

Riepilogo della Conferenza

Punti principali del Congresso ESMO 2025

Copertura completa delle ricerche rivoluzionarie sul cancro al seno presentate all'ESMO 2025

Il Congresso 2025 della European Society for Medical Oncology (ESMO) ha presentato trial clinici innovativi nell'ambito della ricerca oncologica traslazionale. Le sessioni hanno svelato dati capaci di cambiare la pratica clinica nelle fasi precoci del cancro al seno, nel carcinoma mammario metastatico e nell'assistenza infermieristica oncologica. Questo riepilogo offre una panoramica completa dei principali trial clinici presentati al congresso, sottolineandone il potenziale di ridefinire gli standard di trattamento per il cancro al seno.

Risultati a cinque anni del trial NATALEE: Ribociclib (RIB) adiuvante più inibitore dell'aromatasi non steroideo (NSAI) in pazienti con recettore ormonale positivo (HR+) e recettore umano del fattore di crescita epidermico 2 negativo (HER2-) carcinoma mammario in fase precoce (EBC)¹

Contesto

Il trial di fase 3 NATALEE ha dimostrato che l'associazione adiuvante RIB + NSAI ha portato a un significativo miglioramento in termini di sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS) nei pazienti con EBC HR+/HER2- di stadio II e III. L'analisi dell'efficacia a 5 anni prevista dal protocollo è stata presentata all'ESMO 2025.

Trial NATALEE

I pazienti con EBC HR+/HER2- sono stati randomizzati 1:1 a ricevere RIB + NSAI (letrozolo o anastrozolo) oppure solamente NSAI. Maschi e donne in premenopausa hanno ricevuto goserelina. I pazienti sono stati inclusi se presentavano malattia in stadio anatomico IIA, IIB o III secondo l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8^a edizione. L'endpoint primario dell'iDFS e gli endpoint secondari di sopravvivenza libera da malattia a distanza (DDFS), sopravvivenza libera da recidiva a distanza (DRFS) e sopravvivenza globale (OS) sono stati valutati utilizzando il metodo Kaplan-Meier. I confronti statistici sono stati effettuati mediante test log-rank stratificati.

Risultati

Al momento della chiusura dei dati, tutti i pazienti avevano terminato il trattamento con RIB, mentre il 36% nel braccio RIB + NSAI e il 34,4% nel braccio con solo NSAI avevano completato 5 anni di trattamento con NSAI. Con un follow-up mediano dell'iDFS di 55,4 mesi, RIB + NSAI ha mostrato un beneficio persistente rispetto al solo NSAI con un hazard ratio (HR) di 0,716 (intervallo di confidenza (CI) 95%: 0,618-0,829; P nominale monolaterale $P < 0,0001$). I tassi assoluti dell'iDFS erano 90,8% vs 88,0% a 3 anni, 88,3% vs 83,9% a 4 anni e 85,5% vs 81,0% a 5 anni. Questo rappresenta un miglioramento assoluto rispettivamente del 2,7% a 3 anni, 4,4% a 4 anni e 4,5% a 5 anni.

Il beneficio in termini dell'iDFS è stato osservato in tutti i sottogruppi, compreso quello N0 (HR, 0,606; CI 95%: 0,372-0,986). RIB + NSAI ha dimostrato inoltre un beneficio continuativo in termini di DDFS (HR, 0,709; CI 95%: 0,608-0,827) e DRFS (HR, 0,699; CI 95%: 0,594-0,824) rispetto al solo NSAI. Si è osservata una tendenza positiva

della sopravvivenza globale (OS) a favore di RIB + NSAI (HR, 0,800; CI 95%: 0,637–1,003; P nominale monolaterale = 0,026). Non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza con un follow-up mediano di circa 2 anni dopo il completamento del trattamento con RIB.

Conclusione

In questa analisi a 5 anni con dati di efficacia maturi, RIB + NSAI ha ridotto il rischio di recidiva invasiva e a distanza rispetto al solo NSAI, inclusi i pazienti con malattia N0 ad alto rischio. I dati clinici indicano una tendenza positiva continua per l'OS a favore di RIB + NSAI.

Il crescente vantaggio in termini di sopravvivenza, i benefici sostenuti e la significativa riduzione del rischio di recidiva stabiliscono i vantaggi del trattamento con RIB adiuvante più NSAI in pazienti con EBC HR+/HER2-.

Risultati primari della sopravvivenza globale (OS) dell'abemaciclib adiuvante più terapia endocrina (ET) per EBC HR+ HER2- ad alto rischio dal MonarchE²

Contesto

Nei pazienti con EBC HR+ HER2-, linfonodi positivi, ad alto rischio, la terapia adiuvante per 2 anni con abemaciclib + ET ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante rispetto al solo ET nell'iDFS e DRFS. Tuttavia, circa 650 decessi nella popolazione intent-to-treat (ITT) hanno innescato un'analisi primaria dell'OS.

Trial MonarchE

MonarchE è uno studio di fase 3, randomizzato, open-label, in pazienti con EBC HR+ HER2- ad alto rischio. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere ET per almeno 5 anni ± abemaciclib per i primi 2 anni. L'EBC ad alto rischio è stato definito come ≥ 4 linfonodi ascellari (ALN) positivi, oppure 1–3 ALN + malattia di grado 3 e/o tumore ≥ 5 cm (Cohorte 1). I pazienti con 1–3+ ALN e Ki67 centrale $\geq 20\%$ sono stati inclusi nella Cohorte 2. La popolazione ITT comprendeva le Cohorti 1 ($n = 5.120$) e 2 ($n = 517$).

Risultati

Uno dei punti salienti dell'ESMO 2025 è stato rappresentato dai dati aggiornati del trial MonarchE che mostrano i risultati dell'endpoint secondario OS primario e gli aggiornamenti dell'iDFS e DRFS. Nella popolazione ITT, con un follow-up mediano di 6,3 anni, 301 pazienti nel braccio abemaciclib + ET e 360 pazienti nel braccio solo ET erano deceduti. Rispetto al solo ET, l'aggiunta di abemaciclib ha ridotto il rischio di morte del 15,8% con un HR di 0,84 (CI 95% 0,72–0,98; $P = 0,027$). I benefici in termini di iDFS e DRFS sono persistiti fino a 7 anni, con un HR di 0,73 (CI 95% 0,66–0,82) e 0,75 (CI 95% 0,66–0,84), rispettivamente. A 7 anni, l'iDFS era del 77,4% con abemaciclib + ET rispetto al 70,9% con ET, e il DRFS era dell'80,0% rispetto al 74,9%.

Principali risultati

L'aggiunta di 2 anni di abemaciclib adiuvante a ET ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale (OS) rispetto al solo ET in pazienti con EBC HR+ HER2-. A 7 anni, abemaciclib + ET ha mostrato un beneficio persistente nell'iDFS e DRFS, e i dati di sicurezza a lungo termine non hanno evidenziato preoccupazioni relative a tossicità tardive.

Conclusione

L'abemaciclib adiuvante migliora significativamente la sopravvivenza globale (OS) nell'EBC HR+ ad alto rischio, soprattutto nelle pazienti in premenopausa e in quelle con >10 linfonodi positivi. I benefici in termini di iDFS sono persistenti.

Primi dati del trial DESTINY-Breast11 che indaga il trattamento neoadiuvante con trastuzumab deruxtecan da solo (T-DXd) o T-DXd seguito da paclitaxel, trastuzumab e pertuzumab (T-DXd-THP) rispetto alla chemioterapia in EBC HER2+ ad alto rischio³

Contesto

Nei pazienti con EBC HER2+, lo standard of care (SOC) neoadiuvante attuale è trastuzumab (H) più pertuzumab (P), somministrati contemporaneamente o in sequenza con polichemoterapia. T-DXd, un anticorpo coniugato a farmaco costituito da trastuzumab legato a un inibitore della topoisomerasi I, è approvato per il trattamento di adulti con BC HR+ HER2-low o HER2-ultralow non resecabile o metastatico. Il trial DESTINY-Breast11 confronta T-DXd neoadiuvante o T-DXd-THP rispetto a doxorubicina + ciclofosfamide dose-dense (ddAC)-THP in uno studio di fase III, multicentrico, open-label e randomizzato.

Trial DESTINY-Breast11

Adulti con EBC HER2+ ad alto rischio, non trattati, sono stati randomizzati a T-DXd, T-DXd-THP o ddAC-THP. L'endpoint primario era la risposta patologica completa (pCR) e gli endpoint secondari includevano sopravvivenza libera da eventi (EFS) e sicurezza.

Risultati

A marzo 2025, 321 e 320 pazienti sono stati randomizzati rispettivamente a T-DXd-THP e ddAC-THP. I tassi di pCR osservati erano 67,3% per T-DXd-THP e 56,3% per i gruppi ddAC-THP. Al momento della chiusura dei dati, è stata osservata una tendenza favorevole iniziale dell'EFS nel gruppo T-DXd-THP rispetto al gruppo ddAC-THP.

I tassi di eventi avversi (AE) di grado ≥ 3 erano del 37,5% per T-DXd-THP rispetto al 55,8% per ddAC-THP. È stata riportata un'aumentata incidenza di disfunzione ventricolare sinistra, con 1,9% nel gruppo T-DXd-THP rispetto al 9,0% nel gruppo ddAC-THP. Tuttavia, nessun AE ha impedito l'intervento chirurgico in nessun braccio.

Conclusione

Il trattamento neoadiuvante T-DXd-THP ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo in pCR, una tendenza favorevole iniziale in EFS e un profilo di sicurezza migliorato rispetto a ddAC-THP. La maggiore efficacia clinica e la minore tossicità di T-DXd-THP rispetto a ddAC-THP indicano il suo potenziale come nuovo regime privo di antracicline per pazienti con EBC HER2+ ad alto rischio.

Risultati a cinque anni del trial POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer)⁴

Contesto

La maggior parte delle giovani donne con EBC presenta malattia HR+ e la terapia endocrina (ET) a lungo termine dopo l'intervento chirurgico impedisce il concepimento. Il trial POSITIVE valuta gli esiti della gravidanza e la sicurezza dell'interruzione temporanea della ET adiuvante in giovani donne con BC HR+ desiderose di gravidanza. Ora sono disponibili risultati aggiornati su intervallo libero da recidiva mammaria (BCFI), intervallo libero da recidiva a distanza (DRFI), gravidanza e esiti di fertilizzazione in vitro, e ripresa della ET.

Trial POSITIVE

Studio prospettico a braccio singolo che valuta l'interruzione temporanea della ET adiuvante, dopo 18-30 mesi, per un massimo di 2 anni, per favorire la gravidanza in giovani sopravvissute a BC. Lo studio ha incluso 518 donne idonee dal 2014 al 2019, confrontate con un gruppo di controllo esterno abbinato proveniente dai trial SOFT/TEXT, per stimare gli eventi a 5 anni di BCFI e DRFI.

Risultati

Al follow-up mediano di 71 mesi e 80 mesi nelle coorti POSITIVE e SOFT/TEXT, rispettivamente, l'incidenza cumulativa a 5 anni di eventi BCFI era 12,3% nel POSITIVE e 13,2% nel SOFT/TEXT. L'incidenza cumulativa a 5 anni di eventi DRFI era 6,2% nel POSITIVE e 8,3% nel SOFT/TEXT. Tra le 497 donne seguite per esiti di gravidanza, il 75,8% ha avuto almeno una gravidanza durante lo studio, il 69% ha avuto almeno un parto con 440 neonati, e 75 pazienti hanno avuto più di un parto durante lo studio.

Un'analisi landmark a 18 mesi ha confermato che le pazienti che hanno avuto una gravidanza hanno avuto eventi BCFI simili a quelle che non ne hanno avuta. Le incidenze cumulative a 5 anni di eventi BCFI erano 14,0% (CI 95% 9,6%-20,2%) nelle 180 pazienti che avevano effettuato crioconservazione di embrioni/ovociti prima dell'inclusione, rispetto all'11,5% (CI 95% 8,4%-15,7%) in quelle che non l'avevano fatto. Delle 429 pazienti seguite per almeno 2 anni e rimaste libere da malattia, 352 (82%) hanno ripreso la ET. Il follow-up in corso aiuterà a valutare gli esiti a lungo termine.

Conclusione

Nelle giovani pazienti con BC, l'interruzione temporanea della ET per la gravidanza non aumenta il rischio di eventi BC a 5 anni. Più di due terzi delle donne ha avuto un parto e la maggior parte ha ripreso la ET secondo protocollo.

La sospensione temporanea della ET consente alle giovani sopravvissute al BC di concepire e portare a termine una gravidanza con successo, senza alterare gli intervalli liberi da malattia o da recidiva.

Risultati primari dello studio ASCENT-03: Studio randomizzato di fase III di sacituzumab govitecan (SG) vs chemioterapia in pazienti con BC triplo negativo (TNBC) avanzato precedentemente non trattato, incapaci di ricevere inibitori PD-(L)1 (PD-[L]1i)⁵

Contesto

Nei pazienti con TNBC metastatico (mTNBC) che non possono ricevere PD-(L)1i, le opzioni terapeutiche sono limitate. I risultati del trial ASCENT hanno mostrato un significativo beneficio in PFS con SG, un anticorpo diretto contro trop-2 legato a inibitore della topoisomerasi, rispetto a chemioterapia in mTNBC pretrattato. Analogamente, il trial ASCENT-04 ha dimostrato beneficio con SG + pembrolizumab rispetto a chemioterapia + pembrolizumab in mTNBC PD-L1+ in prima linea. Il trial ASCENT-03 è uno studio randomizzato di fase III che

indaga SG in prima linea rispetto alla chemioterapia in pazienti con TNBC localmente avanzato non resecabile o metastatico (mTNBC) che non possono ricevere PD-(L)1i.

Trial ASCENT-03

Pazienti con mTNBC PD-L1-negativo o mTNBC PD-L1-positivo ma incapaci di ricevere PD-(L)1i a causa di comorbidità o uso precedente in contesto curativo. Randomizzazione (1:1) a SG o chemioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel, o gemcitabina + carboplatino), stratificata per stato della malattia e geografia. L'endpoint primario era la PFS, e gli endpoint secondari chiave includevano sopravvivenza globale (OS), tasso di risposta obiettiva (ORR), durata della risposta (DOR) e sicurezza.

Risultati

558 pazienti (279 per gruppo) con mTNBC sono stati randomizzati, con un follow-up mediano di 13,2 mesi. SG ha mostrato un miglioramento significativo della PFS mediana di 9,7 mesi rispetto a 6,9 mesi con chemioterapia, con un HR di 0,62 (CI 95% 0,50–0,78; $P < 0,0001$).

La DOR mediana era di 12,2 mesi rispetto a 7,2 mesi, mentre i dati della sopravvivenza globale (OS) erano immaturi. L'AE emergente da trattamento (TEAE) di grado ≥ 3 più frequente era neutropenia, osservata nel 43% con SG e nel 41% con chemioterapia. La diarrea è stata osservata nel 9% con SG e l'anemia nel 16% con chemioterapia.

Conclusione

SG ha portato a un miglioramento statisticamente significativo della PFS e a risposte più durature rispetto alla chemioterapia in mTNBC in prima linea. Il profilo di sicurezza di SG era gestibile e il tasso di interruzione del trattamento dovuto a TEAE era inferiore con SG.

I dati supportano SG come potenziale nuovo SOC per pazienti con mTNBC precedentemente non trattato che non possono ricevere PD-(L)1i.

Esiti riportati dai pazienti (PRO) dal trial SERENA-6 di camizestrant (CAMI) + inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6i) per mutazioni emergenti ESR1 (ESR1m) durante la terapia endocrina di prima linea e prima della progressione della malattia in pazienti con BC avanzato HR+ HER2- (ABC)⁶

Contesto

Nei pazienti con ABC HR+ HER2-, l'emergere di ESR1m durante la terapia di prima linea con AI più CDK4/6i è una causa comune di resistenza acquisita alla terapia. Nel trial SERENA-6, il passaggio dei pazienti con ESR1m a CAMI ben tollerato + CDK4/6i ha portato a un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della PFS rispetto a AI + CDK4/6i. Un risultato chiave a supporto dell'approccio SERENA-6 è stata la riduzione del rischio di peggioramento dello stato di salute globale (GHS)/qualità della vita (QoL). Al congresso ESMO 2025, sono stati presentati ulteriori risultati dei PRO.

Trial SERENA-6

Gli strumenti PRO, valutati in momenti predefiniti, includevano il questionario EORTC QoL (QLQ-C30), il modulo specifico per BC (QLQ-BR23) e il Patient Global Impression of Treatment Tolerability (PGI-TT). Il tempo al peggioramento (TTD) di sintomi al seno e al braccio, dolore e funzionalità fisica erano endpoint secondari predefiniti.

Risultati

315 pazienti sono stati randomizzati a passare a CAMI (n = 157) o continuare con AI (n = 158) rimanendo su CDK4/6i. L'analisi TTD ha mostrato che CAMI + CDK4/6i riduce il rischio di peggioramento clinicamente significativo del GHS/QoL generale e del dolore; HR per funzionalità fisica, funzionalità di ruolo, sintomi al seno e al braccio. Per PGI-TT, la maggior parte dei pazienti ha riportato di non essere affatto o solo leggermente disturbata dagli effetti collaterali della terapia oncologica nei diversi momenti di valutazione. Alla settimana 2, il 14% dei pazienti che ricevevano CAMI + CDK4/6i rispetto al 18% che ricevevano AI + CDK4/6i ha riportato di essere "in qualche modo," "abbastanza" o "molto" disturbato dagli effetti collaterali.

Conclusione

L'efficacia clinica e il profilo di sicurezza gestibile di CAMI + CDK4/6i, insieme ai PRO del trial SERENA-6, supportano questa combinazione come potenziale nuova strategia terapeutica per migliorare gli esiti in pazienti con ABC HR+ HER2-. I risultati mostrano che la combinazione CAMI + CDK4/6i aiuta a superare l'emergere di ESR1m, prima della progressione della malattia, durante AI + CDK4/6i in prima linea.

Analisi preliminare del trial SOLTI-RIBOLARIS: ROR dopo neoadiuvante ribociclib più ET in BC HR+ HER2- clinicamente ad alto rischio⁷

Contesto

I CDK4/6i sono approvati per BC HR+ HER2- in fase precoce. I trial NeoPAL e CORALLEEN hanno mostrato che CDK4/6i in combinazione con ET hanno efficacia simile alla chemioterapia multi-agente in pazienti con sottotipo BC luminal B basato su PAM50. Il trial RIBOLARIS valuta se pazienti con malattia ROR-bassa dopo neoadiuvante RIB + ET possano omettere in sicurezza la chemioterapia adiuvante.

Trial RIBOLARIS

RIBOLARIS è uno studio multicentrico, open-label, a braccio singolo in pazienti con BC HR+ HER2- primario operabile, stadio II, grado 2/3, Ki67 $\geq 20\%$, candidati alla chemioterapia adiuvante. Lo studio valuta RIB-ET in pazienti con tumori a basso punteggio ROR dopo sei cicli neoadiuvanti di RIB-ET, seguiti da chirurgia entro 10 giorni. I pazienti con tumori a punteggio ROR medio/alto ricevono trattamento chemioterapico seguito da RIB-ET.

Risultati

I risultati dell'analisi intermedia preprogrammata su 686 interventi chirurgici sono stati presentati all'ESMO 2025. Di questi, il 52,6% ha raggiunto un punteggio ROR basso con media 11,3 (CI 95% 10,5-12,2), mentre il 47,4% ha avuto punteggio ROR medio/alto con media 36,9 (CI 95% 34,2-39,5). I TEAE più comuni di gravità grado 3-4 erano neutropenia (grado 3: 46,3%; grado 4: 3,5%) e aumento delle transaminasi (grado 3: 10,4%; grado 4: 1,5%). Non sono stati rilevati nuovi segnali di sicurezza.

Conclusione

I risultati confermano ed estendono i dati dei trial CORALLEEN e NeoPAL, dimostrando che un sottoinsieme di pazienti con BC HR+ HER2- in fase precoce che raggiunge un profilo ROR basso dopo terapia neoadiuvante con RIB + letrozolo può essere esentato in sicurezza dalla chemioterapia adiuvante.

Riferimenti

1. Crown, J. P. *et al.* (2025). Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): NATALEE 5-year outcomes. [Abstract LBA14]. Abstract retrieved from <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+Paper+session%3A+Breast+cancer%2C+early+stage>
2. Johnston, S. *et al.* (2025). Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Annals of Oncology*
3. Harbeck, N. *et al.* (2025). DESTINY-Breast11: Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone (T-DXd) or followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab (T-DXd-THP) vs SOC for high-risk HER2+ early breast cancer (eBC). [Abstract 291O]. Abstract retrieved from <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Presidential+Symposium+I>
4. Peccatori, F. A. *et al.* (2025). 5-year follow-up results from the POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer) trial. [Abstract LBA12]. Abstract retrieved from <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+Paper+session%3A+Breast+cancer%2C+early+stage>
5. Cortés, J. *et al.* (2025). Primary results from ASCENT-03: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with previously untreated advanced triple-negative breast cancer (TNBC) who are unable to receive PD-(L)1 inhibitors (PD-[L]1i). [Abstract LBA20]. Abstract retrieved from <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+paper+session+2%3A+Breast+cancer%2C+metastatic>
6. Mayer, E. L. *et al.* (2025). Patient-reported outcomes in the SERENA-6 trial of camizestrant plus CDK4/6 inhibitor in patients with advanced breast cancer and emergent ESR1 mutations during first-line endocrine-based therapy. *Annals of Oncology*.
7. Cottu, P. H. *et al.* (2025). Risk of recurrence (ROR) after neoadjuvant ribociclib plus ET in clinically high-risk ER+/HER2- BC: Preliminary analysis of the SOLTI-RIBOLARIS trial. [Abstract 296O]. Abstract retrieved from <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+Paper+session%3A+Breast+cancer%2C+early+stage>