

## Progressi clinici nel trattamento del tumore del seno in stadio iniziale e avanzato ad alto rischio

*Highlights del Congresso ESMO 2023*

---

### Abstract

Il Congresso 2023 della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO, European Society for Medical Oncology), che si è tenuto a Madrid, Spagna, ha visto la partecipazione di ricercatori da tutto il mondo. Esperti di vari settori dell'Oncologia hanno discusso dei progressi nella diagnosi e nello screening di differenti tipi di tumore, delle terapie oncologiche attuali ed emergenti, dei dati degli studi clinici e dei percorsi di cura del tumore.

Questo articolo riassuntivo evidenzia gli aspetti chiave della gestione del tumore del seno in fase iniziale e avanzata, positivo al recettore ormonale (HR+) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano di tipo 2 (HER2-), sulla base delle informazioni contenute negli abstract presentati al congresso. Gli abstract descrivono l'efficacia di abemaciclib, un inibitore della chinasi ciclina-dipendente (CDK), l'impatto dell'aderenza al trattamento sull'efficacia, e i dati clinici emergenti su imlunestrant, un degradatore selettivo del recettore degli estrogeni.

---

### **Efficacia di abemaciclib nel trattamento del tumore del seno in fase iniziale ad alto rischio: risultati dello studio monarchE**

Abemaciclib è un inibitore selettivo orale di CDK4 e CDK6, approvato in combinazione con la terapia

endocrina per il trattamento del tumore del seno HR+/HER2- in fase avanzata.

Lo studio monarchE ha valutato la sicurezza e l'efficacia di abemaciclib in pazienti con tumore del seno HR+/HER2- ad alto rischio con linfonodi positivi in stadio iniziale. Il trattamento con abemaciclib come adiuvante alla terapia endocrina ha determinato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) e della sopravvivenza libera da recidiva a distanza (DRFS). Inoltre, i benefici del trattamento persistono anche dopo 2 anni dalla sua interruzione.

Il beneficio di abemaciclib è risultato duraturo fino a 5 anni dopo l'interruzione del trattamento a 2 anni (mantenendo la terapia endocrina) con percentuali di miglioramento assoluto del 7,6% per la IDFS e del 6,7% per la DRFS. I dati del follow-up prolungato rifletteranno i potenziali benefici in termini di sopravvivenza globale. Complessivamente, sono state osservate riduzioni significative e consistenti del rischio di malattia metastatica invasiva e incurabile nelle pazienti ad alto rischio. I risultati dello studio monarchE supportano quindi l'uso di abemaciclib nella gestione delle pazienti ad alto rischio con tumore del seno HR+/HER2-.

Goetz et al. hanno discusso l'impatto prognostico e predittivo dei biomarcatori sugli esiti del trattamento e sui benefici di abemaciclib analizzando i dati dello studio monarchE, concentrandosi sull'espressione del recettore degli estrogeni (ER)/del recettore del progesterone (PR) e del Ki67 (un marcatore della proliferazione cellulare). I risultati hanno rivelato che il trattamento con abemaciclib ha portato benefici a

tutte le pazienti, indipendentemente dai livelli di espressione ER/PR e Ki67. Sono stati osservati benefici simili in termini di IDFS per le pazienti con tumori ER+/PR+ e ER+/PR-. In particolare, sebbene Ki-67  $\geq 20\%$  e la negatività del PR fossero associati a esiti clinici peggiori, non erano predittivi del beneficio del trattamento con abemaciclib.

Poiché i biomarcatori non hanno stratificato le pazienti in termini di benefici del trattamento, gli autori suggeriscono che abemaciclib possa essere indicato come trattamento adiuvante di scelta per le pazienti ad alto rischio. Inoltre, i benefici consistenti e duraturi in termini di IDFS e DRFS ne supportano l'uso nelle pazienti che non hanno risposto adeguatamente alla chemioterapia e alla terapia endocrina. Tuttavia, poiché i benefici si rivelano duraturi oltre i due anni di trattamento, può essere importante accertare la durata ideale del trattamento, valutandone i rischi e i benefici.

O'Shaughnessy et al. hanno discusso l'impatto della riduzione della dose sull'efficacia del trattamento analizzando i dati dello studio monarchE. I risultati hanno rivelato che il 44% delle pazienti dello studio ha richiesto una riduzione della dose per gestire gli effetti avversi correlati al trattamento. Inoltre, la riduzione della dose non ha alterato significativamente la IDFS; i gruppi di intensità di dose relativa  $\leq 66\%$ , 66%-93% e  $\geq 93\%$  avevano percentuali di IDFS rispettivamente dell'87,1%, 86,4% e 83,7%. Poiché la riduzione della dose di abemaciclib non ha un impatto significativo sulla sua efficacia, può essere considerata un'alternativa efficace all'interruzione del trattamento in caso di effetti avversi. Tuttavia, la riduzione della dose *a priori* in assenza di tossicità potrebbe non essere ideale e potrebbe compromettere l'efficacia del trattamento. Gli autori hanno sottolineato particolarmente le ragioni per cui è più pratico titolare il farmaco a dosi più basse in caso di effetti avversi, ma iniziando con la dose standard, piuttosto che iniziare con una dose inferiore con minore efficacia.

Controlli iniziali regolari possono aiutare i medici a stabilire la dose ottimale che garantisca l'efficacia con la minima tossicità, oltre ad aiutare le pazienti a beneficiare del trattamento.

Abemaciclib non solo induce l'arresto del ciclo cellulare, ma promuove anche l'apoptosi e, pertanto,

ha un potenziale curativo nel trattamento di pazienti con elevato rischio di recidiva. Nel complesso, questi risultati evidenziano l'efficacia di abemaciclib nel trattamento del tumore del seno ad alto rischio.

I dati emergenti sugli inibitori delle CDK come abemaciclib stanno rivoluzionando il trattamento delle pazienti che non rispondono adeguatamente alla chemioterapia tradizionale o alle terapie endocrine con inibitori dell'aromatasi.

---

## Aderenza al trattamento

L'aderenza e la persistenza al trattamento possono avere un impatto significativo sull'efficacia del trattamento, in particolare nelle pazienti che assumono farmaci orali a lungo termine. A questo riguardo, è stato dimostrato che i programmi di terapia di supporto influenzano positivamente le pazienti, prevenendo l'assunzione e il dosaggio non corretto dei farmaci, diminuendo i sintomi correlati al trattamento e riducendo l'ospedalizzazione dovuta agli effetti avversi.

Welslau et al., Germania, hanno presentato i dati di IMPACT, uno studio prospettico randomizzato che ha valutato l'impatto del MOATT (MASCC oral agent teaching tool) sulla persistenza e sulla gestione della terapia, rispetto al coaching locale di routine.

Le pazienti con tumore del seno HR+/HER2- in fase avanzata in trattamento con abemaciclib più terapia endocrina sono state randomizzate a ricevere coaching MOATT o coaching locale. A 24 settimane, gli autori hanno valutato il tasso di persistenza e di compliance delle pazienti, il numero di riduzioni della dose e le interruzioni della dose.

In particolare, a 24 settimane lo studio ha mostrato una probabilità di persistenza di 0,71 con il coaching locale e 0,82 con il coaching MOATT. Inoltre, nel gruppo di coaching locale vs. MOATT, i tassi di interruzione permanente (14,1% vs. 7,8%), di riduzione della dose (24,5% vs. 17,2%) e di interruzione della terapia (14,9% vs. 10,1%) erano significativamente più elevati. Inoltre, il coaching con lo strumento MOATT ha ridotto del 40% la probabilità di interruzione permanente della terapia entro i primi 6 mesi. Nel complesso, questi risultati considerano lo strumento di educazione terapeutica MOATT come una valida strategia per migliorare

l'aderenza e la gestione della terapia da parte delle pazienti con trattamenti orali come abemaciclib.

Inoltre, gli autori suggeriscono che la formazione di infermieri e di altri operatori di supporto, oltre che delle pazienti, può contribuire a migliorare l'aderenza al trattamento e la sua efficacia.

Il congresso ha inoltre messo in evidenza altre piattaforme digitali autonome di formazione e monitoraggio che incorporano outcome e feedback riportati dalle pazienti. Tali sistemi possono aiutare le pazienti ad affrontare tempestivamente gli effetti avversi e a migliorare la propria qualità di vita.

---

## **Imlunestrant: dati clinici emergenti**

Imlunestrant è un degradatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERD) orale in fase di sperimentazione che ha dimostrato un profilo farmacocinetico e di sicurezza favorevole e un'efficacia preliminare in pazienti massivamente pretrattate con tumore della mammella ER+, sia in fase iniziale che avanzata. I ricercatori hanno presentato i dati dello studio EMBER, che ha analizzato la sicurezza e l'efficacia di imlunestrant in monoterapia o in combinazione con abemaciclib nel tumore del seno in fase iniziale e metastatico.

Neven et al. hanno valutato l'effetto preoperatorio di tre diverse dosi di imlunestrant (200/400/800 mg) in donne in post-menopausa con tumore del seno ER+/HER2- in fase iniziale operabile non trattato. Sono state valutate le variazioni dei biomarcatori farmacocinetici, tra cui l'espressione di ER, PR e Ki67, e la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con imlunestrant.

Da notare, il trattamento ha portato a una riduzione significativa del livello dei biomarcatori valutati a tutte e tre le dosi, il che suggerisce un efficace targeting del farmaco. Inoltre, il trattamento con imlunestrant non ha comportato alcun effetto avverso o interruzione del trattamento ed è stato ben tollerato da tutte le pazienti. I risultati ottenuti supportano lo sviluppo di imlunestrant come terapia adiuvante per il cancro del seno in fase iniziale e avanzata.

Jhaveri et al. hanno presentato i dati clinici di imlunestrant in combinazione con everolimus (inibitore di mTORC1) o alpelisib (inibitore di PI3K). Sono state incluse pazienti con malattia in stadio avanzato che erano state massivamente pretrattate: precedente terapia estrogenica (100%), CDK4/6i (100%), fulvestrant (35%) e chemioterapia (17%).

L'analisi ha rivelato che la combinazione di imlunestrant con everolimus o alpelisib ha dimostrato un profilo di efficacia migliore in termini di sopravvivenza libera da progressione rispetto al trattamento con solo imlunestrant. Il profilo di sicurezza è coerente con quelli precedentemente riportati per everolimus o alpelisib.

Rispetto alla monoterapia, la combinazione della terapia endocrina con gli inibitori delle CDK4/6i o altri farmaci più recenti come imlunestrant è molto promettente nella malattia in fase avanzata e metastatica con risposta inadeguata alle terapie tradizionali.

---

## **Conclusioni**

- ❖ **Per scegliere il trattamento con abemaciclib nelle pazienti ad alto rischio, dovrebbero essere considerati come fattori surrogati la IDFS e la DRFS anziché la sopravvivenza globale**
  - ❖ **La scelta di una monoterapia o di una modalità di trattamento deve basarsi sulle caratteristiche cliniche e molecolari della malattia e sulle caratteristiche specifiche delle pazienti**
  - ❖ **La riduzione della dose di abemaciclib non influisce sulla sua efficacia e dovrebbe essere raccomandata nella gestione degli effetti avversi in alternativa all'interruzione del trattamento**
  - ❖ **Abemaciclib è promettente nel trattamento delle pazienti che rispondono inadeguatamente alla terapia endocrina e alla chemioterapia o nelle pazienti con un elevato rischio clinico di**
-

**recidiva, indipendentemente dallo stato di ER/PR e Ki67**

- ❖ **Gli strumenti educativi digitali e i programmi di supporto possono contribuire a migliorare l'aderenza al trattamento e l'efficacia del trattamento**
  - ❖ **Imlunestrant in combinazione con abemaciclib o altre terapie ha dimostrato benefici promettenti e può essere preso in considerazione nel setting adiuvante**
- 
-