
TOP TRIALS REVIEW

*Risultati e progressi
della chemioterapia
metronomica di
combinazione con
vinorelbine orale nel
carcinoma mammario
avanzato HER2 negativo*

Rassegna degli studi VEX e VICTOR-2

- Cazzaniga ME, Cortesi L, Ferzi A et al. Breast Cancer Res Treat 2016;160:501-509
- Montagna E, Palazzo A, Maisonneuve P et al. Cancer Lett. 2017;400:276-281

Risultati e progressi della chemioterapia metronomica di combinazione con vinorelbine orale nel carcinoma mammario avanzato HER2 negativo

ISBN 978 88 6756 347-0

Redazione

Elena Bernacchi
Maddalena Castelli
Massimo Chiesa
Sara di Nunzio
Claudio Oliveri

Produzione

Mary Rusconi

 Springer Healthcare Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2017 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Top Trials Review. Registrazione del Tribunale di Milano n. 387 del 2 dicembre 2013.

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Pubblicazione non peer-reviewed, fuori commercio riservata alla Classe Medica

Finito di stampare nel mese di dicembre 2017 da Geca S.r.l.- San Giuliano Milanese (MI)

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia S.r.l. Springer Healthcare Italia S.r.l. è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota di Springer Healthcare Italia S.r.l. nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è consultabile online sul sito www.springerhealthcare.it.

Iniziativa resa possibile grazie al contributo incondizionato di *Pierre Fabre Pharma S.r.l*

PFAITZZ500134

Introduzione

La chemioterapia metronomica e i suoi meccanismi di azione

I trattamenti chemioterapici tradizionali si avvalgono di agenti terapeutici somministrati alla massima dose tollerata al fine di ottenere il massimo beneficio in termini di distruzione delle cellule tumorali, ma l'elevata tossicità associata a tali trattamenti rende necessari periodi di interruzione per favorire il recupero dell'organismo. La strategia di somministrazione metronomica prevede invece l'impiego continuo o frequente di agenti chemioterapici a dosaggi più bassi ma efficaci, con consistenti benefici in termini di riduzione della tossicità causata dal trattamento e di

qualità della vita. La chemioterapia metronomica (mCT) è stata inizialmente definita come una terapia antiangiogenetica, ma nel tempo sono stati identificati altri meccanismi attraverso cui essa esplica la sua azione, che interessano il sistema immunitario e le cellule staminali. Attualmente si pensa che la mCT agisca attraverso più meccanismi, a livello endocrino, immunitario, vascolare e cellulare (**Figura 1**).¹

A differenza della chemioterapia tradizionale, indirizzata prevalentemente alla distruzione delle cellule tumorali, la mCT agisce sul microambiente tumorale, ridefinendo gli obiettivi alla base di una risposta sostenuta dell'ospite e riducendo

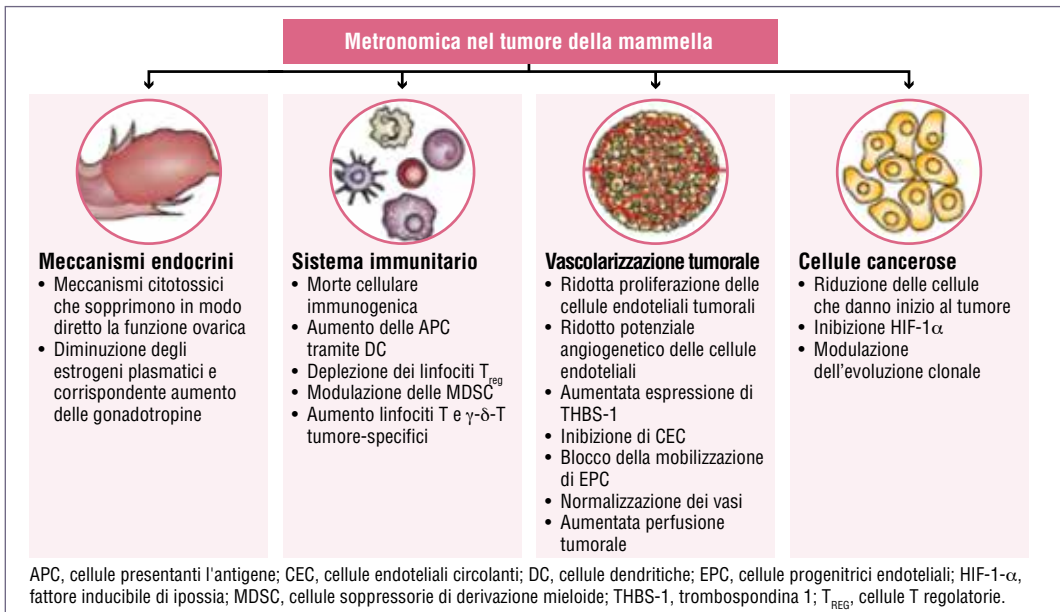


Figura 1. Meccanismi di azione multipli della terapia metronomica. Adattata da¹



notevolmente le tossicità (in particolare quella mi-dollare) tipiche della chemioterapia alla massima dose tollerata.

Le cellule tumorali sono in stretta relazione con il comparto stromale, dal quale arrivano segnali biochimici che promuovono la formazione dei vasi sanguigni, indispensabili per l'apporto di ossigeno e sostanze nutritive. Attraverso il danno selettivo allo stroma tumorale, la mCT determina un danno significativo sui cloni di cellule tumorali, sia sensibili sia resistenti, e quindi una riduzione della resistenza terapeutica acquisita.

La chemioterapia metronomica nelle attuali linee guida di consenso ESO-ESMO

Alla luce delle attuali linee guida internazionali

di consenso ESO-ESMO sul carcinoma mammario in fase avanzata [Advanced Breast Cancer, ABC 3], la mCT viene considerata come un'opzione ragionevole per le pazienti che non necessitano di una risposta tumorale rapida (livello di evidenza: 1B, ossia: raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata).²

Le linee guida di consenso ESO-ESMO citano la mCT come un'opzione di grande interesse, essendo stata studiata nella malattia avanzata con risultati di efficacia apprezzabili e un ottimo profilo di tossicità. Poiché non vi sono differenze sostanziali di efficacia tra le varie opzioni terapeutiche disponibili, le linee guida consigliano di discutere con la paziente i possibili trattamenti e i relativi profili di tossicità, tenendo conto delle sue preferenze.

Keypoints

- **La terapia metronomica agisce attraverso più meccanismi a livello endocrino, immunitario, vascolare e cellulare.**
- **L'impiego continuo o frequente di agenti chemioterapici a dosaggi più bassi ma efficaci può comportare benefici in termini di riduzione della tossicità e della qualità della vita.**
- **La chemioterapia metronomica rappresenta una ragionevole opzione terapeutica in pazienti con carcinoma mammario avanzato che non necessitano di una risposta tumorale rapida.**

Lo studio VEX - Sicurezza ed efficacia della chemioterapia metronomica orale di combinazione con vinorelbine, ciclofosfamide e capecitabina nel carcinoma mammario metastatico, uno studio di fase II³

Lo studio di fase II VEX ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una mCT orale di combinazione: vinorelbine (dose massima di 40 mg 3 giorni alla settimana), ciclofosfamide (50 mg/die) e capecitabina (500 mg 3 volte/die), utilizzata in prima linea oppure in seconda linea o superiore, in pazienti con tumore della mammella metastatico con recettori ormonali positivi (HR+).

Pazienti e metodi

Le pazienti (n=108) sono state divise in 2 gruppi: *naïve* al trattamento per malattia metasta-

tica (n=43) e pretrattate (n=65). Nel gruppo delle pazienti *naïve*, 8 presentavano malattia metastatica alla diagnosi, le altre 35 avevano un'intervallo mediano di 5,2 anni tra carcinoma mammario primario e diagnosi di recidiva a distanza. Nel gruppo pretrattato, il 34% delle pazienti aveva ricevuto precedente chemioterapia per malattia avanzata e il 29% aveva ricevuto più di 3 linee di terapia (ormonale e/o chemioterapia) nel contesto metastatico. Al momento dell'inclusione nello studio VEX, il 71% delle pazienti aveva malattia viscerale (**Tabella 1**).

Tabella 1. Caratteristiche delle pazienti arruolate nello studio VEX. Adattata da³

Caratteristiche Pazienti	Pazienti Naïve (n=43)	Pazienti Pretrattate (n=65)
Età; anni	52,6	55,2
Intervallo tra tumore primario e metastasi; anni	5,2	4,2
Intervallo tra metastasi e terapia VEX; mesi	0	1,9
Pazienti con numero di siti metastatici		
≤3	39	56
≥4	4	9
Pazienti con siti metastatici		
Viscerali	3	5
Viscerali e non	20	41
Pazienti con performance status		
0	40	58
1	2	7
2	1	0

Risultati

Il tempo mediano alla progressione (TTP), endpoint primario dello studio, è risultato di 25,1 mesi nel gruppo *naïve* e di 11,2 mesi nel gruppo pretrattato ($p=0,004$) (**Figura 1, Tabella 2**). La

sopravvivenza globale a 2 anni è risultata del 91,2% nelle pazienti *naïve* e dell'83,5% nelle pazienti pretrattate (**Figura 2**). Nel gruppo *naïve* non è stata osservata alcuna progressione nelle pazienti con malattia metastatica *ab initio* (fol-

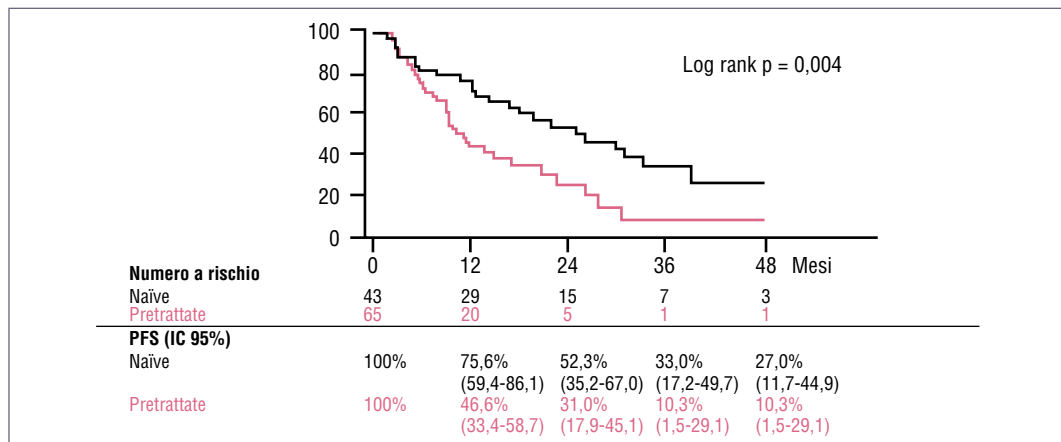


Figura 1. Tempo alla progressione nelle pazienti *naïve* (curva nera) e nelle pazienti pretrattate (curva rosa). Adattata da³

Tabella 2. Stato del trattamento e outcome in dipendenza del pretrattamento. Adattata da³

	Pazienti Naïve (n=43) N (%)	Pazienti Pretrattate (n = 65) N (%)
Miglior risposta		
Risposta completa	1 (2,3)	2 (3,0)
Risposta parziale	15 (34,9)	23 (35,4)
Malattia stabile	22 (51,2)	29 (44,6)
Malattia in progressione	5 (11,6)	11 (21)
Beneficio Clinico		
No	8 (18,6)	14 (21,5)
Si	35 (81,4)	48 (73,8)
N/v (SD con follow-up <6 mesi)	0 (0)	3 (4,6)
Progressione della malattia		
No	19 (44,2)	26 (40,0)
Si	24 (55,8)	39 (60,0)
mTTP (IC 95%)	25,1 mesi - (14,2 - 39,1)	11,2 mesi - (9,2 - 17,0)
Stato		
Vivi	35 (81,4)	60 (92,3)
Morti	8 (18,6)	5 (7,7)
Sopravvivenza a 2 anni (IC 95%)	91,2% (74,9 - 97,1)	83,5% (64,3 - 93,0)

low-up mediano: 36 mesi, range: 17-48 mesi). Gli autori sottolineano come tali risultati confermino osservazioni precedenti, secondo cui gli outcome di queste pazienti sono migliori rispetto a quelli delle pazienti ricadute dopo terapie adiuvanti, a ulteriore sostegno all'impiego della mCT in questo contesto. Il trattamento è stato generalmente ben tol-

lerato e non sono state riportate tossicità di grado 4 in nessuno dei gruppi di trattamento. Non si sono verificati casi di mielodisplasia e soltanto 2 pazienti hanno interrotto la terapia a causa della tossicità. Gli eventi avversi di grado 2 correlati al trattamento più comunemente riportati erano leucopenia e sindrome mani-piedi (Tabella 3).

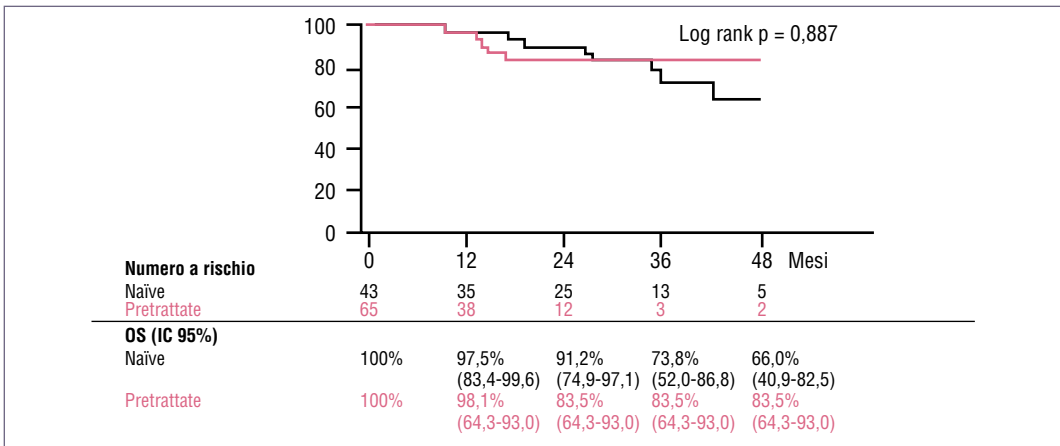


Figura 2. Sopravvivenza globale (OS) nelle pazienti naïve (curva nera) e nelle pazienti pretrattate (curva rosa). Adattata da³

Tabella 3. Tossicità della combinazione VEX. Adattata da³

Grado	Pazienti Naïve (n=43)				Pazienti Pretrattate (n=65)			
	N (%)				N (%)			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
Nausea	21 (49)	-	-	-	11 (17)	9 (14)	-	-
Vomito	7 (17)	1 (2)	-	-	4 (6)	1 (2)	1 (2)	-
Diarrea	18 (43)	1 (2)	1 (2)	-	19 (31)	4 (6)	1 (2)	-
Stipsi	5 (12)	-	-	-	2 (3)	1 (2)	-	-
Leucopenia	2 (7)	16 (37)	1 (2)	-	16 (26)	13 (21)	1 (2)	-
Neutropenia	4 (9)	10 (23)	2 (5)	-	8 (14)	9 (15)	1 (2)	-
Anemia	8 (19)	1 (2)	1 (2)	-	16 (26)	2 (3)	-	-
Aumento AST/ALT	10 (23)	6 (14)	2 (5)	-	27 (46)	4 (7)	-	-
Sindrome mani-piedi	7 (17)	8 (19)	2 (5)	-	5 (8)	10 (16)	4 (7)	-
Alopecia	-	-	-	-	5 (9)	-	-	-



In conclusione, la combinazione metronomica VEX ha mostrato nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi, un'efficacia significativa e un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla chemioterapia somministrata alla massima dose tollerata.

Keypoints

- La combinazione metronomica di ciclofosfamide, capecitabina e vinorelbine orale ha mostrato attività significativa nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi.
- In questo studio la combinazione metronomica VEX è stata generalmente ben tollerata e non sono state riportate tossicità di grado 4 in nessuno dei gruppi di trattamento.

Lo studio VICTOR-2 - Chemioterapia metronomica con vinorelbine orale e capecitabina in pazienti con carcinoma mammario avanzato HER2 negativo: un modo per ottimizzare il controllo della malattia? Risultati finali dello studio⁴

Nello studio di fase I-II VICTOR-1 è stata definita la dose ottimale per la combinazione metronomica orale di vinorelbine (VNR) da utilizzare in combinazione con capecitabina (CAPE) in associazione sinergica. Lo studio multicentrico di fase II VICTOR-2 è stato disegnato con l'obiettivo di confermare i risultati di sicurezza e attività dello studio VICTOR-1 su una coorte più ampia di pazienti con carcinoma mammario HER2 negativo.

Pazienti e metodi

Pazienti con carcinoma mammario avanzato

HER negativo, sia pretrattate sia in chemioterapia di prima linea, sono state arruolate presso diversi centri italiani per ricevere un trattamento orale con schedula metronomica costituita da VNR (40 mg, 3 giorni alla settimana) e CAPE (500 mg tid, somministrata continuativamente), fino alla progressione di malattia, al verificarsi di una tossicità inaccettabile o al rifiuto della paziente (**Tabella 1**).

Per l'analisi di efficacia primaria sono risultati valutabili 80 pazienti con età media di 65,3 anni, di cui il (65%) aveva un tumore HR+ e il 35% era *triple negative*. All'arruolamento, 70

Tabella 1. Caratteristiche delle pazienti arruolate nello studio VICTOR-2. Adattata da⁴

Caratteristiche	Pazienti (n = 80)
Età pazienti; anni (range)	65,3 (56,0 - 69,3)
Pazienti in trattamento N (%)	
Di prima linea	35 (43,8)
Di seconda linea e successive	45 (56,2)
Pazienti con tumore N (%)	
HR+	52 (65,0)
<i>Triple negative</i>	28 (35,0)
Pazienti con metastasi N (%)	
Di tipo viscerale	58 (72,5)
Presenti in >2 siti metastatici	60 (76,9)

pazienti (87,5%) avevano già ricevuto almeno un precedente regime antitumorale; 35 (43,7%) erano state trattate con antracicline, taxani o in combinazione.

Risultati

Complessivamente, il tasso di beneficio clinico o CBR (endpoint primario), definito come la percentuale di pazienti con risposta completa o parziale o con malattia stabile a 24 settimane dall'inizio dello studio, era del 48,8%. Nelle pazienti HR+, il CBR era pari al 55,8%, mentre nelle pazienti con carcinoma mammario *triple negative* era del 35,7%.

Nel gruppo di pazienti in I linea sono stati rilevati tassi di risposta obiettiva (ORR) e di controllo della malattia (DCR) più elevati (rispettivamente 35,5% e 74,2%) che nel gruppo di pazienti pretrattate (rispettivamente 25,6% e 67,4%) (Tabella 2). Il tempo mediano alla risposta è risultato simile nei 2 gruppi di pazienti (2,1 mesi). Il tempo mediano alla progressione (TTP) è risultato complessivamente di 7,5 mesi; nelle pazienti HR+ era di 8,3 mesi e nelle pazienti *triple negative* di 6,5 mesi. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata di 7,2 mesi nelle pazienti pretrattate, di 8,2 mesi nelle pazienti HR+ e 4,7 mesi nelle *triple negative* (Figura 1).

Lo studio VICTOR-2 è il primo studio a riportare dei dati sull'efficacia di una schedula metronomica di VNR e CAPE in pazienti con carcinoma mammario *triple negative*, una popolazione per la quale esiste un forte bisogno di trattamenti sicuri e attivi. La durata mediana del beneficio clinico in questa popolazione è risultato di 11,3 mesi e il tempo mediano alla risposta obiettiva di 2,1 mesi. Questo risultato è di particolare importanza in presenza di una malattia aggressiva, in quanto suggerisce che la mCT potrebbe costituire un'opzione terapeutica anche in questo sottogruppo di pazienti, sfatando il mito che essa debba essere riservata alle pazienti pesantemente pretrattate, per le quali non siano disponibili altre opzioni terapeutiche.

L'incidenza di tossicità di grado 3-4 con la combinazione metronomica VNR-CAPE, è stata del 6,4% su un totale di 869 cicli (Tabella 3). La maggior parte degli eventi di grado 4 si sono verificati durante i primi 3 cicli, in seguito, la probabilità di un evento avverso per ciclo è scesa a valori <1%. I risultati di questo studio hanno evidenziato l'assenza di tossicità farmacologica da accumulo, che rende possibile una terapia a lungo termine.

In conclusione, lo studio VICTOR-2 ha confermato l'attività clinica della combinazione

Tabella 2. Tassi di risposta obiettiva (ORR) e di controllo della malattia (DCR) nelle pazienti in chemioterapia di prima linea e nelle pazienti pretrattate dello studio VICTOR-2. Adattata da^[4]

Endpoint	Pazienti in prima linea (n=31)	Pazienti pretrattate (n=43)	Pazienti totali (n=74)
ORR; N (%)	11 (35,5%)	11 (25,6%)	22 (29,7%)
DCR; N (%)	23 (74,2%)	29 (67,4%)	52 (70,3%)

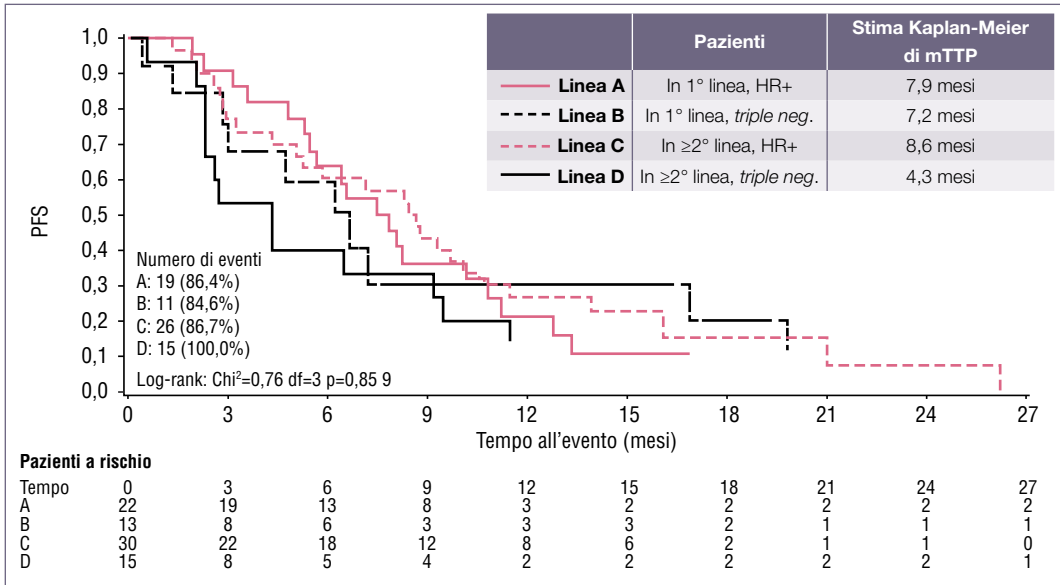


Figura 1. Sopravvivenza libera da progressione (PFS) e tempo medio alla progressione (mTTP) in funzione della linea di trattamento e dello stato recettoriale ormonale. Adattata da⁴

Tabella 3. Percentuali di tossicità G ≥3 per cicli di trattamento. Adattata da⁴

Tossicità G ≥3	Incidenza % su 896 cicli totali
Neutropenia non-febbrile	1,1
Sindrome mani-piedi	1,0
Nausea e vomito	1,0
Leucopenia	0,8
Fatigue	0,7
Diarrea	0,4
Neutropenia febbrile	0,4
Reazione allergica	0,3
Mucosite	0,2
Trombocitopenia	0,2
Anemia	0,1
Febbre/Infezione	0,0
Alopecia	0,0
Tutte le tossicità	6,4

metronomica orale VNR-CAPE e la bassa tossicità di questo regime di mCT in pazienti non selezionate con carcinoma della mammella avanzato HER2 negativo, sia come terapia di prima linea sia come opzione di seconda linea. Inoltre, nella popolazione anziana (età ≥70 anni) dello studio VICTOR-1 la combinazione metronomica VNR-CAPE si è dimostrata in grado di assicurare un prolungato controllo di malattia con un tempo medio alla progressione (TTP) di 10,5 mesi.

La ORR è stata del 33% e il tasso di beneficio clinico del 67%: tali risultati appaiono simili a quelli ottenibili con altri regimi terapeutici, tuttavia la combinazione metronomica orale VNR-CAPE ha fornito dati di tollerabilità migliori rispetto a quelli ot-



tenibili con schedule di trattamento standard metastatico HER2 negativo (in 264 cicli totali, in pazienti anziani con carcinoma mammario G3: 1,5%, G4: 0,7%).⁵

Keypoints

- Nelle pazienti HR+ il CBR è stato del 55,8%, mentre nelle pazienti con carcinoma mammario *triple negative* è stato del 35,7%.
- La combinazione metronomica VNR-CAPE si è associata a un'incidenza molto bassa di tossicità di grado 3-4, pari al 6,4% su un totale di 896 cicli.
- I risultati di questo studio hanno evidenziato l'assenza di tossicità farmacologica da accumulo, che rende possibile una terapia a lungo termine.

Conclusioni

Il carcinoma mammario rappresenta la neoplasia più frequente nelle donne a livello mondiale⁶, riscontrabile in tutte le fasce di età.⁷

Anche se il tumore al seno avanzato è ancora generalmente incurabile, è una malattia trattabile, e gli obiettivi del trattamento sono ottimizzare la durata del trattamento e la qualità della vita.

I risultati degli studi qui riportati dimostrano l'efficacia e la sicurezza di un'associazione metronomica di più chemioterapici nel trattamento del carcinoma della mammella metastatico. In letteratura sono riportati tassi di risposta complessiva del 20-35% e percentuali di beneficio clinico del 45 - 80%. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 riportata rimane inferiore al 10%.

L'interesse nella mCT è cresciuto notevolmente grazie ai recenti risultati di attività e sicurezza e grazie al vantaggio di poter utilizzare una terapia orale, che non richiede frequenti accessi ospedalieri. La schedula di somministrazione semplice permette alle pazienti di poter rimanere a casa per l'intera durata del trattamento,

migliorandone la qualità di vita e al tempo stesso rende la strategia terapeutica sostenibile per il sistema sanitario.

Sono in corso diversi studi di fase II e III che permetteranno di definire meglio il valore aggiunto di questo approccio rispetto alle terapie convenzionali. La ricerca lo sta valutando in due diverse popolazioni di pazienti con carcinoma mammario metastatico. Uno studio randomizzato di fase II [NCT02954055] si propone di confrontare dati di efficacia e tossicità della terapia metronomica combinata VEX con paclitaxel in monoterapia come terapia di prima o seconda linea nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi (HR+, HER2 negativo). Lo studio internazionale randomizzato di fase II VICTOR-3 si propone di valutare il ruolo della terapia di mantenimento con vinorelbine orale metronomica, da sola o in associazione con capecitabina metronomica, in pazienti *triple negative*, dopo una chemioterapia di induzione con regimi a dosaggio standard.

Keypoints

- La chemioterapia metronomica è una strategia terapeutica in grado di preservare la qualità della vita delle pazienti.
- È economicamente sostenibile per il sistema sanitario, consentendo di semplificare la modalità di gestione logistica dei trattamenti.



Bibliografia

1. Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:631-664
2. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017. [Epub ahead of print]
3. Montagna E, Palazzo A, Maisonneuve P et al. Safety and efficacy study of metronomic vinorelbine, cyclophosphamide plus capecitabine in metastatic breast cancer: A phase II trial. *Cancer Lett.* 2017;400:276-281
4. Cazzaniga ME, Cortesi L, Ferzi A et al. Metronomic chemotherapy with oral vinorelbine (mVNR) and capecitabine (mCAPE) in advanced HER2-negative breast cancer patients: is it a way to optimize disease control? Final results of the VICTOR-2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160:501-509
5. Cazzaniga ME, Torri V, Riva F et al. Efficacy and safety of vinorelbine-capecitabine oral metronomic combination in elderly metastatic breast cancer patients: VICTOR-1 study. *Tumori* 2017;103:e4-e8
6. World Health Organization (WHO) – International Agency for Research on Cancer (IARC). Fact sheets by cancer – Breast cancer. *Globocan 2012*. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
7. Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM). I TUMORI IN ITALIA - Rapporto 2016 - La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiol Prev* 2017; 41(2) suppl1. doi: 10.19191/EP17.2S1.P001.017

