

# Relazione del congresso annuale ASCO 2025

*Rassegna critica di sperimentazioni cliniche oncologiche innovative discusse al  
Congresso ASCO 2025*

---

Il Congresso annuale 2025 della Società Americana di Oncologia Clinica (ASCO) ha presentato risultati emblematici che plasmeranno il futuro delle cure per il cancro al seno. Questa relazione offre una panoramica approfondita delle principali sperimentazioni cliniche presentate al congresso, enfatizzando la loro rilevanza per la pratica clinica e il loro potenziale di ridefinire gli standard di trattamento per il cancro al seno.

---

## **Camizestrant più un inibitore della chinasi ciclina-dipendente 4/6 (CDK4/6i) nel trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato positivo per il recettore ormonale (HR+)/negativo per il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2-) con mutazioni *ESR1* (*ESR1m*) emergenti<sup>1</sup>**

### **Contesto**

La mutazione *ESR1m* nel carcinoma mammario HR+/HER2- in stadio avanzato causa l'attivazione costante del recettore estrogenico (ER), con conseguente resistenza alla terapia ormonale di prima linea. Le mutazioni *ESR1m* costituiscono la causa più frequente di resistenza acquisita agli inibitori dell'aromatasi (AI) in combinazione con CDK4/6i.

Il monitoraggio dei pazienti mediante l'analisi del DNA tumorale circolante (ctDNA) può aiutare a identificare l'insorgenza di mutazioni *ESR1m* durante la terapia di prima linea con AI + CDK4/6i, dando ai medici la possibilità di prevenire la progressione clinica. Inoltre, il monitoraggio dei pazienti attraverso l'analisi del ctDNA e uno switch terapeutico precoce a un degradatore selettivo dell'ER (SERD) rappresentano un approccio personalizzato.

---

### **Sperimentazione SERENA-6**

Camizestrant, un SERD di nuova generazione che agisce come antagonista completo dell'ER, presenta una significativa attività antitumorale in pazienti con *ESR1m*. SERENA-6 è uno studio globale di fase 3 che esamina l'efficacia del monitoraggio del ctDNA e del successivo switch terapeutico a camizestrant in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- in stadio avanzato. La popolazione dello studio SERENA-6 include pazienti con carcinoma mammario HR+, HER2- in stadio avanzato che avevano ricevuto almeno 6 mesi di trattamento di prima linea con un AI (anastrozolo o letrozolo) in combinazione con un CDK4/6i (abemaciclib, palbociclib o ribociclib). Questi pazienti sono stati sottoposti a test del ctDNA per *ESR1m* ogni 2-3 mesi, in linea con i rispettivi programmi di imaging di routine.

I pazienti con *ESR1m* ma senza alcuna progressione rilevabile sono stati randomizzati in un rapporto 1:1. Un gruppo ha ricevuto l'attuale AI più un CDK4/6i, insieme a un placebo per camizestrant, mentre l'altro gruppo è passato a camizestrant (75 mg una volta al giorno) più un CDK4/6i (stessa tipologia e dose) in modo

---

continuativo, insieme a un placebo per l'AI. L'endpoint primario della sperimentazione era la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

---

## Risultati dell'analisi ad interim prespecificata

Questo studio costituisce un'analisi ad interim prespecificata della sperimentazione SERENA-6 condotta utilizzando i dati disponibili fino al 28 novembre 2024. L'analisi ha coinvolto 3.256 pazienti idonei che sono stati monitorati per l'insorgenza di *ESR1m* ricorrendo al monitoraggio del ctDNA. Una volta identificata la mutazione *ESR1m* in assenza di progressione della malattia, 315 pazienti sono stati randomizzati a passare a camizestrant (n = 157) o continuare il loro attuale AI (n = 158).

---

## Risultati principali

Dopo 171 eventi di PFS, il rapporto di rischio per la PFS era pari a 0,44, indicando una riduzione del 56% nel rischio di progressione con camizestrant. La PFS mediana era di 16,0 mesi nel gruppo camizestrant rispetto a 9,2 mesi nel gruppo AI. Il beneficio in termini di PFS è stato osservato in maniera coerente in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati. A 12 mesi, il tasso di PFS era del 60,7% per camizestrant rispetto al 33,4% per l'AI. A 24 mesi, il tasso di PFS è rimasto più alto nel gruppo camizestrant, ossia 29,7% rispetto a 5,4% nel gruppo AI. La combinazione di camizestrant più CDK4/6i è risultata ben tollerata.

---

## Conclusione

SERENA-6 è la prima sperimentazione globale di fase 3 a dimostrare che l'analisi del ctDNA può aiutare a rilevare e trattare la resistenza emergente prima della progressione clinica della malattia. Nello studio, il rilevamento della mutazione *ESR1m* durante la terapia di prima linea con AI + CDK4/6i e il passaggio a camizestrant + CDK4/6i hanno portato a un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della PFS.

Questi risultati suggeriscono una nuova strategia di trattamento che si avvale del monitoraggio molecolare per gestire le modifiche terapeutiche anticipatamente, con la possibilità di ottimizzare e migliorare gli esiti di prima linea per i pazienti.

---

## Risultati ad interim dello studio DESTINY-Breast09 che ha valutato trastuzumab deruxtecan (T-DXd) + pertuzumab (P) rispetto a un taxano + trastuzumab + pertuzumab (THP) per il trattamento del carcinoma mammario HER2+ in stadio avanzato/metastatico (a/mBC)<sup>2</sup>

### Contesto

Quasi un decennio fa, lo studio CLEOPATRA ha convalidato la terapia THP come standard di cura di prima linea per l'a/mBC HER2+. Tuttavia, i pazienti sottoposti a terapia THP, alla fine potrebbero manifestare una significativa progressione clinica della malattia. Inoltre, il regime THP è associato a tossicità e problematiche inerenti alla qualità della vita.

T-DXd è un coniugato anticorpo-farmaco dotato di una potente attività anti-HER2. Questo coniugato anticorpo-farmaco con azione mirata contro HER2 si è rivelato altamente efficace in linee successive di trattamento.

---

## Sperimentazione DESTINY-Breast09

---

La sperimentazione DESTINY-Breast-09 è stata avviata per stabilire se T-DXd, da solo o in combinazione con P, potesse offrire un'efficacia di prima linea paragonabile/superiore e potenzialmente sostituire i regimi a base di taxani. Nello studio sono stati arruolati 1.157 pazienti con a/mBC HER2+ confermato a livello centrale.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere T-DXd più placebo, T-DXd più P o THP (gruppo di controllo). L'analisi ad interim della sperimentazione DESTINY-Breast-09 ha confrontato i risultati della terapia con T-DXd in combinazione con P rispetto a THP. L'endpoint primario dello studio era la PFS.

---

## Risultati principali

In base ai dati raccolti fino al follow-up mediano di 29 mesi, la combinazione di T-DXd + P ha migliorato significativamente la PFS rispetto a THP. I benefici in termini di PFS erano solidi in tutti i sottogruppi prespecificati. Inoltre, la durata mediana della risposta nel gruppo T-DXd + P superava i 3 anni.

---

## Profilo di sicurezza

Nello studio, eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) di grado  $\geq 3$  sono stati segnalati nel 63,5% dei pazienti nel braccio T-DXd + P e nel 62,3% dei pazienti nel braccio THP. TEAE gravi si sono verificati nel 27,0% dei pazienti nel braccio T-DXd + P e nel 25,1% dei pazienti nel braccio THP. Episodi di malattia polmonare interstiziale/polmonite correlata al farmaco si sono verificati nel 12,1% e 1,0% dei pazienti rispettivamente nei bracci T-DXd + P e THP.

---

## Conclusione

La terapia con T-DXd + P ha dimostrato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della PFS rispetto a THP nella popolazione dello studio, senza alcun nuovo segnale di sicurezza. Questi risultati suggeriscono che la combinazione T-DXd + P potrebbe sostituire THP come nuovo standard di cura di prima linea per i pazienti con a/mBC HER2+.

---

## Sperimentazione sulla soppressione della funzionalità ovarica (SOFT) e sperimentazione su tamoxifene ed exemestane (TEXT): valutazione dei benefici derivanti dall'aggiunta della soppressione della funzionalità ovarica (OFS) nella terapia endocrina adiuvante in donne in premenopausa affette da carcinoma mammario HR+ allo stadio iniziale<sup>3</sup>

### Contesto

SOFT e TEXT erano sperimentazioni di fase III progettate per valutare il ruolo dell'OFS durante il trattamento adiuvante in donne in premenopausa affette da carcinoma mammario HR+. In entrambe le sperimentazioni SOFT e TEXT, le partecipanti sono state arruolate entro 12 settimane dall'intervento chirurgico o dopo la chemioterapia.

Studi di follow-up a lungo termine condotti nell'ambito delle sperimentazioni randomizzate SOFT e TEXT hanno dimostrato che l'inclusione dell'OFS nella terapia endocrina adiuvante determina una riduzione più persistente della recidiva del carcinoma mammario HR+. Questi studi hanno inoltre stabilito un nesso tra l'inclusione dell'OFS e un miglioramento clinicamente significativo della sopravvivenza globale (OS) tra le pazienti a più alto rischio di recidiva al basale.

---

---

## Sperimentazioni SOFT e TEXT

Nella sperimentazione SOFT, 3.047 donne in premenopausa sono state randomizzate a ricevere 5 anni di tamoxifene in monoterapia (T), T + OFS o exemestane più OFS (E + OFS). Nella sperimentazione TEXT, 2.660 donne sono state randomizzate a ricevere 5 anni di E + OFS o T + OFS. Le pazienti in entrambe le sperimentazioni sono state stratificate in base all'uso della chemioterapia e l'endpoint primario negli studi era la sopravvivenza libera da malattia (DFS). Gli endpoint secondari delle sperimentazioni erano l'intervallo di tempo senza carcinoma mammario (BCFI), l'intervallo di tempo senza recidiva a distanza (DRFI) e l'OS.

---

### Esiti dello studio a 15 anni

Nella sperimentazione SOFT, durante i 15 anni di follow-up sono stati segnalati 815 eventi di DFS e 388 decessi, mentre nella sperimentazione TEXT, durante lo stesso periodo di tempo sono stati osservati 669 eventi di DFS e 325 decessi. La DFS a 15 anni nella sperimentazione SOFT era del 67,0% per T, 70,5% per T + OFS e 73,5% per E + OFS. Nella sperimentazione SOFT, la combinazione T + OFS ha mostrato un beneficio moderato in termini di DFS rispetto a T. La combinazione E + OFS presentava un beneficio maggiore in termini di DFS rispetto a T, in confronto alla combinazione T + OFS. La DFS a 15 anni nell'analisi delle sperimentazioni TEXT + SOFT combinate era del 74,9% per E + OFS e del 71,3% per T + OFS. Nell'analisi SOFT-TEXT combinata sono stati osservati miglioramenti significativi in termini di DFS, BCFI e DRFI con E + OFS rispetto a T + OFS.

---

### Conclusione

L'analisi a lungo termine delle sperimentazioni SOFT e TEXT rivela un beneficio prolungato della terapia endocrina adiuvante basata sull'OFS in donne in premenopausa affette da carcinoma mammario HR+ allo stadio iniziale. La terapia adiuvante basata sull'OFS fornisce benefici maggiori se usata in combinazione con E rispetto a T.

---

## Sperimentazione ASTRRA: valutazione del beneficio a lungo termine dell'OFS in donne in premenopausa affette da carcinoma mammario HR+<sup>4</sup>

### Contesto

ASTRRA era una sperimentazione di fase III che ha valutato i benefici dell'aggiunta dell'OFS a tamoxifene (TAM) durante la terapia adiuvante in donne in premenopausa affette da carcinoma mammario HR+. La sperimentazione ha rivelato che l'aggiunta dell'OFS a TAM migliorava la DFS al follow-up a 8 anni. Le partecipanti allo studio comprendevano donne che erano rimaste in premenopausa o donne le cui mestruazioni erano riprese dopo la chemioterapia.

La sperimentazione ASTRRA ha arruolato 1.282 donne affette da carcinoma mammario HR+ che sono state randomizzate in un rapporto 1:1 a ricevere TAM in monoterapia (5 anni) o TAM + OFS (5 anni di TAM con 2 anni di OFS). L'endpoint primario era la DFS e l'endpoint secondario era l'OS. In un sottogruppo HER2- con 776 partecipanti, è stato sviluppato un punteggio di rischio composito (0-5) in base alle dimensioni del tumore, allo stato linfonodale e al grado istologico. Gli eventi di BCFI includevano recidiva, carcinoma mammario controlaterale o decesso correlato al carcinoma mammario.

---

### Esiti dello studio a 10 anni

Questo follow-up mediano della sperimentazione ASTRRA è stato condotto a 117,6 mesi. Dal follow-up è emerso un tasso di DFS a 10 anni pari all'83,7% nel gruppo TAM + OFS rispetto al 75,9% nel gruppo TAM in monoterapia. Tuttavia, non sono emerse differenze significative nell'OS a 10 anni: 94,6% nel gruppo TAM + OFS rispetto al 93,2% nel gruppo TAM in monoterapia.

---

Tra le pazienti con un alto punteggio di rischio composito nella coorte HER2-, il BCFI a 10 anni era migliorato significativamente grazie all'OFS: 76,6% nel gruppo TAM + OFS rispetto al 65,7% nel gruppo TAM in monoterapia. Il beneficio dell'aggiunta dell'OFS era particolarmente evidente tra le pazienti di 40–45 anni di età

---

## Conclusione

L'analisi di follow-up rivela miglioramenti significativi della DFS a 10 anni nelle donne in premenopausa affette da carcinoma mammario HR+ correlati all'aggiunta dell'OFS. Dall'analisi è emerso che i benefici più significativi in termini di BCFI riguardavano le donne del sottogruppo HER2- con elevati punteggi di rischio composito, in particolare nella fascia di età 40–45 anni. Questi risultati supportano l'uso adeguato al rischio dell'OFS nella terapia endocrina adiuvante per il trattamento del carcinoma mammario HR+ tra le donne in premenopausa.

---

## Sperimentazione ASCENT-04/KEYNOTE-D19: sacituzumab govitecan (SG) + pembrolizumab (pembro) rispetto a chemioterapia + pembro nel carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) PD-L1-positivo in stadio avanzato non trattato<sup>5</sup>

### Contesto

L'associazione di inibitori dei checkpoint immunitari diretti contro PD-1 o PD-L1 con la chemioterapia offre chiari vantaggi nel trattamento di molti tumori. La combinazione di inibitori di PD-1/PD-L1 con la chemioterapia ha significativamente migliorato gli esiti per il TNBC PD-L1-positivo in stadio avanzato precedentemente non trattato. Tuttavia, la prognosi per le pazienti con TNBC PD-L1-positivo rimane infausta, per cui sono necessarie opzioni di trattamento più efficaci.

Alcuni studi hanno dimostrato che il coniugato anticorpo-farmaco SG offre un beneficio clinico nel trattamento del TNBC metastatico precedentemente trattato. Questo studio ha valutato l'efficacia di SG in combinazione con pembro rispetto alla chemioterapia standard più pembro quando usato come trattamento di prima linea in pazienti con TNBC PD-L1-positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico.

---

### Sperimentazione ASCENT-04/KEYNOTE-D19

ASCENT-04/KEYNOTE-D19 è una sperimentazione randomizzata di fase III condotta su 443 pazienti con TNBC PD-L1-positivo in stadio avanzato precedentemente non trattato. Le pazienti incluse nello studio sono state randomizzate in un rapporto 1:1 a ricevere SG (10 mg/kg nei giorni 1 e 8) e pembro (200 mg ogni 21 giorni) o la chemioterapia (gemcitabina + carboplatino, paclitaxel o nab-paclitaxel) più pembro. Il trattamento nella sperimentazione ASCENT-04/KEYNOTE-D19 è normalmente proseguito fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario della sperimentazione era la PFS e gli endpoint secondari erano OS, tasso di risposta obiettiva (ORR), durata della risposta (DOR) e sicurezza.

---

### Risultati dello studio

Nell'ambito della sperimentazione, la combinazione di SG e pembro ha determinato un miglioramento significativo della PFS rispetto a chemioterapia e pembro. La DOR mediana per SG e pembro era di 16,5 mesi rispetto a 9,2 mesi per chemioterapia e pembro. Nel braccio SG-pembro, i TEAE di grado  $\geq 3$  più frequenti sono stati neutropenia (43%) e diarrea (10%). Nel braccio chemioterapia-pembro, i TEAE più frequenti sono stati neutropenia (45%), anemia (16%) e trombocitopenia (14%).

---

## Conclusione

---

La combinazione di SG e pembrolizumab offre chiari vantaggi in termini di PFS con risposte più durature rispetto alla chemioterapia più pembrolizumab nel TNBC PD-L1-positivo in stadio avanzato precedentemente non trattato. Rispetto alla chemioterapia più pembrolizumab, la combinazione SG + pembrolizumab era associata a un minore tasso di interruzione del trattamento attribuibile a TEAE. I risultati della sperimentazione ASCENT-04/KEYNOTE-D19 supportano l'uso di SG insieme a pembrolizumab come nuovo potenziale standard di cura per pazienti con TNBC PD-L1-positivo ad alto rischio.

---

## Sperimentazione INAVO120: analisi finale dell'OS per determinare l'efficacia di inavolisib (INAVO) nel trattamento del carcinoma mammario HR+/HER2- in stadio avanzato resistente alla terapia endocrina e con *PIK3CA* mutato<sup>6</sup>

### Contesto

INAVO, un inibitore selettivo dell'enzima PI3K $\alpha$ , stimola anche la degradazione della subunità catalitica p110 $\alpha$  mutata, che è coinvolta sia nella progressione tumorale sia nella resistenza alle terapie mirate. INAVO è stato approvato dalla FDA in combinazione con palbociclib (PALBO) e fulvestrant (FULV) per il trattamento del carcinoma mammario HR+/HER2- in stadio avanzato resistente alla terapia endocrina e con *PIK3CA* mutato in base all'analisi primaria dello studio INAVO120. Lo studio INAVO120 ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di PFS valutata dallo sperimentatore (INV-PFS) indotto dalla terapia con INAVO in pazienti affette da carcinoma mammario in stadio avanzato con *PIK3CA* mutato, rispetto al placebo.

---

### Sperimentazione INAVO120

La sperimentazione INAVO120, uno studio in doppio cieco di fase III, ha randomizzato pazienti affette da carcinoma mammario in stadio avanzato con *PIK3CA* mutato a ricevere INAVO (9 mg) o placebo insieme a PALBO (125 mg) e FULV (500 mg).

---

### Risultati dell'analisi finale dell'OS

Questo studio aggiornato ha formalmente valutato OS e ORR nella sperimentazione INAVO120. Inoltre, ha condotto analisi di INV-PFS e sicurezza aggiornate. A 34,2 mesi di follow-up mediano, l'OS nel braccio INAVO era di 34 mesi rispetto a 27 mesi nel braccio placebo. Il beneficio in termini di OS era coerente tra i vari sottogruppi chiave. L'ORR era del 62,7% nel braccio INAVO e del 28,0% nel braccio placebo. Il tempo mediano all'avvio della chemioterapia era di 35,6 mesi nel braccio INAVO e di 12,6 mesi nel braccio placebo. L'INV-PFS mediana aggiornata era di 17,2 mesi nel braccio INAVO e di 7,3 mesi nel braccio placebo. Eventi avversi di grado 3 o 4 sono stati osservati nel 90,7% delle pazienti nel braccio INAVO e nell'84,7% nel braccio placebo.

---

### Conclusione

La combinazione di INAVO + PALBO + FULV è associata a valori di OS, PFS e ORR più alti rispetto a placebo + PALBO + FULV. Questo studio aggiornato ha rivelato che l'aggiunta di INAVO alla terapia con PALBO + FULV ritarda significativamente l'avvio della chemioterapia. Inoltre, la combinazione di INAVO + PALBO + FULV mantiene un profilo di sicurezza favorevole.

In conclusione, i risultati di questa analisi avvalorano la terapia a base di INAVO come opzione clinicamente significativa in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- in stadio avanzato resistente alla terapia endocrina e con *PIK3CA* mutato.

---

### Bibliografia

---

1. Turner, N. C., Mayer, E. L., Park, Y. H., Janni, W., Ma, C. X., Cristofanilli, M., ... & Bidard, F. C. (2025). Camizestrant+ CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i) for the treatment of emergent ESR1 mutations during first-line (1L) endocrine-based therapy (ET) and ahead of disease progression in patients (pts) with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC): Phase 3, double-blind ctDNA-guided SERENA-6 trial.
  2. Tolaney, S. M., Jiang, Z., Zhang, Q., Barroso-Sousa, R., Park, Y. H., Rimawi, M. F., ... & Loibl, S. (2025). Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)+ pertuzumab (P) vs taxane+ trastuzumab+ pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): Interim results from DESTINY-Breast09.
  3. Francis, P. A., Fleming, G. F., Pagani, O., Walley, B., Loi, S., Colleoni, M., ... & SOFT and TEXT Investigators, IBCSG, BIG and North American BC Groups. (2025). 15-year outcomes for women with premenopausal hormone receptor-positive early breast cancer (BC) in the SOFT and TEXT trials assessing benefits from adjuvant exemestane (E)+ ovarian function suppression (OFS) or tamoxifen (T)+ OFS.
  4. Ryu, J. M., Bae, S. J., Noh, W. C., Kim, H. A., Baek, S. Y., Im, S. A., ... & Kim, H. J. (2025). Updated survival outcomes and predictors of benefit from ovarian function suppression in premenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: Results from the ASTRRA trial.
  5. Tolaney, S. M., de Azambuja, E., Kalinsky, K., Loi, S., Kim, S. B., Yam, C., ... & Schmid, P. (2025). Sacituzumab govitecan (SG)+ pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo)+ pembro in previously untreated PD-L1-positive advanced triple-negative breast cancer (TNBC): Primary results from the randomized phase 3 ASCENT-04/KEYNOTE-D19 study.
  6. Turner, N. C., Im, S. A., Saura, C., Juric, D., Loibl, S., Kalinsky, K., ... & Jhaveri, K. L. (2025). INAVO120: Phase III trial final overall survival (OS) analysis of first-line inavolisib (INAVO)/placebo (PBO)+ palbociclib (PALBO)+ fulvestrant (FULV) in patients (pts) with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), endocrine-resistant advanced breast cancer (aBC).
-