



Costruire il miglior percorso terapeutico per la paziente aBC HR+/HER2-

**Expert meeting - Mestre
22 maggio 2015**

Moderatori

Antonella Ferro¹, Laura Merlini², Simon Spazzapan³

¹UO di Oncologia Medica, Ospedale Santa Chiara, Trento

²Oncologia Medica, Ospedale San Bortolo, Vicenza

*³Oncologia Medica, Centro di Riferimento
Oncologico, Aviano*

Therapy Perspectives

Anno XVIII, N. 20, dicembre 2015

Costruire il miglior percorso terapeutico per la paziente aBC HR+/HER2-

Expert meeting - Mestre
22 maggio 2015

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 6756 291 6

Redazione

Maddalena Castelli
Claudio Oliveri

Produzione

Annalisa Pietrasanta



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2015 Springer Healthcare Italia Srl

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di dicembre 2015 da Geca S.r.l. (San Giuliano Milanese - MI)

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

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 dell'Editore. L'Editore 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 dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Tutte le opinioni espresse in questa pubblicazione sono riconducibili a quanto emerso nel meeting di Mestre e alla letteratura citata e non riflettono necessariamente quelle dell'Azienda che ha contribuito alla diffusione del mezzo o quelle di Springer Healthcare.

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 nella sezione *Open Access Journals*.

Iniziativa resa possibile grazie al contributo di *Novartis*.

NOVCOP8230

Introduzione

Il carcinoma della mammella (*breast cancer*, BC) è il tumore più frequente nelle donne: si stima che nel 2014 siano stati diagnosticati in Italia circa 48.000 nuovi casi; inoltre questo tumore rappresenta la prima causa di morte per neoplasia nelle donne (circa 12.000 decessi nel 2011 in Italia). A partire dalla fine degli anni Ottanta si è osservata una moderata ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-1,0%/anno), attribuibile sia all'efficacia dello screening, sia ai progressi terapeutici dovuti soprattutto alle terapie multimodali. In particolare, le conoscenze dei meccanismi molecolari, le migliori conoscenze dei meccanismi biologici delle neoplasie e l'introduzione di terapie mirate hanno significativamente migliorato l'approccio terapeutico a queste pazienti^[1]. Tuttavia, la sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS) delle pazienti con carcinoma della mammella avanzato (*advanced breast cancer*, aBC) presenta ancora oggi una mediana di sopravvivenza di circa 2-3 anni seppure con grande variabilità^[2]. I principali obiettivi terapeutici comunemente condivisi per queste pazienti comprendono il prolungamento della sopravvivenza e il mantenimento della qualità della vita (*Quality of Life*, QoL); la scelta del percorso terapeutico è cruciale nella malattia metastatica, in quanto si tratta di una patologia cronica dove diverse modalità di trattamento si integrano in un percorso di cura volto al prolungamento, ove possibile, della sopravvivenza e al miglioramento della QoL.

In circa il 70% delle pazienti il tumore della mammella risulta positivo per i recettori ormonali (*hormone receptor*, HR+)^[3]; di conseguenza

la terapia di scelta può essere la terapia ormonale nelle situazioni in cui non sia presente un breve intervallo libero da recidiva e/o una malattia rapidamente aggressiva che richiede una rapida riduzione^[2]. Attualmente gli inibitori di terza generazione dell'aromatasi, non steroidei (*non-steroidal aromatase inhibitors*, NSAI) [quali anastrozolo e letrozolo] e steroidei (quale exemestane, EXE), rappresentano la terapia di scelta per le donne in post-menopausa con aBC^[2]. Tuttavia, praticamente tutte le pazienti sottoposte a endocrino-terapia (ET) vanno incontro a progressione della malattia, che può verificarsi precocemente in caso di mancata risposta (ormono-resistenza primaria), o come ricaduta a distanza di tempo da una risposta iniziale alla terapia (ormono-resistenza secondaria o acquisita)^[4]. In quest'ultimo caso una percentuale significativa di pazienti mantiene la sensibilità alla terapia ormonale anche dopo ricaduta, pertanto potrebbe rispondere a un secondo farmaco endocrino^[5,6]. Considerando la bassa tossicità dell'ormono-terapia rispetto alla chemioterapia, in linea teorica questo approccio terapeutico anche dopo progressione in seguito a una precedente ET potrebbe risultare vantaggioso in una tipologia di pazienti spesso fragile e caratterizzata da numerose comorbidità. Tuttavia, linee sequenziali di ET basata su singoli farmaci hanno dimostrato benefici clinici limitati^[5,6]. Pertanto, è stata considerata l'ipotesi di agire contemporaneamente anche su altri bersagli cellulari implicati nello sviluppo dell'ormono-resistenza e nella progressione della malattia, in particolare sul *pathway* di mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Il *pathway* di mTOR ha un ruolo chiave nella crescita cellulare, nell'angiogenesi e nella proli-



ferazione cellulare ed è coinvolto nello sviluppo dell'ormono-resistenza^[7-9].

È stata pertanto valutata l'associazione tra everolimus (EVE), derivato di sirolimus (in precedenza definito rapamicina), che inibisce mTOR attraverso un legame con la proteina mTORC1, e un agente endocrino quale EXE, la cui azione è risultata amplificata dalla contemporanea inibizione di mTOR. L'efficacia della doppia inibizione ottenibile con questa associazione è stata dimostrata dallo studio di fase III BOLERO-2 (*Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2*), nell'ambito del quale il trattamento con EVE + EXE è stato associato a un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) rispetto a EXE + placebo, portando all'approvazione dell'associazione EVE + EXE negli Stati Uniti e in Europa per il trattamento delle donne in post-menopausa con aBC HR+/HER2-, cioè con tumore positivo per HR e negativo per il recettore del fattore di crescita epidermico di tipo 2 (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), ricadute dopo precedente terapia ormonale con NSAI^[10]. Malgrado le diverse e innovative opzioni terapeutiche oggi disponibili nella pratica clinica, il trattamento delle pazienti con aBC HR+/HER2- rimane una sfida complessa, anche per l'assenza di raccomandazioni chiare e condivise che possano guidare le scelte terapeutiche. Queste considerazioni sono state alla base dell'iniziativa "Costruire il miglior percorso terapeutico per la paziente aBC HR+/HER2-", rivolta a medici oncologi con l'obiettivo di stimolare/favorire in Expert meeting sul territorio nazionale il confronto tra specialisti sulle evidenze scientifiche riguardo il trattamento dell'aBC

HR+/HER2-, su come queste siano declinate nella pratica clinica e sulle esperienze cliniche con le varie alternative terapeutiche disponibili. Il confronto è finalizzato a individuare il miglior percorso terapeutico possibile per le singole tipologie di pazienti con aBC HR+/HER2-, identificando i passaggi cruciali e gli aspetti più delicati della gestione di tali pazienti.

In questa pubblicazione viene presentata una sintesi dei temi discussi durante l'Expert meeting svoltosi a Mestre, al quale hanno partecipato specialisti oncologi che hanno cercato di definire gli obiettivi del trattamento dell'aBC HR+/HER2-, analizzato le indicazioni dell'associazione EVE + EXE in questo setting e affrontato le possibili tossicità associate a questo tipo di trattamento.

Il trattamento dell'aBC HR+/HER2-

Obiettivi terapeutici nel trattamento dell'aBC HR+/HER2-

In base a quanto riportato dalle linee guida AIOM, gli obiettivi terapeutici nel trattamento del carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- possono essere così riassunti^[1]:

- prolungare l'OS;
- ridurre o ritardare la comparsa dei sintomi;
- migliorare la QoL;
- ottenere la guarigione in casi selezionati.

Le raccomandazioni ESMO individuano i principali fattori che orientano la scelta terapeutica nella malattia metastatica^[2]:

- caratteristiche biologiche della malattia (espressione dei recettori ormonali, di HER2, Ki-67);
- estensione della malattia;

- intervallo libero da malattia dal termine della terapia adiuvante;
- precedenti linee di trattamento (adiuvante e per la malattia metastatica);
- caratteristiche della paziente [età, *performance status* (PS), comorbidità e stato menopausale];
- preferenze della paziente.
- linfangite polmonare, che necessita di un intervento estremamente rapido per risolvere la sintomatologia, ricorrendo quindi ai farmaci più potenti e rapidi disponibili;
- sostituzione midollare, con presenza di piastrinopenia, anemia;
- compromissione epatica da notevole diffusione metastatica, con aumento delle transaminasi e della bilirubina.

Definizione dell'aggressività di malattia

In base alle linee guida AIOM 2014^[1], per definire la **malattia indolente** devono essere presenti tutte le seguenti caratteristiche:

- lungo intervallo libero di malattia (> 24 mesi dal termine della terapia adiuvante);
- precedente risposta a ormonoterapia per la malattia metastatica se ER+;
- metastasi ossee e/o ai tessuti molli;
- numero limitato di lesioni metastatiche (come metastasi polmonari di piccolo volume e di numero limitato o interessamento epatico limitato e comunque inferiore al 30%).

Per la definizione di **malattia aggressiva** è sufficiente la presenza di una delle seguenti caratteristiche:

- breve intervallo libero da malattia (comparsa di metastasi durante la terapia adiuvante, o entro 12 mesi dal termine);
- non risposta a ormono-terapia per la malattia metastatica;
- metastasi viscerali con crisi viscerale (*spreading* diffuso nell'organo coinvolto);
- presenza di un numero elevato di metastasi in organi multipli.

Per quanto riguarda la definizione di **crisi viscerale**, spesso disomogenea in letteratura, nella pratica clinica comprende essenzialmente i seguenti elementi:

Secondo le linee guida ESO-ESMO^[2], per crisi viscerale s'intende una grave disfunzione d'organo, supportata da segni e sintomi ed esami di laboratorio, e rapida progressione della malattia. Per crisi viscerale non s'intende la semplice presenza di metastasi viscerali, ma un'importante compromissione viscerale che metta a rischio di vita la paziente e che renda necessaria una terapia rapidamente efficace, in quanto non si ha una seconda possibilità terapeutica^[2].

Dal punto di vista clinico è importante distinguere tra malattia indolente, malattia aggressiva e malattia "*life threatening*". Per quanto riguarda il possibile ruolo dell'associazione EVE + EXE in queste condizioni, il trattamento può essere efficacemente utilizzato nella malattia indolente, soprattutto a localizzazione ossea o linfonodale, ma non nella malattia "*life threatening*". Anche nel caso di infiltrazioni midollari il trattamento con EVE potrebbe essere impiegato dopo la chemioterapia, considerato il profilo di tossicità ematologica migliore rispetto ad altre terapie.

Definizione di ormono-resistenza

Dal punto di vista clinico è importante distinguere tra ormono-resistenza primaria (quando la malattia non risponde all'ormono-terapia dall'inizio) e ormono-resistenza secondaria (quando



la malattia va in progressione dopo una risposta iniziale). La definizione di ormono-resistenza varia tuttavia tra le diverse linee guida e i singoli studi clinici. Le linee guida ESMO propongono le seguenti definizioni di ormono-resistenza primaria e secondaria^[2], condivise in larga parte anche dalle linee guida AIOM^[1]:

- **ormono-resistenza primaria:** recidiva durante i primi 2 anni di ET adiuvante; progressione entro i primi 6 mesi di ET di prima linea per la malattia metastatica;
- **ormono-resistenza secondaria:** recidiva durante l'ET adiuvante, ma dopo i primi 2 anni; recidiva entro 12 mesi dalla fine dell'ET adiuvante; progressione dopo > 6 mesi dall'inizio dell'ET per la malattia metastatica.

Si tratta tuttavia di definizioni non sempre applicabili alla pratica clinica, in cui ci sono situazioni meno definite, che possono variare in funzione del tipo di valutazione (strumentale o solo clinica) adottata durante il follow-up, che a sua volta può essere più o meno serrato rispetto agli studi clinici.

Le scelte terapeutiche per la paziente con aBC HR+/HER2-

Il trattamento ideale per la paziente con aBC HR+/HER2- che ricade in corso o dopo trattamento adiuvante

Le raccomandazioni fornite dalle linee guida AIOM per le pazienti con tumori HR+/HER2- prevedono innanzitutto la distinzione tra malattia indolente e aggressiva^[1]:

- **malattia indolente:** in funzione dello stato menopausale, si raccomanda l'ET, anche in combinazione con una *target therapy*; in caso

di progressione o di cambiamento dell'aspetto clinico della malattia, si può proseguire con altre ET oppure scegliere la chemioterapia;

- **malattia aggressiva:** va presa in considerazione la chemioterapia in particolare se la ricaduta avviene entro i primi 2 anni dall'inizio del trattamento adiuvante o in presenza di un grosso carico di malattia, con la possibilità di un'ET di mantenimento. Un'altra opzione può essere l'associazione EVE + EXE;
- **malattia triplo negativa:** l'unica opzione prevista è la chemioterapia.

Le linee guida AIOM 2014^[1] raccomandano quindi, in assenza di malattia aggressiva e soprattutto di crisi viscerale, l'ET come prima opzione di trattamento, da sola o in combinazione con una *target therapy*. La sopravvivenza offerta dall'ET è infatti simile a quella della chemioterapia, con minori effetti collaterali e una migliore QoL. Il trattamento ormonale dovrebbe essere proseguito (anche con linee di terapia successive) finché è possibile considerare la malattia ormono-sensibile o la malattia diventa particolarmente aggressiva. Questo approccio, che prevede l'impiego di linee successive di ET fin tanto che la malattia è ormono-sensibile, viene condiviso anche da tutte le altre linee guida internazionali, in particolare americane^[11,12] ed europee^[1,2].

La scelta del tipo di ET varia in funzione dello stato menopausale e delle precedenti terapie adiuvanti. La raccomandazione delle linee guida AIOM è di tipo positivo forte di grado A per l'impiego di un inibitore dell'aromatasi nel caso di pazienti HR+ che non abbiano ricevuto alcuna terapia ormonale adiuvante o con tumore della mammella metastatico (*metastatic breast cancer*, MBC) di stadio IV alla diagnosi; fulvestrant ad

alte dosi può essere considerato un'alternativa agli inibitori dell'aromatasi nelle pazienti pretrattate con tamoxifene in adiuvante (raccomandazione positiva debole, di grado B); infine EVE + EXE ha una raccomandazione positiva forte di grado A per l'impiego nelle pazienti pretrattate con inibitori dell'aromatasi in fase adiuvante, in particolare se la ricaduta avviene entro i primi 2 anni dall'inizio del trattamento adiuvante, o metastatica^[1].

Nella paziente in pre-menopausa la scelta del trattamento di prima linea varia in funzione della precedente terapia adiuvante^[1]:

- paziente che non ha ricevuto alcuna terapia o è ancora sensibile a tamoxifene: prima linea con tamoxifene + analogo dell'LHRH;
- paziente resistente a tamoxifene: prima linea con un inibitore dell'aromatasi + analogo dell'LHRH.

Nella paziente in post-menopausa l'algoritmo è più complesso^[1]:

- **paziente che non ha ricevuto alcuna terapia adiuvante:** in prima linea si può utilizzare un inibitore dell'aromatasi e, alla progressione, l'associazione EVE + EXE o fulvestrant come seconda linea, prediligendo l'utilizzo dell'associazione se la malattia è ritenuta più aggressiva (stabilità di malattia < 6 mesi);
- **paziente che ha ricevuto tamoxifene come terapia adiuvante:** la scelta della prima linea è tra fulvestrant e inibitore dell'aromatasi, anche se i risultati dello studio FIRST sembrerebbero favorire l'impiego di fulvestrant in prima linea^[13]. In questo caso si impiegherebbe un inibitore dell'aromatasi in seconda linea, per arrivare a EVE + EXE in terza linea. Se invece la scelta ricade su un inibitore dell'aromatasi

in prima linea, la scelta delle linee successive sarà in funzione della durata della risposta, con EVE + EXE in seconda linea nel caso di malattia più aggressiva oppure in terza linea nel caso sia ritenuta ancora ormono-sensibile;

- **paziente che ricade dopo terapia adiuvante con inibitore dell'aromatasi oppure con tamoxifene-inibitore dell'aromatasi:** come prima linea si impiegherà EVE + EXE se la ricaduta avviene precocemente dopo il termine della terapia adiuvante, sfruttando poi fulvestrant in seconda linea e tamoxifene in terza linea. Se la recidiva avviene più tardivamente dopo il termine della terapia adiuvante, si potrebbe optare per una prima linea di trattamento con fulvestrant o nuovamente con un inibitore dell'aromatasi (non steroideo possibilmente) soprattutto se il tempo intercorso dalla fine della terapia adiuvante è > 2 anni. La seconda linea sarà EVE + EXE o fulvestrant e la terza linea tamoxifene.

Il ruolo di EVE + EXE nella terapia dell'aBC è stato definito dallo studio BOLERO-2, un *trial* estremamente innovativo non soltanto per gli importanti risultati clinici ottenuti, ma anche perché ha inaugurato un nuovo approccio terapeutico alla paziente con aBC, comprendente una nuova alternativa all'ET e alla chemioterapia^[10].

Lo studio, di fase III, randomizzato, in doppio cieco, condotto in pazienti in post-menopausa con aBC HR+/HER2- a progressione durante o dopo terapia con NSAI, ha valutato come *end-point* primario la PFS nelle pazienti trattate con EVE + EXE o placebo + EXE, dimostrando la maggiore efficacia dell'associazione (11,0 vs 4,1 mesi; HR = 0,38; $p < 0,0001$)^[10]. Il vantaggio in termini di PFS dell'associazione rispetto alla sola



ormono-terapia è risultato particolarmente marcato nelle pazienti trattate in prima linea (15,2 vs 4,2 mesi; HR = 0,32)^[14]. L'efficacia del trattamento con l'associazione EVE + EXE è risultata inoltre indipendente dalla sede di metastatizzazione, mantenendosi nelle pazienti sia con metastasi viscerali (HR = 0,47) che ossee (HR = 0,33)^[15]. La durata mediana dell'OS nelle pazienti trattate con EVE + EXE è risultata particolarmente lunga, pari a 31 mesi (IC 95% 28,0-34,6), rispetto a 26,6 mesi (IC 95% 22,6-33,1) nelle pazienti riceventi placebo + EXE (HR = 0,89; IC 95% 0,73-1,10; p = 0,14), anche se non statisticamente significativa^[16]. Il trattamento con l'associazione EVE + EXE nell'ambito dello stesso studio ha dimostrato un buon profilo di tollerabilità, consentendo di preservare la QoL, infatti il tempo al deterioramento dell'*Health Related QoL* (riduzione del 5% rispetto al basale) è risultato maggiore nel braccio di trattamento con EVE + EXE rispetto a quello trattato con la sola ormono-terapia (8,3 vs 5,8 mesi; HR = 0,74; p = 0,0084)^[17].

Da una recente metanalisi comprendente 24 studi randomizzati di valutazione dell'efficacia di EVE + EXE o della chemioterapia come trattamento dell'aBC è emerso che l'associazione EVE + EXE ha almeno la stessa efficacia in termini di PFS rispetto ai trattamenti chemioterapici normalmente impiegati nella pratica clinica (*Figura 1*)^[18].

Il trattamento ideale nelle pazienti aBC

HR+/HER- con metastasi ossee

Un sottostudio del *trial* BOLERO-2 ha analizzato l'effetto di EVE sui livelli dei marcatori di riassorbimento osseo in rapporto alla progressione della malattia. Nelle pazienti che presentavano

metastasi ossee al basale ha evidenziato una riduzione dell'incidenza di progressione della malattia ossea nel braccio di trattamento con EVE + EXE rispetto al braccio con EXE a partire dalla 12^a settimana (4,5% vs 8,1%) [*Figura 2*]^[19]. Anche la durata mediana della sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti con malattia ossea al basale è risultata più che raddoppiata nel braccio con EVE + EXE rispetto a quello con solo EXE (rispettivamente 12,88 mesi vs 5,29 mesi)^[15].

La particolare efficacia di EVE + EXE in presenza di metastasi ossee deriva probabilmente da un'azione specifica di EVE a livello degli osteoclasti: la via dell'mTOR è coinvolta infatti nel controllo della sopravvivenza degli osteoclasti e della maturazione degli osteoblasti. Modelli preclinici hanno infatti dimostrato che il blocco della via di mTOR stimola l'apoptosi degli osteoclasti, con una conseguente riduzione dell'assorbimento osseo. In studi preclinici condotti sui ratti, EVE è stato inoltre in grado di ridurre la perdita ossea indotta dal trattamento con un farmaco che induce deprivazione estrogenica.

Il trattamento ideale nelle pazienti aBC

HR+/HER- con metastasi viscerali

Un'analisi di sottogruppo dello studio BOLERO-2 che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di EVE + EXE nella popolazione con metastasi viscerali ha dimostrato come i benefici dell'associazione EVE + EXE in termini di PFS siano indipendenti dalla presenza, dal numero e dalla sede delle metastasi viscerali (*Figura 3*)^[15]. In particolare, le pazienti con metastasi viscerali e PS ≥ 1 trattate con EVE + EXE hanno presentato una PFS più che triplicata rispetto a quelle trattate con placebo + EXE (6,77 mesi vs 1,45

Figura 1. PFS media osservata con diversi regimi terapeutici. CAP, capecitabina; CD, cadmio; CMF, ciclofosfamide+metotrexate+5 fluorouracile; DOC, docetaxel; DOX, doxorubicina; EPI, epirubicina; EVE, everolimus; EXE, exemestane; L-DOX, doxorubicina liposomiale; MA, megestrolo acetato; MX, mitoxantrone; PAC, paclitaxel; PFS, *progression free survival*; PLD, doxorubicina liposomiale peghilata; TAM, tamoxifene; VIN, vinorelbina (elaborata graficamente da⁽¹⁸⁾).

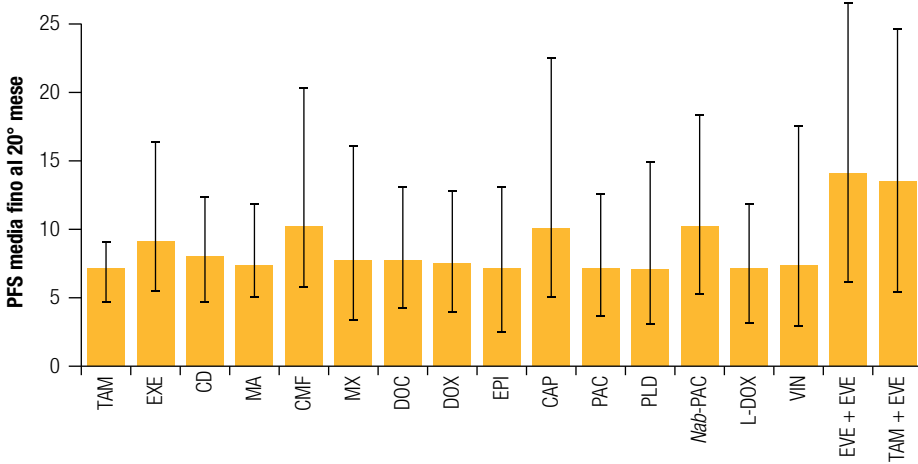
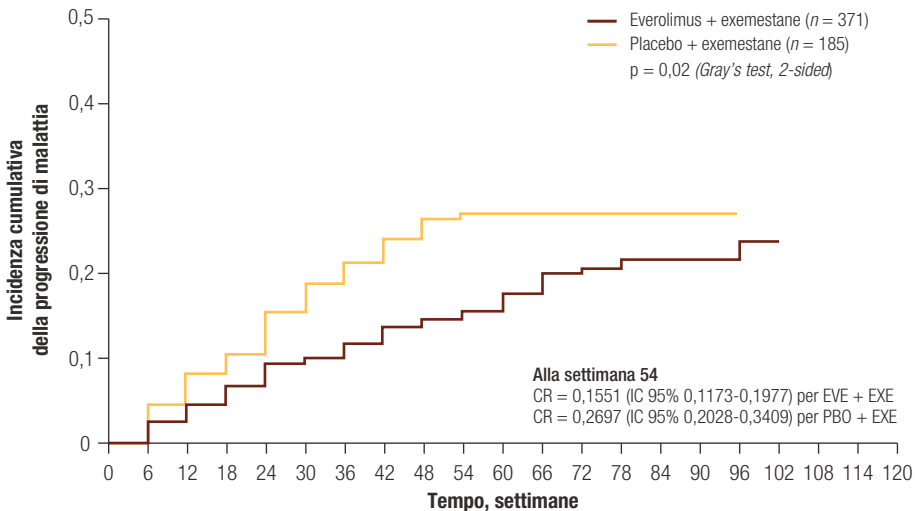


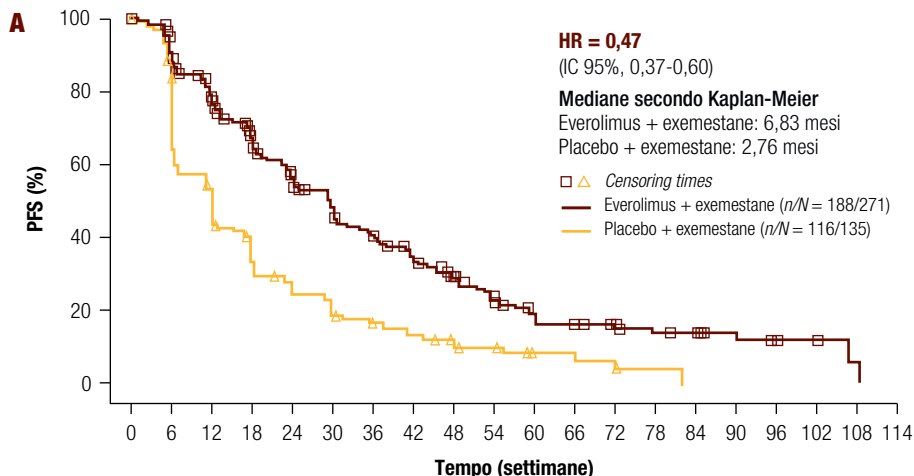
Figura 2. Progressione di malattia con EVE + EXE vs PBO + EXE nel sottogruppo di pazienti con metastasi ossee dello studio BOLERO-2. CR, *competing risk estimate*; EVE, everolimus; EXE, exemestane; IC, intervallo di confidenza; PBO, placebo; PFS, sopravvivenza libera da progressione (modificata graficamente da⁽¹⁹⁾).



Numero di pazienti a rischio

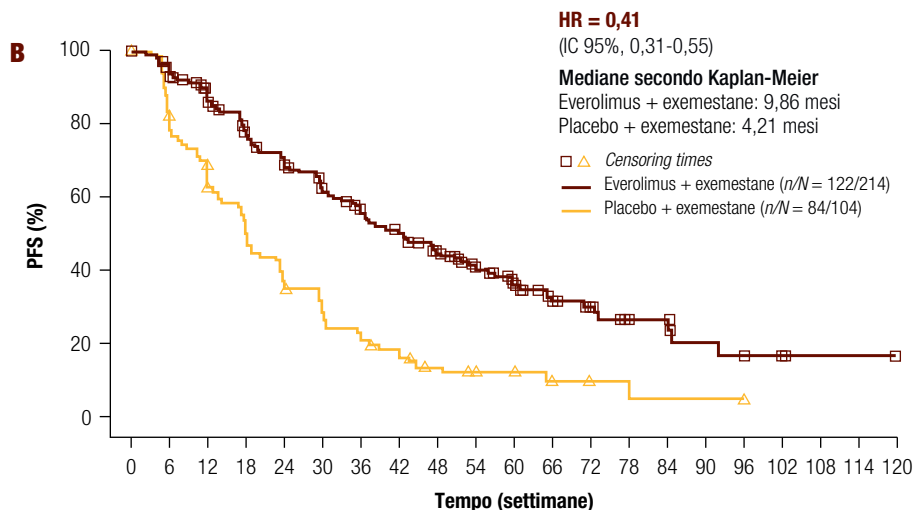
Everolimus + exemestane	371	327	278	230	200	172	144	122	95	69	50	35	25	15	13	8	6	5	0	0	0
Placebo + exemestane	185	135	91	69	47	36	26	20	13	10	5	3	3	2	1	1	1	0	0	0	0

Figura 3. Curve di Kaplan Meier relative alla PFS in presenza (A) o in assenza (B) di metastasi viscerali nell'ambito dello studio BOLERO-2. HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; PFS, progression free survival (modificata graficamente da^[15]).



Numero di pazienti a rischio

Everolimus + exemestane	271	240	192	157	128	107	88	72	52	38	25	22	16	12	11	7	5	4	1	0
Placebo + exemestane	135	108	66	44	32	23	18	14	11	8	4	4	3	1	0	0	0	0	0	0



Numero di pazienti a rischio

Everolimus + exemestane	214	196	174	147	129	114	97	86	72	53	41	28	19	12	11	6	5	4	1	1	0
Placebo + exemestane	104	82	66	52	35	27	21	16	10	7	6	4	2	2	1	1	1	0	0	0	0

mesi)^[15]. Da questo punto di vista lo studio BOLERO-2 ha modificato la gestione dell'aBC: se prima di questo studio difficilmente nelle pazienti HR+ con metastasi viscerali si sarebbe evitata la chemioterapia in prima battuta, attualmente l'associazione EVE + EXE rappresenta una valida alternativa.

Caso clinico 1 (Box 1)

Paziente di 56 anni, in post-menopausa, sottoposta a mastectomia destra con svuotamento del cavo ascellare per carcinoma infiltrante, trattata in adiuvante con chemioterapia (epirubicina + ciclofosfamide × 4 cicli e poi paclitaxel × 12 cicli), seguita da radioterapia alla parete e alle stazioni linfonodali loco-regionali, e infine ET con letrozolo. Dopo 4 anni la paziente presenta metastasi ossee (colonna-coste) e polmonari. Considerata l'ormono-resistenza secondaria della paziente si opta per l'associazione EVE + EXE, ben tollerata, ottenendo dopo 3 mesi una riduzione del Ca15.3 e una risposta parziale (RP) a livello polmonare. Alla rivalutazione al 6° mese si osservano un'ulteriore riduzione del Ca15.3 e un'accentuazione della RP polmonare. Si continua il trattamento con EVE + EXE, tuttora in corso, con la paziente ancora in risposta dopo circa 11 mesi.

Secondo le linee guida AIOM, EVE + EXE trova spazio in tutte le linee di trattamento delle pazienti HR+/HER2- con aBC, dalla prima alla quarta linea^[1]. Questa raccomandazione è supportata dai risultati dello studio BOLERO-2, che ha dimostrato l'efficacia di EVE + EXE indipendentemente dalla precedente ormono-sensibilità delle pazienti e dalla linea di impiego (il 60% delle pazienti è stato trattato con EVE + EXE in prima o seconda linea). In particolare, le

BOX 1. CASO CLINICO 1

- **Età:** 56 anni
 - **Comorbidità:** nessuna
 - **Diagnosi:** carcinoma infiltrante luminal B
 - **Stadiazione:** pT2 (3,5 cm) N2a (4/21) G3, ER 70%, PR 40%, HER2 1+, Ki-67 25%
 - **Terapia:**
 - ottobre 2009: intervento chirurgico di mastectomia dx con SCA
 - novembre 2009: trattamento adiuvante con EC × 4 cicli → paclitaxel × 12 → RT parete e stazioni linfonodali locoregionali ed ET con letrozolo (iniziata a maggio 2010)
 - **Evoluzione:**
 - agosto 2014: aumento del Ca15.3 (80) + riscontro di metastasi ossee (colonna e coste) e polmonari
 - settembre 2014: sospensione ET e inizio terapia con EVE + EXE
 - dicembre 2014: riduzione del Ca15.3 (60) e RP polmonare (TC)
 - marzo 2015: riduzione ulteriore del Ca15.3 (35) e ulteriore RP polmonare (TC)
- Terapia con EVE + EXE tuttora in corso

pazienti trattate in prima linea con l'associazione hanno presentato un netto vantaggio in termini di PFS rispetto a quelle trattate con EXE (15,4 mesi *vs* 4,21 mesi). Inoltre, il trattamento con l'associazione ha consentito di mantenere la QoL per un periodo più lungo rispetto al braccio di confronto (il tempo mediano al deterioramento dello stato di salute è risultato numericamente maggiore per il braccio EVE + EXE)^[14]. Sembrerebbe quindi che le pazienti trattate precocemente con EVE + EXE siano quelle che traggono i maggiori benefici dal trattamento in termini sia di efficacia sia di tollerabilità.



La gestione della paziente in trattamento con gli inibitori di mTOR

Aspetti critici nella gestione della paziente in trattamento

La tossicità accompagna tipicamente qualsiasi tipo di terapia (chemioterapia o ET) venga impiegata per il trattamento della malattia metastatica. L'associazione di una terapia target come EVE a un agente ormonale come EXE ha una tossicità peculiare rappresentata, secondo quanto riportato in letteratura, da: stomatite, rash, fatigue e riduzione di peso, oltre a polmonite non infettiva e problemi dismetabolici, quali iperglicemia e ipertrigliceridemia^[20,21]. In particolare:

- alcuni effetti di tossicità di classe, associati a effetti-bersaglio degli inibitori di mTOR come stomatite e iperglicemia, si verificano prevalentemente poco dopo l'inizio del trattamento, con un successivo appiattimento d'incidenza^[22]. **In generale, è quindi opportuno rivalutare la paziente dopo 2 settimane di trattamento per individuare precocemente eventuali segni/sintomi di tossicità^[20];**
- la maggior parte degli eventi avversi (EA) è di grado 1 o 2^[22];
- gli EA di grado 3 o 4 hanno una bassa incidenza percentuale e per la maggior parte passano abbastanza rapidamente al grado ≤ 1 ^[20];
- la maggior parte degli EA è gestibile e risolvibile senza l'interruzione del trattamento^[20];
- l'EA più frequente è stato la stomatite (incidenza > 50%), mentre la tossicità che più frequentemente ha determinato la sospensione del trattamento è stata la polmonite non infettiva (incidenza 5%)^[22];

- da una metanalisi sulla comparsa di stomatite durante terapia con EVE + EXE è emerso che maggiore è l'incidenza di stomatite maggiore è la probabilità di efficacia del trattamento in termini di PFS^[12,21].

I principali EA associati al trattamento con EVE + EXE sono caratterizzati da un andamento temporale, tipico^[20,22]:

- la **stomatite** generalmente si manifesta nelle prime 2-3 settimane, al massimo entro le prime 8 settimane, e regredisce completamente nell'arco di 3 settimane;
- la **polmonite non infettiva** compare più tardivamente, dopo la 14^a e fino alla 48^a settimana dall'inizio del trattamento con EVE e generalmente regredisce in 3-4 settimane;
- le **infezioni** possono presentarsi durante tutto il periodo di trattamento e si risolvono in genere nell'arco di 3 settimane;
- i **disturbi dismetabolici** si osservano generalmente nelle prime 6-8 settimane e possono risolversi grazie sia a cambiamenti delle abitudini alimentari, sia a terapia farmacologica specifica;
- il **rash cutaneo** insorge in genere entro le prime settimane di trattamento e nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente senza intervento terapeutico.

Esistono specifiche **raccomandazioni riguardo all'aggiustamento della dose** di EVE in caso di comparsa di EA, che sono importanti per la risoluzione delle tossicità^[23]:

- per tutti gli EA di grado 1 non è richiesta alcuna modifica del dosaggio;
- per gli EA di grado 2 le raccomandazioni differiscono a seconda dell'EA, prevedendo in alcuni casi nessun aggiustamento del dosaggio, in altri interruzione temporanea fino al recu-

pero del grado ≤ 1 e ripresa alla stessa dose o a dosaggio ridotto (5 mg), ed eventuale sospensione definitiva del trattamento in caso di persistenza o recidiva della tossicità;

- per gli EA di grado 3 è raccomandata in ogni caso l'interruzione temporanea del trattamento, fino al recupero del grado ≤ 1 , con successiva ripresa a dose ridotta (5 mg) ed eventuale sospensione definitiva della terapia in caso di ritorno della tossicità al grado 3;
- per gli EA di grado 4 è raccomandata in ogni caso la sospensione del trattamento.

È importante illustrare bene tutti i possibili effetti collaterali alla paziente, al fine di aumentare la sua consapevolezza, riducendo la necessità di assistenza successiva da parte del medico. Un'adeguata informazione sulle possibili misure preventive può inoltre ridurre l'incidenza degli EA: nello studio BRAWO, per esempio, l'incidenza di stomatiti è risultata inferiore rispetto a quella registrata nello studio BOLERO-2, probabilmente come conseguenza dell'informazione fornita alla paziente, della prevenzione attuata e dello stretto monitoraggio nella fase iniziale^[24]. Vengono di seguito riportate alcune **informazioni utili da dare alla paziente**, in linea con quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto^[23]:

- **stomatite**: per la prevenzione è consigliabile l'utilizzo di collutorio orale non contenente alcol (2-3 volte al giorno dopo i pasti e dopo l'igiene orale), mentre come terapia è consigliabile uno spray a base di acido ialuronico e altre misure come sciacqui con soluzione fisiologica, te verde, ghiaccio o ananas ghiacciato^[20,25,26];
- **polmonite non infettiva**: sebbene la possibile sintomatologia sia facilmente confondibile con

altre infezioni (es. influenza), è opportuno consigliare alla paziente di contattare il medico in caso di comparsa o peggioramento improvviso di sintomi quali dispnea e/o tosse^[27];

- **rash**: è utile consigliare alcune misure preventive (non prendere il sole, utilizzare creme idratanti ed eventualmente solari)^[20,28];
- **infezioni**: bisogna sensibilizzare la paziente ad avvisare il medico ai primi sintomi o segni di infezione (febbre, tosse) ed evitare il contatto con persone infette^[20,29];
- **iperglicemia e iperlipidemia**: è opportuno consigliare un'opportuna modifica dello stile di vita, l'aderenza alle terapie prescritte e l'automonitoraggio della glicemia^[20,28,30].

Nella comunicazione con la paziente potrebbe svolgere un ruolo importante il personale infermieristico. È inoltre importante la gestione multidisciplinare del paziente, che veda il coinvolgimento di diabetologo, radiologo, pneumologo, infettivologo o epatologo: sarebbe importante confrontarsi con gli altri Specialisti non in modo estemporaneo ma continuativo, per poter stilare linee guida interne che permettano di gestire al meglio le tossicità.

Conclusioni

Sebbene la gestione ottimale delle pazienti con aBC HR+/HER2- rappresenti ancora una sfida aperta, la disponibilità dell'associazione EVE + EXE ha rivoluzionato l'approccio a questa tipologia di pazienti, offrendo un'opzione terapeutica aggiuntiva rispetto alle tradizionali ET e chemioterapia. L'efficacia di questo trattamento può essere sfruttata al meglio tramite un impiego in linee precoci di terapia; una corretta gestione delle tossicità, un'adeguata informazione delle



pazienti e l'adozione di specifiche misure preventive possono ridurre la comparsa di EA, favorendo la *compliance* e migliorare la QoL delle pazienti.

Bibliografia

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida Neoplasie della Mammella. Edizione 2014. Aggiornamento al 28 ottobre 2014. www.aiom.it. Ultima consultazione: novembre 2015
2. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014; 25: 1871-88
3. Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2012; 26: 688-94
4. Ring A, Dowsett M. Mechanisms of tamoxifen resistance. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 643-58
5. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1664-70
6. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4594-600
7. Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo AM, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest* 2010; 120: 2406-13
8. Klein P, Ordentlich P, McCulloch W, et al. Characterization of the overall survival benefit in ENCORE 301, a randomized placebo-controlled phase II study of exemestane with and without entinostat in ER+ postmenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.): Abstract 567
9. Schiff R, Massarweh SA, Shou J, et al. Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 331S-6
10. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013; 30: 870-84
11. NCCN Guidelines version 2.2015. Invasive breast cancer. www.nccn.org. Ultima consultazione: giugno 2015
12. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3307-29
13. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4530-5
14. Beck JT, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143: 459-67
15. Campone M, Bachelot T, Grant M, et al. Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2621-32
16. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014; 25: 2357-62
17. Burris HA 3rd, Lebrun F, Rugo HS, et al. Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. *Cancer* 2013; 119: 1908-15
18. Cope S, Zhang J, Saletan S, et al. A process for assessing the feasibility of a network metaanalysis: a

- case study of everolimus in combination with hormonal therapy versus chemotherapy for advanced breast cancer. *BMC Medicine* 2014; 12: 93
19. Gnant M, Baselga J, Rugo HS, et al. Effect of everolimus on bone marker levels and progression of disease in bone in BOLERO 2. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 654-63
 20. Aapro M, Andre F, Blackwell K, et al. Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 763-73
 21. Rugo HS, Yao JC, Hortobagyi GN, et al. Meta-analysis of stomatitis incidence in everolimus (EVE) clinical studies and its relationship with efficacy. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl.): 5s: Abstract 645
 22. Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, et al. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014; 25: 808-15
 23. RCP Afinitor. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Dicembre 2014
 24. Lueftner D, Schuetz F, Grischke EM, et al. Breast cancer treatment with everolimus and exemestane for ER+ women: Results of the first interim analysis of the noninterventional trial BRAWO. *ASCO* 2014. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl.): 5s: Abstract 578
 25. Boers-Doets CB, Raber-Durlacher JE, Treister NS, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Future Oncol* 2013; 9: 1883-92
 26. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 400-22
 27. Albiges L, Chamming's F, Duclos B, et al. Incidence and management of mTOR inhibitor-associated pneumonitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23: 1943-53
 28. Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 453-62
 29. Porta C, Osanto S, Ravaud A, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1287-98
 30. Peterson ME. Management of adverse events in patients with hormone receptor-positive breast cancer treated with everolimus: observations from a phase III clinical trial. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2341-9

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano, per la partecipazione e per il contributo scientifico fornito nell'Expert meeting, i seguenti Medici Specialisti:

Antonio Bianco
 Giorgio Bonciarelli
 Marta Mandarà
 Anna Mercanti
 Rolando Nortilli
 Veronica Parolin
 Felice Pasini
 Roberta Perlazzi
 Mimma Rizzo

