I ricercatori hanno effettuato anche un'analisi di sottogruppo degli esiti (non pianificata nel protocollo) in funzione dello stato dei recettori per gli estrogeni (ER) nel braccio no-RT. Hanno confrontato pazienti rispettivamente con espressione elevata o bassa degli ER, riscontrando nelle donne con espressione elevata degli ER un tasso di fallimento a 10 anni del 9,2%, rispetto al 18,8% nelle pazienti con bassa espressione degli ER (P = 0,007). «Dovremmo essere cauti nel non effettuare l'RT in pazienti che hanno una bassa espressione degli ER» ha commentato Kunkler.

Nessuna variazione di sopravvivenza globale

«La maggior parte dei decessi (il 93,4%) nella popolazione dello studio PRIME-2 non è stata causata dal cancro al seno», ha specificato Kunkler.

«I dati di follow-up a 10 anni dello studio mostrano che nelle pazienti con tumori al di sotto dei 3 cm, con recettori ormonali positivi e linfonodi negativi, l'evitamento della WBI post-operatoria si è associato a un tasso a 10 anni di IBTR solo del 9,8%. Sebbene questo tasso sia ridotto in modo significativo dalla RT (allo 0,9%)», ha precisato l'autore «la riduzione assoluta è modesta, e non si sono osservate differenze nelle incidenze di metastasi a distanza e cancro al seno contralaterale; né di OS, e si è riscontrata solo una piccola ma significativa differenza in termini di recidiva regionale».

Questi dati, ha concluso Kunkler, suggeriscono che l'RT post-operatoria in questo gruppo di pazienti che stanno effettuando una terapia ormonale adiuvante non ha impatto sull'OS nel contesto degli attuali approcci di terapia adiuvante locale e sistemica, e che la maggior parte delle pazienti in entrambi i bracci dello studio è morta per cause non correlate al tumore mammario o al suo trattamento.

Arturo Zenorini

Bibliografia

I. Kunkler, et al. PRIME 2 randomized trial (Postoperative Radiotherapy in Minimum-Risk Elderly): wide local excision and adjuvant hormonal therapy +/- whole breast irradiation in women ≥65 years with early invasive breast cancer: 10 year results. SABCS 2020; poster GS2-3. Leggi

Tumore al seno HER2-positivo con metastasi cerebrali, tripletta con tucatinib ritarda il deterioramento della qualità di vita

La tripletta tucatinib, trastuzumab e capecitabina ha dimostrato di prolungare in modo significativo il tempo di deterioramento della qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) nei pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo, con metastasi cerebrali. Lo evidenziano i risultati di un'analisi dello studio registrativo di fase 3 **HER2CLIMB** presentata al San Antonio Breast Cancer Symposium 2020.

Beneficio di tucatinib indipendente dalle metastasi cerebrali

L'analisi primaria dello studio randomizzato HER2CLIMB aveva già dimostrato come la tripletta con tucatinib sia in grado di offrire un beneficio clinico indipendentemente dalla presenza di metastasi cerebrali.

Dopo una durata mediana della terapia di 7,3 mesi nel braccio assegnato a tucatinib e 4,4 mesi nel braccio placebo, il trattamento con la tripletta contenente tucatinib si è associato a una riduzione del 46% del rischio di progressione o morte, secondo la valutazione centralizzata di revisori indipendenti in cieco (HR 0,54; IC al 95% 0,42-0,71; P < 0,001). Inoltre, la combinazione con tucatinib si è associata a una riduzione del 34% il rischio di decesso (HR 0,66; IC al 95% 0,50-0,88; P = 0,005). In più, la riduzione del rischio di progressione o morte nei pazienti con metastasi cerebrali è risultata del 52% (HR 0,48; IC al 95% 0,34-0,69; P < 0,001).

Lo studio HER2CLIMB e l'effetto di tucatinib sulla qualità di vita

Poiché nei pazienti che hanno un carcinoma mammario metastatico la progressione della malattia può avere un impatto negativo sulla qualità della vita, specialmente se la metastatizzazione avviene a livello cerebrale, nell'analisi presentata al SABCS i ricercatori si sono proposti di valutare l'impatto di tucatinib sulla HRQoL nei pazienti dello studio HER2CLIMB con metastasi all'encefalo.

Per poter essere arruolati nello studio, i pazienti dovevano avere un carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, avere ricevuto un precedente trattamento con trastuzumab, pertuzumab o trastuzumab emtansina (T-DM1), avere un performance status ECOG di 0 o 1 e avere effettuato una risonanza magnetica cerebrale al basale. In particolare, il 48,3% dei pazienti nel braccio tucatinib aveva metastasi cerebrali al basale precedentemente non trattate, oppure trattate e stabili, o trattate e in progressione.

I partecipanti sono stati assegnati secondo un rapporto 2:1 a due bracci di trattamento: il primo, di 410 pazienti, è stato trattato con tucatinib 300 mg per os due volte al giorno, seguiti da trastuzumab 6 mg/kg ogni 3 settimane con una dose di carico di 8 mg/kg g il giorno 1 nel ciclo 1 in un ciclo di 21 giorni, nonché capecitabina 1000 mg/m² per os due volte al giorno nei giorni

1-14; il secondo, di 202 pazienti, è stato trattato con un placebo in combinazione con la stessa dose di trastuzumab e capecitabina e lo stesso schema del braccio sperimentale.

Valutazione della qualità della vita

Su 612 pazienti arruolati, i dati sull'HRQoL erano disponibili per 331 pazienti, di cui 164 con metastasi cerebrali (107 nel braccio tucatinib e 57 nel braccio placebo). Le valutazioni della HRQoL sono state eseguite al basale, ai cicli 3, 5 7 e 9 e durante il follow-up, a 30 giorni.

Le valutazioni si sono concentrate sullo stato di salute generale, misurato utilizzando la scala analogica visiva (VAS), nonché sul tempo al deterioramento della QoL, che è stato definito come una diminuzione di 7 punti nella VAS. La variazione rispetto al basale di fattori riportati dai singoli pazienti era un altro punto focale dell'analisi e comprendeva la mobilità, la cura personale, le attività abituali, il dolore e il disagio, nonché ansia e depressione. Le variazioni di questi fattori sono state valutate su una scala da 1 a 5, dove 1 indica l'assenza di cambiamento e 5 la presenza di problemi estremamente gravi.

Le caratteristiche dei pazienti al basale erano confrontabili tra la popolazione totale dello studio, quella con metastasi cerebrali e quella con metastasi cerebrali nella quale si è valutata l'HRQoL. In queste due popolazioni, i pazienti nel braccio tucatinib erano già stati sottoposti a una mediana di quattro linee precedenti di terapia in generale e una mediana di due linee di terapia nel setting metastatico, mentre quelli del braccio placebo a una mediana di tre linee precedenti di terapia, in generale e nel setting metastatico.

Ritardo significativo del tempo di deterioramento della qualità di vita con tucatinib

I risultati dell'analisi presentata al SABCS non hanno mostrato differenze significative nell'HRQoL tra braccio sperimentale e braccio di controllo.

Inoltre, l'aggiunta di tucatinib a trastuzumab e alla chemioterapia ha ritardato in modo significativo il tempo al peggioramento dell'EQ-5D-5L Health Score rispetto al placebo.

I pazienti assegnati alla tripletta contenente tucatinib hanno mostrato una riduzione del 49% del rischio di deterioramento rispetto ai controlli (HR= 0,51; IC al 95%: 0,28-0,93) e la mediana del tempo al peggioramento dell'HRQoL non è stata raggiunta nel braccio sperimentale, mentre è risultata di 5,5 mesi nel braccio trattato con il placebo.

Sebbene non si siano osservati nei pazienti cambiamenti evidenti per quanto riguarda la mobilità, le attività abituali, il dolore e il disagio, la cura personale, la depressione e l'ansia durante il corso del trattamento, i ricercatori hanno notato un deterioramento della mobilità, delle attività abituali, del dolore e del disagio e della cura personale dopo l'interruzione del trattamento in entrambi i bracci.

In conclusione

«L'aggiunta di tucatinib a trastuzumab e capecitabina nella terapia di pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo e metastasi cerebrali conferma un miglioramento del tempo al deterioramento dell'HRQoL», ha detto **Carey K. Anders**, della Duke University di Durham, in North Carolina. «Assieme ai miglioramenti della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale, questo è un risultato importante e clinicamente significativo.

«Futuri outcome di interesse potrebbero includere il tempo alla radioterapia e il tipo di radioterapia e i miglioramenti nella neurocognizione», ha concluso l'autrice.

Bibliografia

A. Wardley, et al. Impact of tucatinib on health-related quality of life in patients with HER2+ metastatic breast cancer with stable and active brain metastases. SABCS 2020; abstract PD13-04. Leggi

Cellule tumorali circolanti marker prognostico nel carcinoma mammario metastatico

Una determinazione precoce del numero di cellule tumorali circolanti (CTC) potrebbe essere una misura prognostica di sopravvivenza globale nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico. È quanto emerge da una metanalisi presentata al San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020.

«Le risposte al trattamento del cancro al seno sono tipicamente monitorate mediante l'imaging convenzionale, ma questo metodo richiede tempo - circa 3 mesi, a seconda del sottotipo - prima che i cambiamenti possano essere rilevati», ha spiegato il primo autore del lavoro, **Wolfgang Janni**, dello Ulm University Hospital di Ulm, in Germania. «Eravamo interessati a determinare se la risposta al trattamento e la prognosi potessero essere previste in anticipo utilizzando un semplice esame del sangue», ha aggiunto il professore.

Cellule tumorali circolanti possibile marker di sopravvivenza

In questo studio, Janni e colleghi hanno valutato il potenziale delle CTC, liberate dal tumore primario nel flusso sanguigno, come marker prognostico di sopravvivenza globale. I ricercatori hanno analizzato i set di dati aggregati di studi randomizzati e controllati che hanno incluso complessivamente 4079 pazienti con carcinoma mammario metastatico, in cui sono state misurate le CTC al basale e al follow-up utilizzando il test CellSearch. Il tempo mediano dal basale al follow-up è stato di 29 giorni. I cambiamenti nei livelli di CTC tra le due misurazioni sono stati analizzati per determinare l'associazione con la sopravvivenza globale.

L'analisi dei dati ha evidenziato 2961 pazienti CTC-positive al basale, delle quali 1855 sono rimaste CTC-positive dopo l'inizio del trattamento (positive/positive) e 1106 hanno avuto una conversione a CTC-negative (positive/negative). Delle 1118 pazienti che erano CTC-negative al basale, 813 sono rimaste CTC negative (negative/negative), mentre 305 sono diventate CTC-positive (negative/positive).

Outcome differenti nei diversi gruppi

La sopravvivenza globale media più elevata è stata riscontrata nelle pazienti negative/negative (47 mesi), seguite da quelle positive/negative (32,2 mesi), quelle negative/positive (29,67 mesi) e, infine, quelle positive/positive (17,87 mesi).

Rispetto alle pazienti negative/negative, il rischio di morte è risultato maggiore del 215% per le pazienti con positive/positive, del 74% più elevato per quelle negative/positive e maggiore del 52% per le pazienti positive/negative. Per le donne CTC-positive al basale, quelle in cui si è mantenuta la positività al follow-up hanno mostrato un rischio di morte del 51% maggiore rispetto a quelle diventate CTC-negative.

Tendenze simili si sono riscontrate anche quando i ricercatori hanno analizzato le dinamiche delle CTC a seconda del sottotipo di carcinoma mammario, includendo i tumori positivi per i recettori ormonali, gli HER2-positivi e i tripli negativi. Infatti, si è trovata un'associazione tra dinamica delle CTC e sopravvivenza globale per tutti i sottotipi di neoplasia mammaria considerati.

In conclusione

«Questi dati indicano che le dinamiche delle CTC possono prevedere la traiettoria della malattia poco più di 4 settimane dopo l'inizio del trattamento», ha commentato Janni. «Ciò fornisce un vantaggio rispetto ai metodi di imaging convenzionali e può aiutare i medici a determinare precocemente se un trattamento debba essere continuato. È anche assai rassicurante che la valutazione delle dinamiche delle CTC nel sangue abbia predetto i risultati per tutti i sottotipi di carcinoma mammario», ha concluso il ricercatore.

Bibliografia

W. Janni, et al. Clinical utility of repeated circulating tumor cell (CTC) enumeration as early treatment monitoring tool in metastatic breast cancer (MBC) - a global pooled analysis with individual patient data. SABSC 2020; abstract GS4-08 . Leggi

Tumore al seno triplo negativo metastatico, beneficio di pembrolizumab in prima linea indipendente dal partner chemioterapico

Nei pazienti con carcinoma mammario triplo negativo avanzato o metastatico, l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia di prima linea migliora la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e altri outcome (TNBC) indipendentemente dal tipo di chemioterapia utilizzata e in tutti i sottogruppi chiave di pazienti. Lo suggeriscono nuove analisi dello studio di fase 3 **KEYNOTE-355**, presentate al San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS).

Le analisi hanno evidenziato anche una tendenza verso un miglioramento degli outcome all'aumentare dell'espressione di PD-L1 nel tumore, misurata con il Combined Positive Score (CPS).

«Questi dati supportano ulteriormente il ruolo dell'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia standard di prima linea del TNBC metastatico», ha detto durante la sua presentazione **Hope S. Rugo**, dell'Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center della University of California San Francisco.

Nel novembre scorso, proprio sulla base dei risultati dello studio KEYNOTE-355 pembrolizumab ha ricevuto dalla Food and drug administration l'approvazione accelerata, in combinazione con la chemioterapia, per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario triplo negativo recidivato localmente e non rescecabile o metastatico, il cui tumore presenta un'espressione elevata di PD-L1 (CPS ≥ 10).

Lo studio KEYNOTE-355

Lo KEYNOTE-355 (NCT02819518) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco condotto su pazienti con carcinoma mammario con recidiva locale non operabile o metastatico, non trattati in precedenza con la chemioterapia nel setting metastatico, e per i quali erano passati almeno 6 mesi dal trattamento con intento curativo.

Lo studio ha coinvolto 847 pazienti, assegnati secondo un rapporto 2:1 al trattamento con pembrolizumab più la chemioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina più carboplatino, a scelta del clinico) o la chemioterapia da sola, fino alla progressione della malattia, allo sviluppo di una tossicità non accettabile o al ritiro del consenso.

Analisi in base al tipo di chemioterapia partner e all'espressione di PD-L1

Nell'analisi presentata al SABCS, i pazienti sono stati stratificati in base al tipo di chemioterapia partner e all'espressione di PD-L1 nel tumore al basale e all'aver fatto o meno un trattamento precedente con lo stesso tipo di chemioterapia nel setting (neo)adiuvante.

I pazienti con metastasi attive del sistema nervoso centrale, malattie autoimmuni o in terapia con steroidi sistemici non potevano partecipare allo studio.

Gli endpoint primari del trial erano due: la PFS valutata mediante revisione centrale indipendente, in cieco, e la sopravvivenza globale (OS), nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥1 e CPS ≥10) e in tutte i partecipanti (popolazione intention-to-treat, ITT]). Gli endpoint secondari comprendevano, invece, il tasso di risposta complessivo (ORR), la durata della risposta (DoR), il tasso di controllo della malattia (DCR) e la sicurezza. L'effetto del trattamento sia nella popolazione PD-L1-positiva sia nella popolazione ITT a seconda del partner chemioterapico era un endpoint esplorativo del trial.

Quasi il 40% dei pazienti con elevata espressione di PD-L1

Le caratteristiche basali dei partecipanti erano ben bilanciate nei due bracci dello studio. L'età mediana era in entrambi i bracci di 53 anni e circa il 40% dei pazienti aveva un performance status ECOG di 1.

Circa i tre quarti dei pazienti (75,1%) avevano un CPS ≥ 1 e quasi il 40% un CPS ≥10.

La doppietta gemcitabina/carboplatino è risultato il backbone chemioterapico utilizzato più frequentemente, in quasi il 55% dei pazienti, seguito da nab-paclitaxel in circa un terzo; il resto ha ricevuto paclitaxel. Inoltre, la maggior parte dei partecipanti non era stato esposto in precedenza allo stesso regime chemioterapico scelto nello studio come backbone da associare a pembrolizumab.

Pembrolizumab aggiunto alla chemio ritarda la progressione

All'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), sono stati presentati i risultati di PFS, che hanno mostrato come nella popolazione ITT l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia di prima linea abbia prolungato la PFS rispetto alla sola chemio, con una mediana di 9,7 mesi contro 5,6 mesi e una riduzione del rischio di progressione o decesso del 18% (HR 0,82).

Le analisi hanno mostrato che il miglioramento della PFS associato all'aggiunta di pembrolizumab è aumentato all'aumentare dell'espressione di PD-L1; infatti, nei pazienti con CPS ≥ 1 la riduzione del rischio di progressione o decesso è risultata del 26% (HR 0,74; P = 0,0014) e in quelli con CPS ≥ 10 del 35% (HR 0,65; P = 0,0012).

Miglioramento della PFS con pembrolizumab indipendente dal tipo di chemioterapia partner

Nell'attuale analisi, sono stati presentati i risultati di PFS a seconda del tipo di partner chemioterapico utilizzato, nonché i dati relativi ai principali endpoint secondari di efficacia, che sono risultati costantemente a favore di pembrolizumab.

I partner chemioterapici includevano nab-paclitaxel ev 100 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni; paclitaxel ev 90 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni; o gemcitabina 1000 mg/m² più carboplatino AUC 2 nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni. Pembrolizumab 200 mg ev è stato somministrato ogni 3 settimane per un massimo di 35 cicli.

Gli HR per la PFS sono risultati sempre a favore di pembrolizumab più la chemioterapia, indipendentemente dalla scelta del partner chemioterapico e del grado di espressione di PD-L1.

Il beneficio maggiore di PFS si è riscontrato nel sottogruppo trattato con paclitaxel come partner chemioterapico, sia nei pazienti con CPS ≥ 10 (HR, 0,33; IC al 95% 0,14-0,76), sia nel sottogruppo con CPS ≥ 1 (HR 0,46; IC al 95% 0,26-0,82) sia nella popolazione ITT (HR 0,57; IC al 95% 0,35-0,93).

Tuttavia, la Rugo ha sottolineato che quest'ultima analisi era solo esplorativa e non è possibile trarre conclusioni che indichino quale sia il backbone chemioterapico ottimale in combinazione con pembrolizumab. «Sebbene le analisi dei sottogruppi in funzione del tipo di chemioterapia fossero previste dal protocollo, lo studio non aveva la potenza statistica sufficiente per confrontare l'efficacia tra i gruppi trattati con i con diversi regimi chemioterapici e decretare il vincitore» ha detto l'autrice.

	CPS ≥ 10		CPS ≥ 1		All pts	
	Pembro + Chemo N = 220	**Pbo + Chemo N = 103**	**Pembro + Chemo N = 425**	**Pbo + Chemo N = 211**	**Pembro + Chemo| N = 566**	**Pbo + Chemo N = 281**
PFS, mo median (95% CI)	9.7 (7.6 - 11.3)	5.6 (5.3 - 7.5)	7.6 (6.6 - 8.0)	5.6 (5.4 - 7.4)	7.5 (6.3 - 7.7)	5.6 (5.4 - 7.3)
HR (95% CI)	0.65 (0.49 - 0.86)		0.74 (0.61 - 0.90)		0.82 (0.69 - 0.97)	
PFS by on-study chemo, (*n [%]*) mo median(95% CI)						
Nab-Paclitaxel	(*63 [28.6%]*) 9.9	(*36 [35.0%]*) 5.5	(*130 [30.6%]*) 6.3	(*74 [35.1%]*) 5.3	(*173 [30.6%]*) 7.5	(*95 [33.8%]*) 5.4
HR (95% CI)	0.57 (0.34 - 0.95)		0.66 (0.26 - 0.82)		0.69 (0.51 - 0.93)	
Paclitaxel	(*33 [15.0%]*) 9.6	(*11 [10.7%]*) 3.6	(*62 [14.6%]*) 9.4	(*22 [10.4%]*) 3.8	(*82 [14.5%]*) 8.0	(*32 [11.4%]*) 3.8
HR (95% CI)	0.33 (0.14 - 0.76)		0.46 (0.26 - 0.82)		0.57 (0.35 - 0.93)	
Gemcitabine-Carboplatin	(*124 [56.4%]*) 8.0	(*56 [54.4%]*) 7.2	(*233 [54.8%]*) 7.5	(*115 [54.5%]*) 7.5	(*311 [54.9%]*) 7.4	(*154 [54.8%]*) 7.4
HR (95% CI)	0.77 (0.53 - 1.11)		0.86 (0.66 - 1.11)		0.93 (0.74 - 1.16)	
ORR, % (95% CI)	53.2 (46.4 - 59.9)	39.8 (30.3 - 49.9)	45.2 (40.4 - 50.0)	37.9 (31.3 - 44.8)	41.0 (36.9 - 45.2)	35.9 (30.3 - 41.9)
DCR, % (95% CI)	65.0 (58.3 - 71.3)	54.4 (44.3 - 64.2)	58.6 (53.7 - 63.3)	53.6 (46.6 - 60.4)	56.0 (51.8 - 60.1)	51.6 (45.6 - 57.6)
DOR, mo, median (range)	19.3 (1.6+ - 29.8)	7.3 (1.5 - 32.5+)	10.1 (1.0+ - 29.8)	6.5 (1.5 - 32.5+)	10.1 (1.0+ - 29.8)	6.4 (1.5 - 32.5+)

"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.

Risposta e durata della risposta maggiori all'aumentare dell'espressione di PD-L1

Analogamente alla PFS, anche il tasso di risposta complessivo (ORR) è risultato migliore all'aumentare dell'espressione di PD-L1. Nel sottogruppo con CPS ≥ 10, l'ORR è risultato del 53,2% con pembrolizumab più la chemioterapia contro 39,8% con la sola chemioterapia, mentre nel sottogruppo con CPS ≥ 1 gli ORR corrispondenti sono risultati rispettivamente del 45,2% e 37,9% e nella popolazione ITT rispettivamente del 41% contro 35,9%. Un andamento simile si è visto per il DCR.

Anche la correlazione tra risposta del tumore a pembrolizumab e CPS è risultata indipendente dal tipo di partner chemioterapico utilizzato.

L'arricchimento di PD-L1 è risultato correlato anche a differenze maggiori nella DoR mediana tra il braccio trattato con la combinazione con pembrolizumab e quello di controllo. Infatti, la DoR mediana è risultata di 19,3 mesi nel braccio trattato con pembrolizumab rispetto a 7,3 mesi nel braccio trattato con

la sola chemioterapia nella popolazione con CPS ≥ 10, rispettivamente di 10,1 mesi contro 6,5 mesi nella popolazione con CPS ≥ 1 e rispettivamente di 10,1 mesi contro 6,4 mesi nella popolazione ITT.

Dati di OS non ancora maturi

Durante la discussione, **Sylvia Adams**, del New York University Perlmutter Cancer Center di New York City, ha sottolineato come, nonostante questi risultati, PD-L1 rimanga un biomarker imperfetto nel caso del tumore al seno triplo negativo metastatico, anche se, ha aggiunto, «è il migliore ad oggi disponibile».

Per quanto riguarda la disponibilità dei dati di OS, per i quali c'è grande attesa, la Rugo ha riferito che questi risultati dovrebbero essere disponibili l'anno prossimo.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

H.S. Rugo, et al. Additional efficacy endpoints from the phase 3 KEYNOTE-355 study of pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line therapy for locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. SABCS 2020; abstract GS3-01. Leggi

Carcinoma mammario HER2+, neratinib in aggiunta alla chemio ritarda la progressione nei casi con metastasi cerebrali

Secondo un'analisi dello studio **NALA** presentata durante il San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), la combinazione di neratinib e capecitabina ha mostrato una riduzione del 34% del rischio di progressione di malattia o morte rispetto alla combinazione lapatinib e capecitabina in pazienti con tumore al seno HER2+ che avevano metastasi al sistema nervoso centrale (SNC) al basale.

All'interno del sottogruppo di 101 pazienti (il 16,3%) con metastasi al basale, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata superiore tra coloro che hanno ricevuto la combinazione con neratinib (51 pazienti) rispetto al regime contenente lapatinib (50 pazienti): 7,8 contro 5,5 mesi (HR 0,66; IC al 95% 0,41-1,05).

Dunque, «i dati suggeriscono un'associazione tra neratinib e un miglioramento in termini di PFS ed esiti cerebrali in pazienti con metastasi del SNC da cancro al seno metastatico positivo all'HER2», ha dichiarato l'autrice principale dello studio, **Cristina Saura**, direttrice della Breast Cancer Unit al Vall d'Hebrón University Hospital di Barcellona. «Questi risultati sono coerenti con quelli di altri tre studi prospettici».

Benefici evidenziati in precedenza contro le metastasi cerebrali

"Lo sviluppo di metastasi nell'SNC rappresenta una sfida considerevole nel trattamento del cancro al seno metastatico a causa della limitata disponibilità di trattamenti basati su prove» ha ricordato Saura. «Fino al 50% dei pazienti con cancro mammario HER2+ sviluppa metastasi del SNC durante il decorso della loro malattia» ha aggiunto.

Neratinib, pan-inibitore irreversibile delle tirosin chinasi di HER, ha già dimostrato di essere attivo contro le metastasi del SNC in pazienti con tumore al seno HER2+ in due studi di fase 2 (NEfERT-T e TBCRC 022) e nello studio di fase 3 NALA, ha aggiunto Saura, specificando che vantaggi significativi per gli endpoint predefiniti relativi al SNC sono stati riportati nello studio NEfERT-T e confermati nello studio NALA.

Al SABCS, Saura ha presentato i risultati di un'analisi esplorativa su pazienti arruolati nel NALA che presentavano coinvolgimento dell'SNC al momento dell'arruoalmento.

Il disegno dello studio NALA

Lo studio NALA è un trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, che ha arruolato 621 pazienti con cancro al seno metastatico e malattia HER2+ confermata centralmente.

Le caratteristiche dei pazienti erano ben bilanciate al basale. Quasi l'80% dei pazienti in ogni braccio aveva un'età < 65 anni e circa l'80% dei pazienti in ogni braccio aveva una malattia viscerale. Il 69% era già stato sottoposto a due precedenti trat-

tamenti anti-HER2 per il cancro al seno metastatico mentre il restante 31% ne aveva ricevuti tre o più.

I precedenti regimi anti-HER2 includevano trastuzumab (38%), trastuzumab più pertuzumab (7,5%), trastuzumab più trastuzumab emtansina (T-DM1) (20%) e trastuzumab più pertuzumab più T-DM1 (35%).

Potevano essere inclusi nello studio pazienti con malattia cerebrale metastatica asintomatica gestita con dosi stabili di corticosteroidi per almeno 14 giorni prima della randomizzazione, mentre erano esclusi i pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche o instabili.

I partecipanti sono stati randomizzati in proporzione 1:1 in cicli da 21 giorni di neratinib 240 mg al giorno più capecitabina (1500 mg/m² nei giorni 1-14) (307 pazienti) o lapatinib 1250 mg al giorno più capecitabina (2000 mg/m² nei giorni 1-14) (314 pazienti). Inoltre, i pazienti nel braccio neratinib hanno ricevuto anche profilassi antidiarroica con loperamide.

I due endpoint primari erano PFS e sopravvivenza globale (OS), mentre un endpoint secondario predefinito era il tempo all'intervento per malattia del SNC sintomatica.

Sopravvivenza senza progressione più lunga con neratinib rispetto a lapatinib

Questi i principali risultati dello studio principale: rispetto al regime lapatinib, la combinazione neratinib più capecitabina è risultata associata a una PFS migliore rispetto alla combinazione a base di lapatinib (HR 0,76; P = 0,0059), con un miglioramento medio di 2,2 mesi (8,5 contro 5,6 mesi; HR 0,50; P = 0,0004), a una migliore durata della risposta, ma non a un'OS statisticamente superiore (HR 0,881; P = 0,2098).

Nella popolazione intention-to-treat (ITT), inoltre, il numero di interventi per la malattia del SNC è risultato significativamente inferiore con la combinazione neratinib/capecitabina rispetto a lapatinib/capecitabina, con un'incidenza cumulativa del 22,8% contro 29,2% (P = 0,043).

Proprio sulla base di risultati dello studio NALA, nel febbraio 2020 la Food and drug administration ha concesso a neratinib un ampliamento delle indicazioni, così da includere anche il trattamento, in combinazione con capecitabina, di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2+ avanzato o metastatico già sottoposti ad almeno due regimi precedenti a base di agenti anti-HER2 nel setting metastatico.

Analisi esplorativa su pazienti con malattia nell'SNC al basale

Dei 621 pazienti arruolati nello studio NALA, 101 (16%) avevano una malattia a carico del SNC al basale documentata mentre 520 (74%) non la avevano.

Dati aggiuntivi dell'analisi sul sottogruppo di pazienti con metastasi del SNC al basale hanno mostrato, in modo simile alla popolazione complessiva dello studio, l'assenza di differenze di OS tra i due bracci di trattamento. In relazione agli esiti specifici del SNC, l'incidenza a 12 mesi di interventi per metastasi del SNC è stata del 25,5% nel braccio trattato con neratinib e del 36,0% in quello trattato con lapatinib.

Inoltre, i dati suggeriscono un'associazione tra neratinib e un miglioramento della PFS nell'SNC, un endpoint composito *ad hoc* volto a valutare la progressione della malattia nel cervello o la morte per qualsiasi causa. In questo caso, la mediana della PFS nell'SNC è risultata di 12,4 mesi nel braccio neratinib rispetto a 8,3 mesi con lapatinib (HR 0,62; IC al 95% 0,32-1,18).

Nello studio NALA sono stati inclusi anche pazienti con malattia leptomeningea (LMD). I risultati aggiornati hanno mostrato che due di questi pazienti trattati con neratinib/capecitabina hanno avuto una progressione della malattia dopo 5,6 e 9,8 mesi e un'OS di 17,4 e 19,8 mesi, rispettivamente. Un paziente con LMD trattato con lapatinib ha avuto una progressione della malattia dopo 4,3 mesi e un'OS di 6,5 mesi.

Sicurezza di neratinib nei pazienti con metastasi cerebrali al basale in linea con i dati già noti

Per quanto riguarda la sicurezza nei pazienti con metastasi dell'SNC al basale, questa è risultata coerente con quella già evidenziata nella popolazione complessiva dello studio NALA.

Gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea, nausea, vomito e sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare. Inoltre, eventi avversi di grado 1-4 frequenti a carico dell'SNC sono risultati mal di testa (18% con neratinib rispetto a 29% con lapatinib), vertigini (18% contro 16%, rispettivamente), emiparesi (4% contro 4%), convulsioni (4% contro 4%) e disturbi dell'andatura (0% contro 8%).

In conclusione

«Indipendentemente dallo stato delle metastasi dell'SNC al basale, i pazienti sembrano avere risultati migliori nel braccio neratinib più capecitabina rispetto al braccio lapatinib più capecitabina» ha concluso Saura.

Questi risultati dallo studio NALA si aggiungono alla mole crescente di dati sull'efficacia di neratinib in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ che ha dato metastasi al cervello e può suggerire un ruolo per neratinib come opzione di trattamento sistemico nella gestione dei pazienti HER2+ con metastasi cerebrali già trattati con terapie a base di anticorpi anti-HER2.

Arturo Zenorini

Bibliografia

C. Saura, et al. Impact of neratinib plus capecitabine on outcomes in HER2-positive metastatic breast cancer patients with central nervous system disease at baseline: findings from the phase 3 NALA trial. SABCS 2020; poster PD13-09. Leggi

Tumore al seno triplo negativo, atezolizumab neoadiuvante non impatta su attività quotidiane e qualità della vita

In pazienti con carcinoma mammario triplo negativo in stadio iniziale, il trattamento neoadiuvante con l'inibitore di PD-L1 atezolizumab più nab-paclitaxel seguito da doxorubicina più ciclofosfamide migliora i tassi di risposta patologica completa (pCR) rispetto alla sola chemioterapia (più un placebo) senza impattare maggiormente sulle attività quotidiane o la qualità di vita. Lo evidenziano i risultati di un'analisi dei Patient Reported Outcomes (PRO) dello studio **IMpassion031**, presentata al recente San Antonio Breast Cancer Symposium.

L'analisi primaria del trial, presentata al congresso ESMO 2020, ha evidenziato come il trattamento neoadiuvante con atezolizumab più nab-paclitaxel seguito dalla chemioterapia migliori in modo significativo rispetto alla sola chemio più un placebo il tasso di pCR, che era l'endpoint primario del trial, indipendentemente dallo stato di PD-L1: 57,6% contro 41,1% rispettivamente (P = 0,0044).

Valutare l'impatto sulla qualità di vita

Tuttavia, «bilanciare efficacia e tossicità è fondamentale in un setting come quello del tumore al seno triplo negativo in stadio iniziale, che è potenzialmente curabile», ha ricordato la prima firmataria dello studio **Elizabeth Ann Mittendorf**, del Brigham and Women's Hospital e direttrice del Breast Immuno-Oncology Program presso il Dana-Farber Cancer Institute.

Nella nuova analisi, quindi, la Mittendorf e i colleghi hanno voluto valutare se il miglioramento nell'efficacia clinica ottenuto grazie all'aggiunta dell'immunoterapia con atezolizumab alla chemioterapia fosse accompagnato da un calo delle prestazioni nelle attività quotidiane dei pazienti o della qualità di vita.

Lo studio IMpassion031

Lo studio IMpassion031 (NCT03197935) è un trial randomizzato e controllato di fase 3 che ha incluso pazienti 333 pazienti con un tumore al seno triplo negativo, con tumore primitivo di almeno 2 cm, in stadio cT2-cT4, cN0-cN3 e cM0, con uno stato di PD-L1 noto e con un performance status ECOG pari a 0 o 1.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale e secondo un rapporto 1:1 al trattamento neoadiuvante con atezolizumab 840 mg per via endovenosa due volte a settimana più nab-paclitaxel ogni 2 settimane seguito da atezolizumab più doxorubicina-ciclofosfamide oppure un placebo più nab-paclitaxel seguito da placebo più doxorubicina-ciclofosfamide. Dopo l'intervento chirurgico, i pazienti sono stati trattati con 11 dosi di atezolizumab 1200 mg ogni 3 settimane oppure sono stati tenuti in osservazione.

Gli endpoint primari dello studio erano i tassi di pCR nella popolazione intent-to-treat (ITT) e nel sottogruppo PD-L1–positi-

vo, mentre, gli endpoint dell'analisi sui PRO includevano la variazione rispetto al basale del funzionamento sociale, emotivo e fisico e dello stato globale di salute, nonché della qualità della vita legata alla salute (HRQoL), misurati con due questionari validati, lo European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) e il Functional Assessment of Cancer Therapy-General single item GP5 (FACT-G GP5).

I risultati

Gli autori hanno riscontrato che il funzionamento fisico medio al basale, che era del 91% nel braccio trattato con atezolizumab (IC al 95% 89-93) e 90% nel braccio di controllo (IC al 95% 88-92), era elevato ed è rimasto comparabile nei due bracci.

Entrambi i bracci hanno mostrato un deterioramento simile e clinicamente significativo del funzionamento fisico all'inizio del ciclo 3 del trattamento neoadiuvante, che si è protratto fino al ciclo 5. Tuttavia, in entrambi i casi si osservato un miglioramento durante la terapia adiuvante e a partire dal ciclo 7 i pazienti hanno iniziato a raggiungere una graduale stabilità sotto questo punto di vista.

Anche per quanto riguarda il funzionamento sociale i ricercatori hanno riscontrato valori medi basali elevati, 89% sia nel braccio atezolizumab (IC al 95% 86-93) sia in quello placebo (IC al 95% 86-92), e anche in questo caso tali valori sono rimasti comparabili tra i due bracci.

Durante il periodo di trattamento neoadiuvante si è osservato un deterioramento clinicamente significativo del funzionamento sociale in entrambi i bracci, che hanno mostrato la stessa entità di deterioramento a partire dall'inizio del ciclo 2 nel braccio atezolizumab o del ciclo 3 nel braccio placebo; questa situazione si è mantenuta per tutto il ciclo 5.

Sebbene i pazienti abbiano continuato a mostrare un impatto negativo sul funzionamento sociale nel setting adiuvante, si è osservata una sua stabilizzazione nel ciclo 9 nel braccio di controllo, mentre i pazienti non ricevevano il trattamento attivo ed erano sotto osservazione. Il fatto che nei pazienti del gruppo atezolizumab non si siano del tutto stabilizzati i parametri di funzionamento sociale sarebbe da attribuire, secondo la Mittendorf, alla necessità di doversi recare in ospedale per sottoporsi alla terapia, situazione giudicata come penalizzante.

In merito alla HRQoL, gli autori hanno documentato valori elevati al basale in entrambe i bracci di trattamento: 79% (IC al 95% 76-82) nel braccio atezolizumab e 76% (IC al 95% 73-79) nel braccio placebo, con un deterioramento clinicamente significativo e di entità paragonabile in entrambi i bracci nel periodo di terapia neoadiuvante, iniziato durante il ciclo 3 e continuato fino al ciclo 5.

In entrambi i bracci si è osservato un miglioramento e un raggiungimento di una stabilità graduale della HRQoL a partire dal ciclo 6 nel periodo di terapia adiuvante. Nel braccio placebo, i pazienti sono stati in grado di tornare ai valori medi basali entro il ciclo 7.

In conclusione

L'analisi dei PRO del trial IMpassion031 è la prima ad esaminare l'impatto di un trattamento con un inibitore del checkpoint immunitario vissuto da pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale. «In questo studio, i pazienti trattati con atezolizumab più la chemioterapia nel setting neoadiuvante non hanno mostrato alcun impatto negativo aggiuntivo sulle attività quotidiane di vita o sulla HRQoL rispetto a quelli trattati con la sola chemioterapia», ha commentato la Mittendorf, ribadendo che il funzionamento fisico e sociale e la HRQoL hanno iniziato a stabilizzarsi, per poi tornare ai livelli basali in entrambi i bracci durante il periodo di trattamento adiuvante.

«Il trattamento del carcinoma mammario in stadio iniziale mira ad essere curativo. In questi casi, dobbiamo essere sicuri che i miglioramenti nei risultati siano controbilanciati da effetti negativi sulla qualità della vita dei pazienti. I nostri risultati suggeriscono che la combinazione dell'inibitore del checkpoint immunitario e la chemioterapia soddisfi questi requisiti», ha concluso l'autrice.

Bibliografia

E.A. Mittendorf, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from the Ph 3 IMpassion031 trial of neoadjuvant (NA) atezolizumab + chemo in early triple-negative breast cancer (eTNBC) SABCS 2020; abstract GS3-02. Leggi

Carcinoma mammario HER2+, combinazione GP2/GM-CSF: a 5 anni sopravvivenza libera da malattia al 100%

L'immunoterapia con GP2 (un peptide derivato da HER2) associata al fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) ha dimostrato di indurre risposte potenti e di associarsi a una sopravvivenza libera da malattia (DFS) del 100% in pazienti con malattia HER2 3+ che hanno ricevuto trastuzumab in adiuvante. È quanto emerge da un'analisi finale dei dati di efficacia a 5 anni di uno studio di fase 2b, presentata durante il San Antonio Breast Cancer Symposium 2020 (SABCS20).

Sono state precedentemente riportate analisi *ad interim* a 3 e 4 anni di questo studio e tre studi di fase 1 che hanno dimostrato che GP2 è sicuro e immunogenico.

«I dati che abbiamo mostrato al SABCS sono importanti perché le curve di sopravvivenza di Kaplan Meier e i dati demografici convalidano ulteriormente i nostri promettenti dati di fase 2b relativi ai pazienti con tumore al seno HER2 3+ e supportano il nostro piano che prevede di iniziare un trial di fase 2 nel 2021» ha dichiarato **Snehal Patel**, primo autore dello studio e amministratore delegato di Greenwich Life Sciences (una biotech focalizzata sullo sviluppo di GP2, che è un'immunoterapia volta a prevenire le recidive del cancro al seno in pazienti sottoposti in precedenza un intervento chirurgico).

Confronto tra associazione GP2/GM-CSF e solo fattore di crescita

Lo studio presentato al SABCS è un basket trial (svolto, cioè, su una popolazione con polipatologia e caratteristiche o biomarcatori predittivi in comune) multicentrico e prospettico, randomizzato, controllato con placebo, in singolo cieco, nel quale sono stati arruolati pazienti HLA-A02 con tumore al seno con linfonodi positivi e pazienti con linfonodi negativi, ma ad alto rischio, con tumori con qualsiasi grado di espressione di HER2 (da 1 a 3+ all'immunoistochimica [IHC]). I partecipanti sono stati assegnati al trattamento con GP2 più GM-CSF o il solo GM-CSF (più un placebo).

La popolazione intent-to-treat (ITT) era composta da 180 pazienti; 168 sono stati trattati in 16 centri clinici e 96 avevano una malattia ad alta espressione di HER2 (3+). Tutti i partecipanti hanno ricevuto sei iniezioni intradermiche di GP2 più GM-CSF (500 mcg GP2; 125 mcg GM-CSF) o un placebo più solo GM-CSF 125 mcg ogni 3-4 settimane nell'ambito della serie di immunizzazione primaria (Primary Immunization Series, PIS) per i primi 6 mesi. In seguito, sono state somministrate ogni 6 mesi quattro iniezioni intradermiche di richiamo (booster) di GP2 più GM-CSF oppure un GM-CSF più un placebo. Le iniezioni di richiamo sono state introdotte durante lo studio, quindi alcuni pazienti non hanno ricevuto tutti e quattro i booster.

Novantasei pazienti con malattia HER2 3+ hanno ricevuto trastuzumab come terapia adiuvante standard e successivamente hanno completato l'intera PIS o il trattamento di controllo; la PIS è stata avviata a una mediana di 17,1 mesi dopo l'intervento chirurgico.

Settantadue pazienti con malattia HER2 da 1 a 2+, che non avevano ricevuto trastuzumab dopo l'intervento chirurgico e poi avevano completato l'intero PIS o il placebo, hanno iniziato la PIS a una mediana di 10,8 mesi dopo l'intervento chirurgico.

Riduzione dei tassi di recidiva, endpoint primario pienamente raggiunto

L'endpoint principale dello studio erano i tassi di recidiva; gli endpoint secondari erano la correlazione con la risposta immunitaria, gli esiti clinici e le tossicità inattese.

Nell'analisi presentata al simposio di San Antonio, il tasso di DFS stimato a 5 anni nei pazienti con espressione di HER2 3+ che sono stati trattati con la combinazione GP2 più GM-CSF e hanno completato la PIS è risultato del 100%, rispetto all'89,4% (IC al 95% 76,2%-95,5%) nei pazienti trattati con il solo GM-CSF più il placebo (P = 0,0338).

Inoltre, il tasso di DFS stimato a 5 anni nei pazienti con pazienti con espressione di HER2 da 1 a 2+ che avevano ricevuto la combinazione e completato la PIS è risultato del 77,1% (IC al 95% 59,5%-87,9%) rispetto al 77,6% (IC al 95% 60,1%-88,2%) di coloro che avevano ricevuto il solo e GM-CSF più il placebo (P = 0,9142).

Positivo profilo di sicurezza e potente risposta immunitaria

Per quanto riguarda la sicurezza, GP2 è risultato ben tollerato senza segnalazioni di gravi effetti collaterali.

Inoltre, ha stimolato una potente risposta immunitaria misurata mediante test cutanei locali e test immunologici, che suggeriscono come l'immunità di picco sia raggiunta a 6 mesi dal completamento della PIS.

Potenziale risposta a una forte esigenza medica insoddisfatta

«Il cancro al seno recidivante colpisce una donna su otto. Circa il 50% delle donne con un cancro al seno ricorrente non risponde a trastuzumab o a trastuzumab emtansina, sviluppando, di conseguenza, un tumore al seno metastatico, con una prognosi infausta. Circa l'80-85% delle pazienti con carcinoma mammario metastatico non sopravvive» ha ricordato Patel. GP2, pertanto, potrebbe rispondere a questa importante esigenza medica insoddisfatta per un vasto numero di donne affette da tumore al seno HER2.

«Questo studio ha dimostrato che il completamento della PIS con GP2+GM-CSF ha prodotto in modo sicuro una potente risposta immunitaria e ha ridotto i tassi di recidiva allo 0% in pazienti con malattia HER2 3+ che erano stati sottoposti a un ciclo standard di trastuzumab dopo l'intervento chirurgico» ha concluso Patel.

L'autore ha anche riferito che si sta avviando uno studio registrativo di fase 3 nel quale saranno trattati con GP2 pazienti con tumore HER2 3+ nel setting neoadiuvante e ha osservato che questo trattamento potrebbe essere efficace anche quando utilizzato in parallelo o in combinazione con terapie a base di trastuzumab in tumori con espressione di HER2 da 1 a 2+ o in altri tipi di tumori che esprimono HER2.

Arturo Zenorini

Bibliografia

S. Patel, et al. Five year median follow-up data from a prospective, randomized, placebo-controlled, single-blinded, multicenter, Phase IIb study evaluating the reduction of recurrences using HER2/neu peptide GP2+GM-CSF vs. GM-CSF alone after adjuvant trastuzumab in HER2 positive women with operable breast cancer. SABCS 2020; poster PS10-23. Leggi

Dopo mastectomia e chirurgia ricostruttiva, possibile aumento del consumo di oppiacei

Le donne con carcinoma della mammella che hanno subito una mastectomia seguita dalla chirurgia ricostruttiva, specialmente se più giovani e sottoposte alla chemioterapia, potrebbero essere a rischio di sviluppare una dipendenza da oppioidi e farmaci sedativi-ipnotici. È quanto emerge da uno studio retrospettivo di coorte, presentato di recente al San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020 e coordinato da **Jacob C. Cogan**, della Division of Hematology/Oncology della Columbia University di New York.

Correlazione tra chirurgia dei tumori e uso cronico di oppiodi nel post-operatorio

«La chirurgia dei tumori è stata messa in relazione con l'uso cronico di oppioidi nel post-operatorio e si è visto che fino al 10% dei pazienti continua a ricorrere a questi farmaci oltre 3 mesi dopo l'intervento», ha ricordato Cogan, che ha anche sottolineato come un'esposizione breve agli oppioidi, per qualsiasi motivo, possa portare a lungo termine a una dipendenza da queste sostanze psicoattive.

«Molto pazienti vengono trattati con questi farmaci al momento della chirurgia e quelli oncologici sono particolarmente a rischio di diventare dipendenti dagli oppioidi dopo l'operazione» ha rimarcato l'autore.

L'autore ha ricordato, inoltre, come ai pazienti oncologici venga spesso prescritta un'altra classe di farmaci capaci di creare dipendenza, i sedativi-ipnotici, farmaci che, tuttavia, hanno ricevuto meno attenzione rispetto agli oppioidi. I pazienti oncologici possono essere trattati con farmaci ad azione sedativa-ipnoinducente poco prima dell'intervento chirurgico per combattere l'ansia o l'insonnia.

Nel loro studio, pertanto, Cogan e i colleghi hanno voluto valutare il rischio delle pazienti con un cancro al seno di diventare dipendenti da oppioidi e/o farmaci sedativi-ipnotici benzodiazepinici e non-benzodiazepinici dopo la mastectomia seguita da chirurgia ricostruttiva.

Analisi retrospettiva su un database amministrativo statunitense

I ricercatori hanno analizzato il database amministrativo statunitense MarketScan, valutando i dati relativi a donne di età superiore a 18 anni sottoposte a mastectomia con chirurgia ricostruttiva tra il 2008 e il 2017.

«Abbiamo identificato nel database le prescrizioni di oppioidi e sedativi-ipnotici benzodiazepinici e non-benzodiazepinici durante tre periodi successivi: il periodo pre-operatorio, da 365 giorni a 31 giorni prima dell'intervento; il periodo peri-operatorio, da 31 giorni prima fino a 90 giorni dopo l'intervento; e il periodo post-operatorio, da 90 a 365 giorni dopo l'intervento», ha spiegato l'autore.

Le pazienti che non hanno utilizzato questi farmaci in modo controllato nel periodo pre-operatorio, ma hanno ricevuto al-

meno una prescrizione nel periodo peri-operatorio e almeno due prescrizioni nel periodo post-operatorio sono state considerate nuove utilizzatrici croniche e sono state confrontate con altre utilizzatrici non croniche.

Cogan e i suoi collaboratori hanno quindi condotto un'analisi di regressione logistica multivariata per valutare i fattori demografici e clinici associati al rischio di uso cronico per ciascuna categoria di farmaci.

I risultati osservati

Sono state identificate nel database 25.270 donne che non avevano utilizzato oppioidi in precedenza e 27.651 che non utilizzavano farmaci sedativi-ipnotici.

I risultati hanno mostrato che il 13,1% delle pazienti naïve agli oppioidi e il 6,6% di quelle naïve ai sedativi-ipnotici sono diventate nuove consumatrici di questi farmacologici dopo la mastectomia e la ricostruzione.

Una volta eliminate le pazienti "non utilizzatrici" da questi gruppi (cioè quelle che non avevano ricevuto una prescrizione di questi farmaci nel peri-operatorio), i tassi sono saliti rispettivamente al 17,5% e al 17%.

Lo studio ha anche evidenziato una possibilità significativamente aumentata di diventare un'utilizzatrice cronica di entrambi i tipi di sostanze controllate tra le donne sotto i 60 anni, quelle con una diagnosi di cancro al seno (rispetto a quelle che avevano subito la mastectomia a scopo profilattico) e quelle trattate con la chemioterapia. Inoltre, il rischio di diventare un'utilizzatrice cronica di tali farmaci è risultato via via maggiore all'aumentare del numero dei fattori di rischio.

In conclusione

«Spero che il nostro studio possa aumentare la consapevolezza tra pazienti e operatori sanitari che i farmaci presi in esame sono sostanze in grado di indurre dipendenza e che una breve esposizione a questi principi attivi per controllare il dolore o l'ansia correlati alla chirurgia può portare a un uso a lungo termine», ha osservato Cogan.

L'autore ha tenuto a specificare, tuttavia, che i risultati dello studio non suggeriscono, di per sé, di evitare gli oppioidi e i farmaci sedativi-ipnotici. «Piuttosto, i pazienti dovrebbero essere vigili sull'assunzione di questi farmaci, da assumere solo quando necessario, e stringere un'alleanza terapeutica con il prescrittore per cercare di ridurre al minimo il rischio di dipendenza», ha concluso Cogan.

Bibliografia

J.C. Cogan, et al. Persistent controlled substance use following mastectomy with reconstruction surgery. SABCS 2020; abstract GS3-08. Leggi

Cancro mammario triplo negativo PIK3CA/ AKT1/PTEN-mutato, fallisce ipatasertib con paclitaxel in prima linea

La combinazione di ipatasertib e paclitaxel non è riuscita migliorare in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al solo paclitaxel (più un placebo) in pazienti con cancro mammario triplo negativo (TNBC) localmente avanzato, non resecabile o metastatico, con presenza di mutazioni di PIK3CA e/o AKT1 e/o PTEN. Lo rivelano i dati di uno studio presentato al San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020.

I risultati provengono da un'analisi della coorte A dello studio di fase 3 **IPATunity**. A un follow-up mediano di 8,3 mesi, la PFS valutata dai ricercatori è risultata di 7,4 mesi (range: 5,6-8,5) nel braccio ipatasertib/paclitaxel rispetto a 6,1 mesi (range: 5,5-9,0) nel braccio placebo/paclitaxel (HR stratificato 1,02; IC al 95% CI 0,71-1,45; log-rank P = 0,9237), senza una differenza statisticamente significativa fra i due bracci.

Risultati diversi dagli studi precedenti sull'inibizione di AKT

«I risultati di questo studio differiscono dai risultati di entrambi gli studi randomizzati di fase 2 in cui si è valutata l'inibizione di AKT nel setting del TNBC avanzato, in particolare lo studio LOTUS, su ipatasertib, e lo studio PAKT, su capivasertib» ha detto nella sua presentazione **Rebecca C. Dent**, del National Cancer Center di Singapore.

Il TNBC – così denominato perché non esprime né i recettori per gli estrogeni, né quelli per il progesterone, né il recettore HER2 (recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano) – è di difficile trattamento. Rappresenta il 15-20% dei casi di cancro al seno, è diffuso fra i pazienti più giovani, è molto aggressivo e associato a frequente recidiva, con la più alta mortalità per questa malattia (25% dei decessi).

I tre geni alterati tumorigeni

PIK3CA è un gene che codifica per una parte della proteina PI3K (la subunità 110α) che ha la funzione di potenziarne l'attività. Le PI3K (fosfoinositide 3-chinasi) sono una famiglia di enzimi coinvolti in complessi meccanismi cellulari - come la crescita cellulare, la proliferazione, la differenziazione, la motilità e la sopravvivenza intracellulare - implicati, anche, nello sviluppo del cancro. Il PIK3CA è il gene mutato più comune nel carcinoma mammario.

AKT (conosciuta anche come protein-chinasi B o PKB) è una proteina citosolica che svolge un ruolo chiave nel pathway PI3K\AKT. La sua attività consiste nella fosforilazione di vari substrati proteici nei residui di serina e treonina, che causa spesso la loro inattivazione. Tuttavia, l'attivazione di AKT determina l'innesco di pathway biochimici che portano al crescita cellulare e alla resistenza all'apoptosi. Ne esistono tre isoforme: AKT1, AKT2 e AKT3.

PTEN (omologo della fosfatasi e della tensina) è una proteina codificata dal gene omonimo. Le mutazioni di questo gene rappresentano un primo step nello sviluppo di molti tumori, in particolare glioblastoma e cancro ai polmoni, al seno e alla prostata.

Il pathway PIK3CA/AKT e ipatasertib

Il pathway PIK3CA/AKT gioca un ruolo importante nel metabolismo, nella proliferazione e nell'invasione cellulare e nelle risposte indotte dalla terapia, come la sovraregolazione di AKT (attivazione o guadagno di funzione). Circa il 35% di tutti i TNBC presentano alterazioni di PIK3CA/AKT1/PTEN, rendendo AKT un target di interesse.

Ipatasertib è un inibitore di AKT altamente selettivo ATP-competitivo, che è stato valutato per la prima volta nello studio di fase 2 LOTUS (sopra citato), nel quale la combinazione di ipatasertib e paclitaxel, impiegata come prima linea di trattamento, ha portato a un miglioramento della PFS rispetto a paclitaxel (più un placebo) in una popolazione non selezionata di pazienti con TNBC localmente avanzato (HR non stratificato 0,60; IC al 95% 0,37-0,98).

Il beneficio in termini di PFS è risultato ancora più evidente nei pazienti con alterazioni di PIK3CA/AKT1/PTEN (HR non stratificato 0,44; IC al 95% 0,20-0,99), il che ha fornito una base al razionale dello studio IPATunity, condotto su una popolazione di pazienti selezionata mediante biomarcatori.

Lo studio IPATunity

Lo studio IPATunity è un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, che ha arruolato pazienti con TNBC misurabile, portatori di un'alterazione di PIK3CA/AKT1/PTEN e non trattati in precedenza con la chemioterapia per la malattia avanzata. Se i pazienti erano stati sottoposti a una chemioterapia neoadiuvante o adiuvante, dovevano essere trascorsi almeno 12 mesi prima dell'arruolamento. Inoltre, potevano essere inclusi nel campione anche pazienti candidati alla terapia con taxani e che avevano uno stato di performance ECOG di 0 o 1.

I partecipanti sono stati assegnati secondo una proporzione 2:1 al trattamento con 80 mg/m² di paclitaxel per via endovenosa (IV) nei giorni 1, 8 e 15 più 400 mg di ipatasertib per os una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 di ogni ciclo di 28 giorni (168 pazienti) oppure paclitaxel IV più placebo per os (87 pazienti) secondo lo stesso schema. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia, al manifestarsi di una tossicità intollerabile o alla sospensione elettiva. Il crossover dal braccio placebo al braccio ipatasertib non era consentito.

I pazienti sono stati stratificati in base all'effettuazione o meno di una precedente chemioterapia neoadiuvante o adiuvante, alla regione geografica di provenienza (Asia-Pacifico, Europa, Nord America o resto del mondo) e allo stato delle alterazioni tumorali (mutazioni attivanti di PIK3CA/AKT1 o alterazioni di PTEN senza mutazioni attivanti di PIK3CA/AKT1).

La PFS valutata dai ricercatori era l'endpoint principale dello studio, mentre gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza globale (OS; endpoint secondario chiave), il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta, il tasso di beneficio clinico (CBR), gli esiti riferiti dal paziente (PRO, patient-reported outcomes) e la sicurezza.

Le caratteristiche dei pazienti

Sul totale dei 255 pazienti arruolati, il 48% nel braccio ipatasertib aveva ricevuto in precedenza una chemioterapia rispetto al 55% nel braccio placebo e rispettivamente il 21% e il 13% aveva una malattia localmente avanzata, non resecabile.

Inoltre, la valutazione di PD-L1 mediante il test SP142 ha mostrato che il 29% dei pazienti nel braccio ipatasertib era PD-L1-positivo rispetto al 40% nel braccio placebo. Infine, in

entrambi i bracci il 51% aveva mutazioni attivanti di PIK3CA/AKT1 e il restante 49% aveva alterazioni di PTEN senza mutazioni attivanti di PIK3CA/AKT1.

Nessuna differenza di PFS, neanche nei sottogruppi prespecificati

Non si è osservata alcuna differenza di PFS tra i gruppi di trattamento in generale, né nei sottogruppi prespecificati, a eccezione dei 28 pazienti con tumori PD-L1-positivi, in cui si è osservato un beneficio dall'aggiunta di ipatasertib.

Inoltre, l'ORR valutato dallo sperimentatore è risultato del 39% (IC al 95% 31%-47%) nel braccio ipatasertib rispetto al 35% nel braccio placebo (IC al 95% 25%-46%), mentre il CBR è risultato rispettivamente del 47% (IC al 95% 39%-55%) e 45% (IC al 95% 35%-56%).

I risultati di OS, invece, erano ancora immaturi (decessi nel 20% dei pazienti) al momento dell'analisi.

«L'intensità della dose, la durata del trattamento e i tassi di interruzione sembrano simili tra i due bracci. In particolare, non è stata osservata alcuna differenza in termini di effetti avversi gravi tra i due gruppi» ha detto Dent.

Assenza di nuovi eventi avversi

Non sono stati segnalati nuovi eventi avversi.
Tra gli eventi avversi non gravi, nei pazienti nel braccio ipatasertib è stato osservato un tasso di diarrea più che doppio rispetto al braccio placebo. In particolare, gli eventi avversi più comuni (di qualsiasi grado) sono stati diarrea (80% con ipatasertib contro 31% con placebo), alopecia (46% contro 44%) e nausea (36% contro 23%).

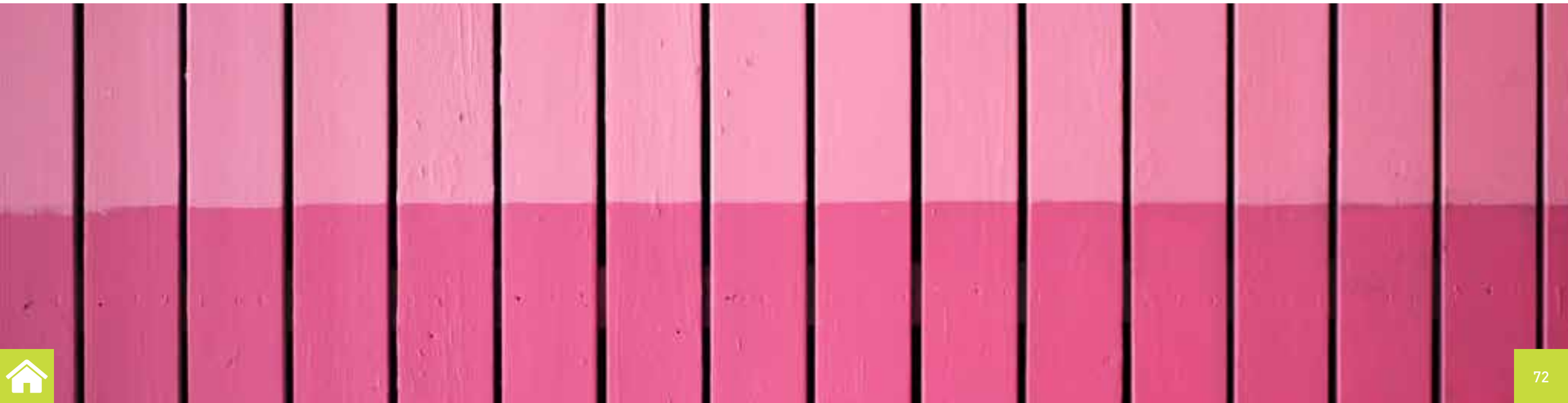
In conclusione

«A differenza di quanto osservato nello studio LOTUS, l'IPATunity non ha mostrato alcun miglioramento della PFS con l'aggiunta di ipatasertib a paclitaxel in prima linea nei pazienti con TNBC e alterazioni di PIK3CA/AKT1/PTEN» ha concluso Dent, aggiungendo che sono comunque in corso ulteriori analisi della coorte A dello studio IPATunity riguardanti i potenziali biomarcatori di risposta a ipatasertib e il follow-up sull'OS.

Arturo Zenorini

Bibliografia

R. Dent, et al. Double-blind placebo-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib combined with paclitaxel for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer: primary results from IPATunity130 cohort A. SABCS 2020; abstract GS3-04. Leggi



Nei pazienti con cancro al seno sottoposti a radioterapia, sintomi frequentemente sotto-riconosciuti

Nei pazienti con carcinoma mammario sottoposti a radioterapia, il sotto-riconoscimento di sintomi indicativi di una reazione avversa, come dolore, prurito, edema e astenia, è un fenomeno comune, che ha maggiori probabilità di verificarsi tra i pazienti giovani e quelli di colore. È il riscontro di uno studio di confronto tra le valutazioni degli esiti riferiti dai pazienti (*Patient Reported Outcome*, PRO) e quelli riportati dai medici secondo i criteri di terminologia comune per gli eventi avversi (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) in merito a quattro sintomi raccolti in modo indipendente: dolore al seno, prurito, edema e astenia.

Lo studio, presentato al San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) da **Reshma Jagsi**, del Department of Radiation Oncology della University of Michigan, ha riguardato 9868 pazienti con cancro al seno sottoposti, dopo la mastectomia parziale, a radioterapia in 29 centri dislocati nello stato americano e facenti parte del Michigan Radiation Oncology Quality Consortium (MROQC).

«Riconoscere gli effetti collaterali di un trattamento è necessario per impostare una terapia in grado aiutare i pazienti a gestire la sintomatologia», ha detto l'autrice. «I medici, tuttavia, non valutano correttamente la gravità dei sintomi dei pazienti, il che può portare a una riduzione della qualità della vita».

Le valutazioni dello studio

I gradi dei CTCAE variano da 0 a 5, con il grado 0 riferito a un sintomo assente e il grado 5 riferito a un decesso correlato al sintomo. Si riteneva che i pazienti presentassero sintomi sostanziali se riferivano dolore moderato o grave, se riferivano fastidio frequente o continuo a causa di prurito o gonfiore o se avevano astenia significativa la maggior parte del tempo o continuativamente.

Secondo il protocollo dello studio, si riteneva che i medici non riconoscessero il dolore quando i pazienti riportavano un dolore moderato (punteggio 4-6), ma il dolore veniva classificato dai clinici come assente (punteggio 0 secondo i CTCAE) o quando i pazienti riferivano dolore grave (punteggio 7-10), ma il grado CTCAE indicato dai medici era ≤ 1.

Inoltre, si riteneva che i medici sottovalutassero prurito ed edema se li classificavano come assenti (grado CTCAE 0) quando invece i pazienti riferivano fastidio frequente o continuo.

Infine, i medici erano ritenuti sottovalutare l'astenia se la classificavano come assente (grado CTCAE 0), mentre, per contro, i pazienti riferivano di avere una spossatezza significativa la maggior parte delle volte o in modo continuo.

Sotto-riconoscimento dei sintomi frequente

Un sotto-riconoscimento di dolore, prurito, edema e astenia è stato riscontrato rispettivamente nel 30,9%, 36,7%, 51,4% e 18,8% delle segnalazioni di pazienti con sintomi sostanziali.

Tra i 5510 pazienti che hanno segnalato almeno un sintomo sostanziale durante la radioterapia, il 53,2% ha avuto un sotto-riconoscimento di almeno uno dei quattro sintomi presi in considerazione dai ricercatori.

Associazione tra sotto-riconoscimento dei sintomi ed età, razza e regime di trattamento

Per valutare i fattori predittivi di un sotto-riconoscimento dei sintomi, la Jagsi e i colleghi hanno eseguito analisi di regressione logistica multivariate, evidenziando che il sotto-riconoscimento dei sintomi era associato a diversi fattori, tra cui età, razza e regime di trattamento.

Rispetto ai pazienti della fascia di età 60-69 anni, quelli al di sotto dei 50 anni e quelli tra i 50 e i 59 anni hanno mostrato una probabilità di sotto-riconoscimento dei sintomi superiore rispettivamente del 35% (OR 1,35; P < 0,001) o 21% (OR 1,21; P = 0,006).

Rispetto ai pazienti bianchi, i neri hanno mostrato una probabilità di sotto-riconoscimento dei sintomi del superiore del 92% (OR 1,92; P < 0,001) e quelli di razza diversa da quella nera asiatica una probabilità superiore dell'82% (OR 1,82; P = 0,002).

Altri fattori associati a un sotto-riconoscimento dei sintomi sono risultati il non utilizzo di un campo sopraclaveare (radioterapia diretta a un'area di drenaggio linfatico) e il ricorso a un frazionamento convenzionale (rispetto a un ipofrazionamento).

Riconoscimento dei sintomi da migliorare

«La raccolta dei PRO sembra essenziale per gli studi perché fare affidamento solo sui CTCAE per rilevare eventi avversi può portare a una sottovalutazione di sintomi importanti» ha sottolineato la Jagsi.

«Inoltre, poiché i medici sistematicamente non individuano sintomi sostanziali in alcuni pazienti, tra cui quelli giovani o di razza nera oppure di altra razza, migliorare l'identificazione della sintomatologia potrebbe essere uno strumento per ridurre le disparità nel trattamento del tumore e negli outcome, quanto meno nel setting della radioterapia per il tumore al seno», ha concluso l'autrice.

Bibliografia

R. Jagsi, et al. Identifying patients whose symptoms are under-recognized during breast radiotherapy: Comparison of patient and physician reports of toxicity in a multicenter cohort. SABCS 2020; abstract GS3-07. Leggi

Cancro mammario HR+/HER2-, palbociclib aggiunto a terapia endocrina non migliora la sopravvivenza libera da malattia invasiva

L'aggiunta dell'inibitore delle chinasi ciclina dipendenti 4 e 6 (CDK 4/6) palbociclib, somministrato per un anno, alla terapia endocrina non migliora la sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) nei pazienti con carcinoma della mammella HR+/HER2- che sono ad alto rischio di recidiva dopo la chemioterapia neoadiuvante, stando ai dati dello studio di fase 3 **PENELOPE-B** presentati durante il San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020.

Dopo un follow-up mediano di circa 3 anni e mezzo, lo studio non ha mostrato alcuna differenza significativa di IDFS nel gruppo trattato con palbociclib più la terapia endocrina e quello trattato con la sola terapia endocrina adiuvante. Inoltre, non si è riscontrata alcuna differenza significativa fra i due gruppi nel tasso di IFDS a 4 anni, che è risultato in entrambi i casi poco al di sotto del 75%.

«Questo è il primo studio su un inibitore di CDK 4/6 come parte della terapia post-neoadiuvante a mostrare dato di IDFS maturo. A oggi, questi risultati dello studio PENELOPE-B non supportano l'aggiunta di palbociclib somministrato per un anno alla terapia endocrina» ha commentato la prima autrice dello studio, **Sibylle Loibl**, condirettrice del German Breast Group e professore associato presso l'Università di Francoforte. «È possibile che un trattamento della durata di un anno sia stato troppo breve. Pertanto, il follow-up a lungo termine di tutti gli studi con inibitori CDK4/6 in adiuvante dovrebbe continuare».

I presupposti dello studio PENELOPE-B

Circa un terzo dei pazienti con tumore al seno primario HR+/HER2- che presentano malattia invasiva residua dopo la chemioterapia neoadiuvante ha una ricaduta nonostante l'effettuazione della terapia endocrina adiuvante.

L'inibizione terapeutica delle CDK 4/6 con palbociclib, combinata con la terapia endocrina, è risultata altamente efficace nel setting metastatico, dimostrando di prolungare sia la PFS sia la sopravvivenza globale (OS) rispetto alla sola terapia endocrina.

«Nello studio PENELOPE-B, quindi, abbiamo deciso di esaminare quanto avrebbe potuto essere efficace palbociclib in termini di prevenzione delle recidive in pazienti che erano stati sottoposti al trattamento neoadiuvante» ha spiegato l'oncologa.

Lo studio PENELOPE-B

PENELOPE-B (NCT01864746) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo che è stato avviato nel dicembre 2013 e ha arruolato un totale di 1250 pazienti con cancro al seno primario HR+/HER2- che non avevano raggiunto una risposta patologica completa (pCR) dopo la chemioterapia neoadiuvante.

In particolare, per poter essere arruolati, i partecipanti dovevano avere una malattia invasiva residua nel seno o nei linfonodi e una malattia HR+/HER2- confermata centralmente,

valutata su tessuto dalla malattia invasiva residua dopo la terapia neoadiuvante o su biopsia *core* del seno. Inoltre, i partecipanti dovevano avere un punteggio CPS-EG (il metodo più accurato per valutare il rischio di recidiva in questi pazienti) superiore a 3 o superiore a 2 con positività yPN (malattia linfonodale micro- o macrometastatica) – indici di alto rischio di ricaduta–, avere effettuato la chemioterapia neoadiuvante per almeno 16 settimane, di cui 6 con taxani, e avere un'aspettativa di vita stimata di almeno 5 anni.

I pazienti sono stati stratificati in funzione di stato linfonodale (ypN 0-1 vs ypN2-3), età (≤50 anni vs >50 anni), Ki-67 [marker di proliferazione cellulare] (>15% vs ≤15%), regione di provenienza (Asia o altro) e punteggio CPS-EG (≥3 o 2 e yPN+).

Tutti i partecipanti avevano effettuato una chemioterapia neoadiuvante, sono stati poi sottoposti a intervento chirurgico, con o senza radioterapia, e sono stati quindi assegnati in proporzione 1:1 al trattamento con palbociclib a una dose orale giornaliera di 125 mg nei giorni 1-21 ogni 28 giorni per 13 cicli o un placebo secondo lo stesso schema. Tutti i partecipanti sono stati, inoltre, sottoposti a un trattamento endocrino concomitante in conformità con gli standard locali.

L'endpoint primario dello studio era l'IDFS, mentre tra gli endpoint secondari chiave figuravano l'IDFS con esclusione di un secondo tumore primario non mammario invasivo, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) a distanza, l'intervallo libero da recidiva locoregionale, l'OS, la sicurezza e l'aderenza al trattamento. Nel protocollo l'analisi finale era pianificata dopo 290 eventi IDFS ed era richiesto un valore di $P < 0{,}0463$ per rilevare una differenza statisticamente significativa fra i due bracci di trattamento.

Caratteristiche della popolazione in studio

Complessivamente, sono stati sottoposti a screening 1078 pazienti; di questi, 628 sono stati assegnati al braccio palbociclib e 616 al braccio di controllo. Nel braccio sperimentale, l'88,6% dei pazienti ha completato almeno 7 cicli di trattamento rispetto al 90,3% nel braccio di controllo; inoltre, rispettivamente l'80,5% e l'84,5% hanno completato tutti i 13 cicli regolarmente e, rispettivamente, il 4,4% contro il 5,8% ha interrotto prematuramente la terapia endocrina.

La compliance al trattamento è stata leggermente inferiore con palbociclib rispetto al placebo. Infatti, un numero lievemente maggiore di pazienti nel braccio sperimentale ha interrotto il trattamento rispetto al braccio di controllo, rispettivamente 19,5% contro 15,5%. I motivi principali della sospensione nel braccio trattato con l'inibitore di CDK 4/6 sono risultati una recidiva della malattia (4%), un secondo tumore primario (0,3%), la morte (0,3%), la tossicità (5,2%), la decisione del paziente (8,9%) e la decisione dello sperimentatore (0,8%). «Sebbene la compliance sia stata inferiore nel braccio palbociclib, è stata comunque soddisfacente, e nel braccio trattato con l'inibitore l'intensità della dose totale relativa è risultata superiore all'80%» ha osservato Loibi.

L'età mediana dei partecipanti nei due bracci era di 49 anni. Dei 1250 pazienti inclusi, il 56,1% aveva 50 anni o meno, il 49,6% aveva uno stadio istologico linfonodale al momento dell'intervento con yPN di 0-1, mentre il 50,4% con yPN 0-3. Quasi il 41% dei pazienti aveva un punteggio CPS-EG di 2 e positività yPN, mentre il 59,4% un punteggio CPS-EG di almeno 3. Lo stadio del tumore al momento dell'intervento era ypT0-1, ypT2-3 e ypT4 rispettivamente nel 35,7%, 60,6% e 3,7% dei pazienti. La terapia endocrina è stata utilizzata allo stesso modo tra i due bracci.

Nessuna differenza tra i due bracci in termini di endpoint primario

A un follow-up mediano di 42,8 mesi, il numero di eventi IDFS è risultato pari a 152 nel braccio trattato con palbociclib e 156 nel braccio di controllo (HR stratificato 0,93; IC al 95% 0,74-1,17; P bilaterale = 0,525).

I risultati sono apparsi coerenti nei sottogruppi analizzati, indipendentemente dall'età dei pazienti, dallo stato di rischio e dal valore di Ki-67. «Non si è potuto identificare nessun gruppo in cui palbociclib ha fornito un maggiore beneficio rispetto al placebo», ha detto l'autrice.

Gli eventi IDFS comprendevano recidive a distanza (74%; 116 con palbociclib e 111 con placebo), recidive invasive locoregionali (16%; 21 e 27, rispettivamente), carcinoma mammario controlaterale (2 e 5, rispettivamente), secondo carcinoma non mammario invasivo primario (9, in ciascun braccio) e morte senza eventi precedenti (4 in ciascun braccio).

A 2 anni, il tasso di IDFS stimato è risultato dell'88,3% nel braccio palbociclib contro 84% nel braccio placebo; mentre lo stesso tasso stimato a 3 anni è risultato rispettivamente dell'81,2% contro 77,7% e quello a 4 anni rispettivamente del 73,0% contro 72,4%.

Inoltre, sempre a un follow-up mediano di 42,8 mesi, il numero di eventi di OS (decessi) è risultato pari a 62 nel braccio sperimentale contro 69 nel braccio di controllo (HR stratificato 0,87; IC al 95% 0,61-1,22; P = 0,420), con tassi di OS stimati a 2 anni rispettivamente del 96,3% contro 94,5%, tassi a 3 anni del 93,6% contro 90,5%, e tassi a 4 anni del 90,4% e 87,3%.

I pazienti sono stati esposti a palbociclib per una media di 48,6 settimane e al placebo per una media di 48 settimane (P < 0,001). L'intensità di dose relativa complessiva è stata dell'84,3% (P < 0,001).

Il profilo di sicurezza

Per quanto riguarda la sicurezza, il 99,8% dei pazienti in entrambi i bracci ha manifestato tossicità (P = 1,000). Quasi l'80% dei partecipanti nel braccio palbociclib ha sviluppato eventi avversi di grado 3/4 contro il 20,1% di quelli nel braccio placebo. Inoltre, rispettivamente il 99,5% e 99,7% dei pazienti ha manifestato tossicità non ematologica, di grado 3 o 4 rispettivamente nel 19,9% e 19,0% dei casi.

Le tossicità ematologiche hanno mostrato un'incidenza del 99,2% nel braccio trattato con l'inibitore di CDK 4/6 e 79,1% nel braccio di controllo, di grado 3/4 rispettivamente nel 73,1% e 1,3% dei casi. Infine, rispettivamente il 9,3% e 8,7% dei pazienti ha manifestato tossicità severe.

«Sono in corso ulteriori ricerche traslazionali e analisi di sottogruppi» ha concluso Loibl.

Arturo Zenorini

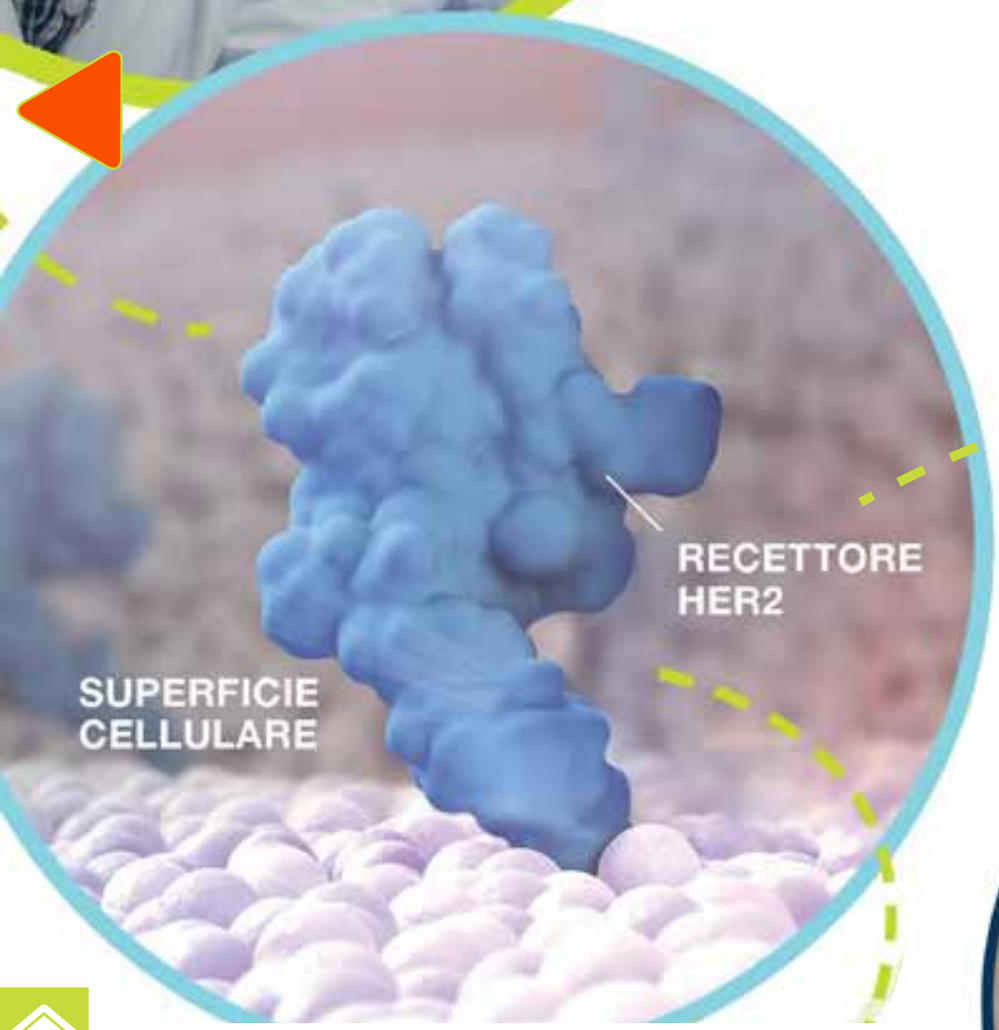
Bibliografia

S. Loibi, et al. et al. Phase III study of palbociclib continued with endocrine therapy in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative primary breast cancer and high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy: first results from the PENELOPE-B. SABCS 2020; poster GS1-02. Leggi

Daiichi-Sankyo | AstraZeneca

INSIEME PER I PAZIENTI

Lavoriamo insieme a nuovi trattamenti per i pazienti affetti da tumori HER2 positivi per migliorarne i risultati



PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 – 20124 Milano
info@medicalstar.it – www.medicalstar.it

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE

Alessandra Terzaghi
Testi, audiointerviste
e coordinamento editoriale

Arturo Zenorini
Testi

SEGUICI SU

REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR
il Giornale online sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT