



Associazione Italiana Radioterapia Oncologica
Gruppo di Studio per la Patologia Mammaria



Eccoci al 3° trimestre delle nostre News JC.

Vi proponiamo alcuni articoli prevalentemente riguardanti il trattamento ormonale del tumore mammario sia in fase adiuvante sia in fase metastatica, con una particolare attenzione a quanto riportato negli abstract del recente Convegno ESMO rispetto ai nuovi farmaci biologici da associare ai già noti farmaci ormonali.

Buona lettura!

Luigia Nardone, Sara Falivene, Fabiana Gregucci, Chiara Reverberi, Luca Marinelli

Long-term management of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Concepts for sequential and combination endocrine-based therapies

Adam M. Brufsky Cancer Treatment Reviews , 2017 Volume 59 , 22 – 32

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.004>

Obiettivo educativo

Ottima review per un inquadramento complessivo della ormonoterapia alla luce delle crescenti conoscenze della complessa biologia dei diversi sottotipi molecolari del tumore mammario metastatico.

L'articolo aiuta il lettore a comprendere non solo le indicazioni più corrette alla terapia ormonale ma anche i meccanismi che sottostanno all'insorgenza della resistenza alla terapia stessa.

Attualmente per le pazienti con metastasi da tumore della mammella ormonosensibile esistono numerose opzioni di efficaci trattamenti endocrini che possono essere utilizzate prima della chemioterapia per migliorare non solo i risultati a lungo termine, ma soprattutto preservando o ottimizzando la qualità della vita. Dagli antiestrogeni, agli inibitori steroidi e non-steroidi aromatasi, al fulvestrant e alle nuove combinazioni basate sulla terapia endocrina associata all'inibitore di mTor, everolimus, o all'inibitore delle CDK4/6, palbociclid, significativi miglioramenti nei risultati nella prima linea e oltre sono oggi prassi consolidata.

Tuttavia nonostante le pazienti abbiano diverse opzioni terapeutiche quando la loro malattia progredisce o diviene resistente, la sequenza ottimale di queste terapie rimane poco chiara. In questo articolo vengono discussi gli approcci attuali e investigativi alla terapia di combinazione endocrina ed endocrina a singolo agente sequenziale per la gestione a lungo termine di queste pazienti.

Interpretazione e prospettive

Nel tumore mammario metastatico con espressione recettoriale ormonale positiva, l'ormonoterapia può estendere la PFS e l'OS senza ricorrere di principio alla chemioterapia.

L'articolo esamina le confronti le diverse opzioni di prima e seconda linea alla luce degli studi multicentrici più recenti per cercare di identificare una strategia comune di indicazioni terapeutiche efficaci anche alla luce dell'incidenza degli effetti collaterali più frequenti.

- le maggiori conoscenze sui meccanismi molecolari hanno stimolato la ricerca di agenti mirati e combinazioni farmacologiche più efficaci.
- I farmaci e gli approcci noti da più tempo vengono rivalutati in virtù delle conoscenze emergenti.
- La ricerca in corso sta definendo le popolazioni che potrebbero beneficiare di una specifica terapia o di un'adeguata associazione o sequenza di farmaci per migliorare la cura delle pazienti metastatiche.

Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms in women with breast cancer receiving adjuvant letrozole. The VITAL trial.

Khan QJ1, Kimler BF2, Reddy PS3, Sharma P1, Klemp JR1, Nydegger JL1, Yeh HW4, Fabian CJ1.
Breast Cancer Res Treat. 2017 Aug 2. doi: 10.1007/s10549-017-4429-8.

Obiettivo educativo

Circa il 50% delle pazienti affette da carcinoma mammario e in terapia ormonale con inibitori dell'aromatasi sviluppano dolore muscolo scheletrico. Questo trial clinico randomizzato indaga la correlazione tra assunzione di Vitamina D3 e dolore muscolo scheletrico

Principali risultati

Sono state randomizzate 160 donne a ricevere 30.000 UI di VitD3/settimana (70 pz analizzate) vs placebo (77 pazienti analizzate). È stato valutato il dolore muscolo scheletrico secondo Categorical Pain Intensity Scale (CPIS) e Brief Pain Inventory (BPI). Dopo 6 mesi le donne che assumevano vit D3 hanno mostrato un minore peggioramento del sintomo dolore rispetto a chi assumeva placebo. La differenza è stata non statisticamente significativa (37% vs 51% p=0,069) in base al punteggio CPIS e statisticamente significativa (39% vs 56% p=0,024) in base al punteggio BPI

Interpretazione e prospettive

Lo studio è stato ben condotto: trial randomizzato con 2 bracci equilibrati.

In considerazione dell'alta incidenza di insorgenza di dolore muscolo scheletrico e del bassissimo rischio di eventi avversi legato all'assunzione di Vit D3, può essere considerato l'uso routinario anche nel trattamento del dolore muscolo scheletrico da assunzione di inibitori dell'aromatasi oltre che nelle pazienti con ipovitaminosi.

Duration of adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer: Overall and disease free survival results from meta-analyses of randomized controlled trials.

Gyawali B1, Niraula S2. Cancer Treat Rev. 2017 Aug 19;60:18-23. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.08.001.

Obiettivo educativo

È ormai noto che un anno di trastuzumab migliora la sopravvivenza nelle donne con carcinoma mammario early stage, Her2 positivo aumentando però le tossicità e i costi sanitari. Sono stati analizzati 4 trial clinici randomizzati (7614 pazienti) che hanno comparato un anno di trastuzumab vs 6-9 mesi.

Principali risultati

L'analisi complessiva mostra un vantaggio in OS (p 0,04) e DFS (p=,005) con il trattamento di un anno rispetto ai trattamenti più brevi. Non sono state dimostrate interazioni statisticamente significative con l'analisi dei recettori ormonali e della positività linfonodale. La tossicità cardiologica è risultata minore nei bracci più brevi. (p<0.001)

Interpretazione e prospettive

Un anno di trastuzumab resta il trattamento standard nelle pazienti HER2+

ESMO 2017 (158 PD abstract): Analisi del trial ALTO: amenorrea indotta da terapia adiuvante anti-HER2 e sopravvivenza nelle pazienti in epoca premenopausale con neoplasia mammaria early-stage HER2-positive.

M. Lambertini¹, C. Campbell, J. Bines, L. Korde, M.A. Izquierdo Delso, D. Fumagalli, K. Pritchard, A. Wolff, C. Jackisch, I. Lang, M. Untch, I. Smith, F.M. Boyle, B. Xu, C.H. Barrios, J. Baselga, A. Moreno-Aspitia, M. Piccart, R. Gelber, E. De Azambuja.

¹Breast Cancer Translational Research Laboratory, Institute Jules Bordet, Brussels, Belgium.

Obiettivo educativo

Studio randomizzato internazionale di fase III su 2862 pazienti il cui scopo è indagare l'effetto prognostico dell'amenorrea farmaco-indotta e il rischio di sviluppare tossicità gonadica nelle pazienti in premenopausa HER2 positive trattate con Trastuzumab (T) e Lapatinib (L).

Principali risultati

Le pazienti sono state randomizzate in 4 diversi bracci a ricevere un diverso trattamento adiuvante con inibitori del recettore HER2: 1) trastuzumab, 2) lapatinib, 3) trastuzumab e lapatinib sequenziale e 4) trastuzumab e lapatinib concomitante. Le pazienti HER2+ con recettori ormonali positivi in cui la terapia sistemica induceva amenorrea avevano una migliore DFS e OS rispetto a quelle che non sviluppavano amenorrea farmacologica. In contrapposizione nelle pazienti HER2 positive con recettori ormonali negativi la DFS e OS non differivano in modo significativo in chi sviluppava amenorrea secondaria rispetto a chi non la presentava. Non è stata osservata una differenza nel tasso di amenorrea secondaria nei 4 diversi bracci di randomizzazione (72.6% - 74% - 72.1% - 74.8%). L'età avanzata, l'aggiunta dei taxani ad una chemioterapia basata su antracicline e la terapia endocrina adiuvante sono significativamente correlati al rischio di sviluppare amenorrea secondaria.

Interpretazione e prospettive

Nelle pazienti in premenopausa Her2 + e con recettori ormonali positivi, l'amenorrea farmaco-relata è associata a un miglioramento nella sopravvivenza (OS e DSF). Il tipo di terapia con inibitori del recettore HER2 non impatta sul rischio di sviluppare amenorrea. Questi dati sono importanti nel counselling sulla fertilità e supportano l'uso di inibitori ovarici come parte integrante della terapia endocrina adiuvante nelle pazienti in premenopausa HER2 e ormonopositive.

ESMO 2017 (160 PD abstract): Modello statistico per predire il rischio di insorgenza di metastasi nelle pazienti con tumore al seno early-stage.

Abderrahman¹, N.K. Ibrahim¹, K.R. Hess²

¹Breast Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA;

²Biostatistics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA.

Obiettivo educativo

Le metastasi encefaliche da tumore mammario (BCBM) sono il maggior fattore di rischio di morbidità e di riduzione della sopravvivenza globale (OS). Lo scopo di questo studio ~~abstract~~ è creare un modello predittivo del rischio clinico di insorgenza delle BCBM.

Principali risultati

È stata revisionata la documentazione iconografica di 15.164 pazienti trattate per tumore al seno all' MDAnderson Cancer Center tra il 1997 e il 2014.

I fattori prognostici clinico patologici indagati sono stati:

- Età
- Stato dei recettori ormonali e Her2Neu,
- Istologia,
- Grading,
- Stadio patologico,
- Stato menopausale,
- Invasione linfovaskolare.

La giovane età, recettore Her2 negativo e recettori ormonali negativi, stadio e grado elevato erano tutti significativamente ed indipendentemente associati al rischio di sviluppare metastasi encefaliche.

Interpretazione e prospettive

È possibile sviluppare un modello predittivo del rischio di sviluppare metastasi encefaliche, creando un punteggio personalizzato per le pazienti con neoplasia early stage, e quindi attuare dei programmi di screening selettivo.

ESMO 2017 (233 TiP abstract). KEYNOTE 522: Studio di fase III pembrolizumab – chemioterapia vs placebo-chemioterapia come terapia neoadiuvante seguita da pembrolizumab vs placebo come terapia adiuvante nel carcinoma della mammella triplo negativo

P. Schmid¹, J. Cortes Castan², J. Bergh³, L. Pusztai⁴, C. Denkert⁵, S. Verma⁶, H.L. McArthur⁷, J. Zhao⁸, G. Aktan⁸, T. Dang⁸, R. Dent⁹

1Centre for Experimental Cancer Medicine, Barts Cancer Institute-Queen Mary 2University of London, London, UK, 2Oncology, Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain, 3Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet & Cancer Center Karolinska and Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, 4Medical Oncology, Yale School of Medicine, Yale Cancer Center, New Haven, CT, USA, 5Pathology, Institut of Pathology, Charite' Universitaetsmedizin Berlin, German Cancer Consortium (DKTK) Partner Site Berlin and DKFZ, Heidelberg, Germany, 6Medical Oncology, Tom Baker Cancer Centre, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, 7Medical Oncology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA, 8Medical Oncology, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, 9Medical Oncology, National Cancer Centre Singapore, Singapore

ESMO 2017 (234 TiP abstract). KEYNOTE 355: Studio randomizzato, in doppio cieco, di fase 3: pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo precedentemente non trattati, recidive locali, inoperabili o metastatici

J. Cortes Castan¹, Z. Guo², V. Karantza², G. Aktan³

1Oncology, Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain, 2Oncology, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, 3Clinical Research, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA

Obiettivo educativo

Questi due studi di fase 3 presentati, hanno l'obiettivo di studiare l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia

Il precedente studio KEYNOTE 012 di fase aveva dimostrato che il pembrolizumab (anticorpo anti PD1) ha una promettente attività antitumorale e un profilo di sicurezza accettabile in monoterapia nel setting di pazienti metastatiche triple negative già trattate.

Principali risultati

Nella sessione sono solo stati presentati i disegni dei due studi di fase III e i criteri di inclusione per arruolamento. La risposta sarà valutata a 8-16-24 settimane e poi ogni 9 settimane. Sono programmate analisi ad interim

Interpretazione e prospettive

La terapia combinata chemioterapia – immunoterapia potrebbe essere una strategia di trattamento efficace in particolare nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo

ESMO 2017 (2370 abstract). Studio di fase II su Paziotinib (pan Her inibitore) nei pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi HER2: risultati del trial NOV120101-203

Y.H. Park¹, K-H. Lee², J. Sohn³, K.S. Lee⁴, K.H. Jung⁵, J.H. Kim⁶, K.H. Lee⁷, J.S. Ahn¹, T-Y. Kim², G.M. Kim³, I.H. Park⁴, S-B. Kim⁵, S.H. Kim⁶, H.S. Han⁷, Y-H. Im¹, J.H. Ahn⁵, J-Y. Kim⁸, J. Kang⁹, S-A. Im²

¹Division of Hematology-Oncology, Departments of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea, ²Section of Hematology & Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea, ³Department of Internal Medicine, Yonsei Cancer Center, Seoul, Republic of Korea, ⁴Center for Breast Cancer, National Cancer Center Hospital, Goyang, Republic of Korea, ⁵Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea, ⁶Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Republic of Korea, ⁷Department of Internal Medicine, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Republic of Korea, ⁸Clinical Development Division, National OncoVenture, Goyang, Republic of Korea, ⁹Clinical Research and Development, Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea

Obiettivo educativo

L'introduzione di terapia a bersaglio molecolare dirette verso target HER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, TDM1) hanno influenzato favorevolmente la storia naturale delle pazienti metastatiche HER2+. Poziotinib è un nuovo farmaco orale inibitore di pan HER-chinasi che ha mostrato una potente attività antitumorale grazie all'azione irreversibile di inibizione dei recettori dei fattori di crescita epidermici EGFR, HER2/neu e Her 4. Lo studio multicentrico di fase 2 è stato rivolto a valutare l'efficacia di poziotinib in monoterapia in 106 pazienti metastatiche HER2+ che avevano già ricevuto almeno due regimi con farmaci biologici a bersaglio molecolare HER2-targeted

Principali risultati

Ad un follow up mediano di 12 mesi, PFS era 4.04 mesi, la sopravvivenza mediana non è stata valutata. Il controllo di malattia si è ottenuto nel 75,49%. Eventi avversi più comunemente riportati (totali/G3): diarrea (96,23%/14,15%), stomatiti (92,45%/12,26%), rash (63,21%/3,77%).

Interpretazione e prospettive

Il poziotinib ha mostrato un'attività clinica significativa nel setting di pazienti analizzato. Analisi di biomarcatori su biopsie eseguite prima pre e durante il trattamento saranno di supporto per la valutazione dei risultati outcome clinici.

ESMO 2017 (247P abstract). Studio di fase 3, braccio singolo, per valutare efficacia di pembrolizumab e radioterapia nel carcinoma mammario metastatico triple-negativo.

H.L. McArthur¹, C.A. Barker², A. Gucaip³, L. Lebron Zapata⁴, Y.H. Wen⁵, A. Phung²,

M. Wilgucki², M. Henrich³, B.B. Arnold⁶, Z. Zhang⁷, A. Ho⁶

¹Medicine, Breast Medical Oncology, Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA, ²Radiation Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA, ³Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA, ⁴Radiology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA, ⁵Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA, ⁶Radiation Oncology, Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA, ⁷Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

Obiettivo educativo:

Pembrolizumab in monoterapia ha riportato un tasso di risposta globale del 13-19% nel carcinoma mammario metastatico triplo negativo chemio-resistente, PDL1 positivo. In questo studio vengono valutate la risposta clinica e gli effetti collaterali della sua associazione con radioterapia in pazienti con almeno 2 siti metastatici di cui 1 trattato con RT (30 Gy in 10 frazioni)

Principali risultati

Alla valutazione a 13 settimane: 4 pazienti in trattamento, 5 morte per complicanze cancro correlate, 2 escluse dallo studio per PD prima delle 13 settimane, 6 pazienti valutabili.

Delle 6 pazienti valutabili (criteri RECIST 1.1):

- 2 PR; la risposta è durata 21 - 31 settimane
- 1 SD; la risposta è durata 30 settimane
- 3 PD

Effetti collaterali riportati di grado medio riportati nello studio sono stati fatigue, mialgia e nausea.

Interpretazione e prospettive

La combinazione di pembrolizumab e RT è ben tollerata. La popolazione analizzata aveva cattiva prognosi considerando che 5 pazienti sono decedute prima della dodicesima settimana di studio.

La risposta fuori dal campo di RT è stata osservata in 2/6 pazienti.

Infine se siete curiosi e volete capire qualcosa di più su CDK4/6 inhibitors, SERD, PD1 and PD-L1 antibodies, PARP inhibitors, Fulvestrant, ADC, Nab-paclitaxel ecc, vi segnalo.....

Emerging therapies for breast cancer. *Xichun Hu, Wei Huang and Minhao Fan. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:98 DOI 10.1186/s13045-017-0466-3*

Review – Open access

Ottima e chiara (?!?) sintesi della maggior parte dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare.....buon divertimento!