



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E
GASTROENTEROLOGICHE

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

UOC ONCOLOGIA 2 – ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO I.R.C.C.S.

Direttrice: Ch.ma Prof.ssa Valentina Guarneri

TESI DI LAUREA

**Studio real world su pazienti trattate con abemaciclib
adiuvante: profilo di tollerabilità ed effetti avversi**

RELATRICE: Prof.ssa Federica Miglietta

CORRELATORE: Dott. Tommaso Giarratano

LAUREANDA: Stefania Camiciola

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

ABBREVIAZIONI	1
RIASSUNTO	3
ABSTRACT	5
1. INTRODUZIONE	7
1.1. Epidemiologia.....	7
1.2. Fattori di rischio.....	8
1.3. Classificazione.....	9
1.4. Stadiazione.....	11
1.5. Trattamento del tumore mammario HR+/HER2-.....	12
1.5.1. Terapie locali: chirurgia e radioterapia.....	12
1.5.2. Terapie sistemiche.....	12
1.5.2.1. Chemioterapia.....	12
1.5.2.2. Terapia endocrina.....	14
1.5.2.3. Target therapy.....	18
1.6. Inibitori delle CDK4/6.....	20
1.6.1. Meccanismo d'azione.....	20
1.6.2. Palbociclib.....	22
1.6.3. Ribociclib.....	24
1.7. Abemaciclib.....	27
1.7.1. Indicazioni attuali e linee guida.....	33
1.8. Effetti collaterali di abemaciclib.....	33
1.9. Aderenza alla terapia: riduzioni, sospensioni e interruzioni..	38
1.10. Terapia endocrina associata ad abemaciclib.....	40
1.11. Confronto con studi real world.....	42
2. SCOPO DELLO STUDIO	44
3. MATERIALI E METODI	45
3.1. Popolazione di studio.....	45
3.2. Protocollo terapeutico.....	46
3.3. Analisi statistica.....	47

4. RISULTATI	48
4.1. Caratteristiche della popolazione e del tumore.....	48
4.2. Pregresse terapie.....	50
4.3. Endocrinoterapia associata ad abemaciclib.....	52
4.4. Eventi avversi.....	53
4.5. Aderenza alla terapia: rifiuti, riduzioni, sospensioni.....	56
4.6. Interruzioni definitive.....	57
5. DISCUSSIONE	59
6. CONCLUSIONI	66
7. BIBLIOGRAFIA	67

ABBREVIAZIONI

ABC: Advanced Breast Cancer

AE: Adverse Event

AI: Aromatase Inhibitor

AIFA: Agenzia Italiana del FArmaco

AJCC: American Joint Comittee on Cancer

ALT: ALanine Transaminase

AST: ASpartate Transaminase

BC: Breast Cancer

BLS: Biopsia del Linfonodo Sentinella

BMI: Body Mass Index

CDK: Cyclin-Dependent Kinase

CDKi: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor

CNN: fascia C Non Negoziata

CR: Complete Response

CT: ChemioTherapy

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event

DA: Dissezione Ascellare

DDFS: Distant Disease Free Survival

DFS: Disease Free Survival

DRFS: Distant Recurrence Free Survival

EBC: Early Breast Cancer

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists' Group

ECOG-PSS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status Scale

ER: Estrogen Receptor

ESMO: European Society for Medical Oncology

ET: Endocrine Therapy

FDA: Food and Drug Administration

FISH: Fluorescent In Situ Hybridization

HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2

HR: Hazard ratio

HR: Hormone Receptor
IC: Intervallo di Confidenza
IDFS: Invasive Disease Free Survival
ILD: Interstitial Lung Disease
ITT: Intention-to-treat
LHRH: Luteinizing Hormone Releasing Hormone
LMWH: Low Molecular Weight Heparin
NCI: National Cancer Institute
OS: Overall Survival
PCR: Proteina C Reattiva
PD: Progression of Disease
PgR: Progesterone Receptor
PFS: Progression free survival
PR: Partial Response
RCT: Randomized Clinical Trial
RR: Rischio Relativo
RT: RadioTherapy
RW: Real World
RWE: Real World Evidence
SD: Stable disease
ULN: Upper Limit of Normal
UTN: Uso Terapeutico Nominale
UOC: Unità Operativa Complessa
VTE: Venous ThromboEmbolicism

RIASSUNTO

Presupposti dello studio. Abemaciclib è un inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 4/6 approvato per il trattamento del carcinoma mammario HR+/HER2- nel setting metastatico e, più recentemente, anche nel setting adiuvante per le pazienti con tumore della mammella operato in stadio precoce ad alto rischio di recidiva.

Data la sua recente approvazione, sono necessari maggiori informazioni riguardanti il profilo di tossicità e l'aderenza alla terapia in contesti real world su popolazioni non selezionate.

Scopo dello studio. Il presente studio osservazionale retrospettivo monocentrico è stato svolto su una coorte real world di pazienti non selezionate con tumore mammario HR+/HER2-, sottoposte a intervento chirurgico, ad alto rischio di recidiva con l'obiettivo di valutare le tossicità di abemaciclib e l'aderenza al trattamento.

Materiali e metodi. Sono stati analizzati i dati relativi alle pazienti trattate con abemaciclib presso l'UOC di Oncologia Medica 2 dello IOV di Padova da marzo 2022 a febbraio 2023.

Sono stati raccolti i dati riguardanti le pazienti e le caratteristiche della malattia al momento della diagnosi, il tipo di trattamento eseguito, il tipo e il grado di eventi avversi emersi durante il trattamento secondo i criteri CTCAE 5.0, i tassi di riduzione della dose e di sospensione e interruzione del trattamento.

Risultati. 34 pazienti sono state incluse nello studio; 31 hanno accettato di iniziare il trattamento con abemaciclib. Il 97% delle pazienti ha manifestato almeno un evento avverso. Per la maggior parte delle pazienti (81%) sono stati di grado lieve 1-2, per il 16% di grado 3 e nessuna paziente ha manifestato eventi avversi di grado 4.

La diarrea è stata la tossicità più frequente (87%), nella maggior parte dei casi di grado lieve e gestibile a domicilio.

La neutropenia è stata il più comune evento avverso di grado 3 (6,5%), il secondo di ogni grado (48%).

Le altre tossicità riscontrate sono state: ipercreatininemia (39%), nausea e vomito (39%), astenia (32%), anemia (22,5%), rash e prurito (19%), ipertransaminasemia (16%), dolore addominale (16%), piastrinopenia (13%), mucosite (13%), infezioni (9,5%), iperbilirubinemia (9,5%), stipsi (6,5%), disgeusia (3%).

Il 58% delle pazienti allo studio ha necessitato di almeno una riduzione della dose, e di queste il 22% ha richiesto la riduzione al dosaggio più basso (100 mg/die).

Il 55% ha beneficiato di una sospensione temporanea del trattamento, della durata media di 7 giorni.

Al momento della raccolta dati si sono verificate 3 (9,5%) interruzioni definitive del trattamento.

L'incidenza degli eventi avversi non è risultata correlata con l'età dei pazienti.

Conclusioni. Nella nostra popolazione, abemaciclib si è dimostrato un trattamento ben tollerato.

La maggior parte degli eventi avversi sono stati di grado lieve e facilmente gestibili con terapie domiciliari. Non sono state osservate tossicità inattese.

ABSTRACT

Background. Abemaciclib is a CDK4/6 inhibitor approved for the treatment of advanced metastatic HR+/HER2- breast cancer and, more recently, for early breast cancer in patients at high risk of recurrence.

Given its recent approval, data from real-world studies in unselected populations is needed to investigate its toxicity profile and treatment compliance.

Aim of the study. This is an observational retrospective single-institution study, carried out on a real-world cohort of unselected patients with early HR+/HER2- breast cancer who had previously undergone surgery and showing features of high risk of recurrence. The goal was to assess the toxicity profile of abemaciclib and the compliance to the treatment.

Materials and Methods. We analysed data about patients treated with abemaciclib at the Medical Oncology 2 Unit of the Istituto Oncologico Veneto in Padova from March 2022 to February 2023. We collected data regarding clinicopathological features at the time of the diagnosis, previous treatment received, type and grade of adverse events (following CTCAE 5.0), dose reduction, treatment interruptions and discontinuation rates.

Results. 34 patients were included in the study; 31 agreed to start the treatment. 97% of patients experienced at least one adverse event. For the majority of them (81%), adverse events were low grade G1-G2, for 16% were moderate G3 and none were G4.

Diarrhoea was the most common toxicity (87%), mainly of low grade and easily managed at home.

Neutropenia was the most common G3 adverse effect (6,5%), and the second most common overall (48%).

Other adverse events were: hypercreatininemia (39%), nausea and vomiting (39%), fatigue (32%), anemia (22,5%), skin rash and itching (19%),

hypertransaminasemia (16%), abdominal pain (16%), thrombocytopenia (13%), mucosite (13%), infections (9,5%), hyperbilirubinemia (9,5%), constipation (6,5%) and dysgeusia (3%).

58% of participants needed at least one dose reduction, 22% of these patients needed a further reduction to the lower dose of 100 mg/die.

55% had a temporary interruption (mean: 7 days).

At the time of data collection, we observed 3 (9,5%) discontinuations.

The incidence of adverse events did not correlate with patients' age.

Conclusions. Abemaciclib proved to be a well-tolerated therapy in our real-world cohort. Adverse events were mostly of low grade and managed at home. No unexpected adverse events were reported.

1. INTRODUZIONE

1.1. Epidemiologia

Il tumore mammario (breast cancer, BC) è la neoplasia più diagnosticata in entrambi i sessi e rappresenta l'11,7% delle nuove diagnosi tumorali nel mondo ogni anno. (1) (Fig 1)

Considerando solamente la popolazione femminile, esso rappresenta il 24,5% dei nuovi tumori ogni anno (1), con un rischio life-time di svilupparlo per ogni donna del 12,9%. (2)

In Italia nel 2022 si stimano 55.700 nuove diagnosi di BC,

ovvero il 30% dei tumori femminili e il 14,3% in generale. (3)

L'incidenza è aumentata in tutto il mondo negli ultimi 40 anni e non solo per il miglioramento della capacità diagnostica e l'ampliamento dei programmi di screening (4), ma anche per l'aumento dei fattori di rischio, in particolare l'aumento generale del BMI nella popolazione, l'aumento dell'abitudine al fumo nella popolazione femminile e la diminuzione delle gravidanze. (5)

Se da una parte aumenta l'incidenza, dall'altro è invece in calo la mortalità grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche, che permettono di individuare i tumori in stadi più precoci, e all'avanzamento delle strategie terapeutiche. (6) (7)

Nel 2020 il BC è stato il quarto tumore per mortalità nella popolazione generale e il primo considerando unicamente quella femminile, rendendosi

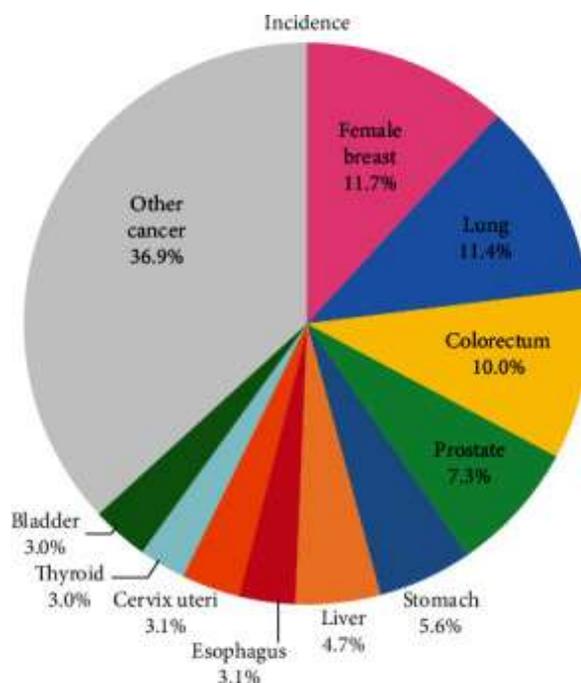


Figura 1. Distribuzione dei 10 tumori più comuni in entrambi i sessi nel 2020

responsabile di 640.000 morti nel mondo. (1) In Italia nel 2021 ci sono stati 12.500 decessi per tumore mammario. (3)

La diminuzione della mortalità ha fatto sì che aumentasse progressivamente la prevalenza del tumore nella popolazione e oggi sono 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di BC. (3)

La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è attualmente dell'88% e sale al 91% se si considera quella condizionata all'aver superato il primo anno dalla diagnosi. (3) A 10 anni si attesta all'85%. (8)

1.2. Fattori di rischio

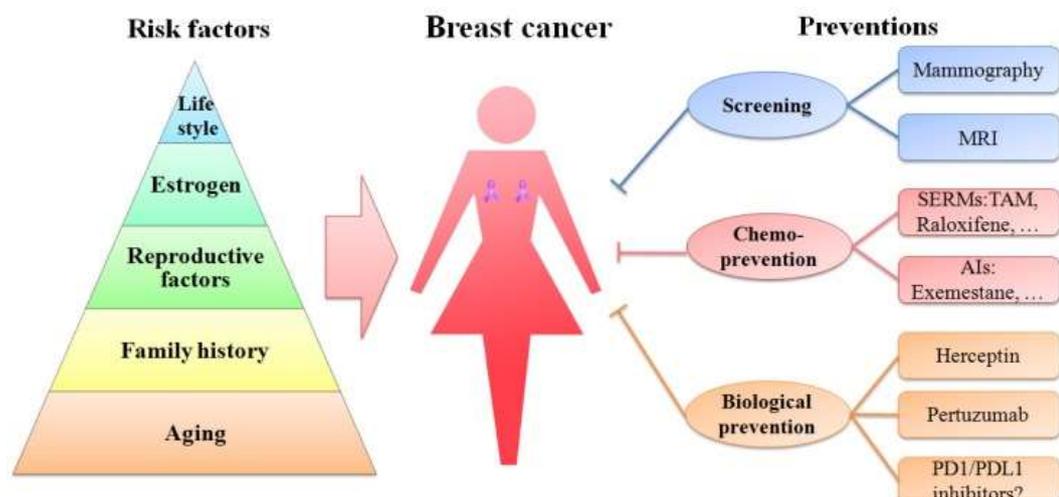


Figura 2. Fattori di rischio e strategie di prevenzione per il tumore al seno

Dopo il sesso femminile, l'età avanzata è il principale fattore di rischio e l'incidenza aumenta con l'età fino alla settima decade.

La fascia d'età più colpita è quella 65-74 anni (26,5% delle diagnosi), seguita dalla fascia 55-64 (25,6%), con un'età mediana alla diagnosi di 62 anni. (9)

Gli altri fattori di rischio possono essere raggruppati in:

- GENETICA e FAMILIARITÀ: storie di neoplasia nel gentilizio, familiari di primo grado con BC (10), mutazioni di BRCA1-2,...; (11)
- FATTORI RIPRODUTTIVI: menarca precoce (<11 anni), menopausa tardiva (per ogni anno di ritardo della menopausa si ha un aumento

- del 3% del rischio di diagnosi), numero di gravidanze, età alla prima gravidanza; (12)
- DENSITÀ MAMMOGRAFICA: la densità mammografica si basa sulla proporzione di tessuti stromale, epiteliale e adiposo della mammella. Donne con alta densità mammografica hanno una componente stromale ed epiteliale più alta di quella adiposa e sono più a rischio di sviluppare BC nel corso della vita. Inoltre, in queste pazienti lo screening mammografico ha una sensibilità ridotta e ciò comporta mediamente diagnosi più tardive; (13)
 - ESTROGENI ESOGENI: le principali fonti di estrogeni esogeni sono la pillola contraccettiva e la terapia ormonale sostitutiva. Si stima che il RR sia circa 1,5, ma si riduce progressivamente fino a tornare a 1 dopo 10 anni dalla sospensione; (14)
 - STILE DI VITA: consumo elevato di alcol (15), fumo (16), abitudini alimentari (elevato consumo di carne rossa e grassi animali, diete ipercaloriche, ridotto consumo di fibre), fattori metabolici (obesità, insulino-resistenza, sindrome metabolica, ridotto esercizio fisico) ed esposizione a inquinanti ambientali. (17, 18, 19)

1.3. Classificazione

Il BC è una patologia estremamente eterogenea e può essere classificata tramite immunoistochimica e FISH sulla base dell'espressione di quattro fattori che sono sia prognostici che predittivi:

- Recettore per gli estrogeni (ER);
- Recettore per il progesterone (PgR);
- Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2);
- Ki67 o indice proliferativo.

Sulla base dell'espressione dei suddetti marcatori è possibile classificare i BC in ormono-sensibili (HR+/HER2-), HER2 positivi (HR+/HER2+ e HR-/HER2+) e triplo negativi (HR-/HER2-).

L'eterogeneità fenotipica si può comprendere indagando il profilo di espressione genica del tumore:

- 1) LUMINAL A: è il sottotipo più comune e rappresenta il 50-60% di tutti i BC. Il profilo di espressione è ER+, PgR+, HER2-, Ki67 <20%. Sono generalmente tumori a basso grado istologico e basso pleomorfismo nucleare. Hanno una buona prognosi, un basso tasso di recidiva e presentano una buona risposta all'endocrinoterapia;
- 2) LUMINAL B: rappresentano il 15-20% e il profilo d'espressione è ER+, PgR+/-, HER2+/-, Ki67 >20%. Hanno un fenotipo più aggressivo dei luminal A, con grado istologico maggiore, indice mitotico maggiore, peggiore prognosi e tasso di recidive più elevato. Sono scarsamente sensibili alla terapia endocrina, ma più chemio-sensibili;
- 3) HER2+: lo Human Epidermal growth factor Receptor-2 è un protooncogene della famiglia delle tirosin-chinasi. I tumori HER2+ costituiscono il 15-20% dei casi e sono solitamente aggressivi, con un maggior rischio metastatico e di recidiva. L'espressione di HER2+ è sempre stato un fattore prognostico negativo, ma negli ultimi anni è diventato anche predittivo positivo grazie alle nuove target therapy;
- 4) TRIPLO NEGATIVI o BASAL LIKE: ER-, PgR-, HER2-, alto Ki67. Spesso presentano mutazione di p53, evidenze di instabilità genomica e/o inattivazione della pathway di Rb. Sono neoplasie ad alto grado clinicamente aggressive con alto tasso di recidiva, per le quali la principale strategia terapeutica è la chemioterapia.

Questa suddivisione non ha un mero scopo classificativo, ma anzi è fortemente impattante sulla scelta del trattamento e sulla prognosi (20, 21, 22).

1.4. Stadiazione

Per la stadiazione si usa il sistema dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC-8th edition 2017) in cui si integrano la classificazione TNM e la classificazione prognostica (Prognostic Stage Group) basata sul grado tumorale, lo stato dei recettori ormonali e lo stato di HER2. (23, 24)

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1*	N0	M0
Stadio I B	T0 T1*	N1 mi N1 mi	
Stadio IIA	T0 T1* T2	N1** N1** N0	M0
Stadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stadio IIIA	T0 T1* T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Stadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

*T1 include T1mic

** I tumori T0 e T1 con sole micrometastasi linfonodali, sono esclusi dallo stadio II A e classificati come stadio I B.

Tabella I. Classificazione in stadi del carcinoma mammario-AJCC 2017 (8th edition)

L'integrazione con il Prognostic Stage Group può portare a un up o down-staging, in base all'esistenza o meno di una terapia mirata.

TABLE 2: Examples of Different Anatomic Stages and Prognostic Stages Using Biomarkers and Oncotype DX Breast Recurrence Score (Genomic Health)

T	N	M	Histologic Grade	ER	PR	HER2	Oncotype DX Score < 11*	Anatomic Stage (AJCC 7th Edition) [57]	Clinical Prognostic Stage (AJCC 8th Edition) [3]
1	0	0	1	Negative	Negative	Negative	NA	IA	IB
2	0	0	3	Positive	Negative	Negative	NA	IIA	IIB
2	0	0	Any	Positive	Positive	Negative	Yes	IIA	IA
3	1	0	1	Positive	Positive	Positive	NA	IIIA	IIA

Note—ER = estrogen receptor, PR = progesterone receptor, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2 (also known as ERBB2), negative = no expression by tumor, NA = not applicable, positive = expression by tumor.

*If applicable.

Tabella II. Esempi di stadi anatomici e prognostici diversi grazie all'utilizzo di biomarker e dell'Oncotype DX score

1.5. Trattamento del tumore mammario HR+/HER2-

Il BC HR+/HER2- rappresenta il sottotipo più frequente (65-70%).

La scelta del trattamento dipende dallo stadio di malattia, dall'età e dallo stato menopausale della paziente, dalle caratteristiche molecolari e genetiche della neoplasia, dalle comorbidità e dalla volontà della paziente. Generalmente si associano terapie locali e sistemiche. (25)

1.5.1. Terapie locali: chirurgia e radioterapia

Il trattamento locoregionale del carcinoma mammario include gli approcci chirurgico e radioterapico. Il trattamento locoregionale a livello mammario può essere rappresentato dalla chirurgia conservativa (quadrantectomia) + radioterapia complementare su volume mammario residuo o chirurgia demolitiva (mastectomia con o senza ricostruzione) +/- radioterapia su parete toracica in base alla stratificazione del rischio di recidiva. (26) (27)

Il trattamento locoregionale del cavo ascellare comprende la biopsia del linfonodo sentinella +/- dissezione ascellare o dissezione ascellare d'emblée +/- radioterapia sulla base della stratificazione del rischio di recidiva. (28) (29)

1.5.2. Terapie sistemiche

La terapia sistemica del BC HR+/HER2- include chemioterapia (CT), terapia endocrina (ET) e target therapy, e può essere effettuata a scopo neoadiuvante o adiuvante.

1.5.2.1. Chemioterapia

La chemioterapia adiuvante dopo chirurgia ha lo scopo di eradicare eventuali micrometastasi e prolungare il disease-free interval e la sopravvivenza globale. (30)

Diversi studi hanno dimostrato la superiorità della polichemioterapia rispetto al trattamento a singolo farmaco. (31)

Gli schemi polichemioterapici possono essere classificati in prima, seconda e terza generazione:

- PRIMA GENERAZIONE: ciclofosfamide + methotrexate + fluorouracile (CMF) per 6-12 cicli. Sono attualmente poco utilizzati e l'unica indicazione è per pazienti con controindicazioni alle antracicline;
- SECONDA GENERAZIONE: contengono antracicline (adriamicina, doxorubicina, epirubicina) + ciclofosfamide oppure fluorouracile + antraciclina + ciclofosfamide. Sono più efficaci di quelli di prima generazione ma presentano effetti collaterali come cardiotossicità e alopecia;
- TERZA GENERAZIONE: antracicline e taxani in sequenza o in combinazione. Questi regimi sono superiori a quelli di seconda generazione e riducono ulteriormente l'incidenza di recidiva e la mortalità. Gli schemi in sequenza sono da preferire a quelli in combinazione in quanto presentano minor tossicità. Attualmente lo schema più utilizzato prevede la somministrazione di un taxano per 12 settimane e a seguire 4 cicli di chemioterapia con antracicline. (25)

L'approccio di trattamento sistemico neoadiuvante consiste nella prioritizzazione della terapia sistemica rispetto al trattamento locoregionale e si associa a diversi vantaggi: (32)

- Espandere le opzioni di trattamento locoregionale;
- Permettere una valutazione in vivo della risposta ai trattamenti sistemici;
- Stratificare le pazienti dal punto di vista prognostico sulla base della risposta patologica al trattamento sistemico;
- Personalizzare il trattamento post-operatorio sulla base della risposta patologica.

Nell'ambito della malattia HR+/HER2-, le principali indicazioni al trattamento neoadiuvante sono: carcinomi mammari localmente avanzati (stadi IIB-IIIIC), negli stadi iniziali (I-IIA) nel caso in cui non si possa perseguire una quadrantectomia d'emblée per elevato rapporto tumore/mammella, chiara indicazione a trattamento chemioterapico indipendentemente dalla stadiazione patologica.

I farmaci sono gli stessi che si utilizzano nel setting adiuvante: il regime più usato per i tumori HR+/HER2- prevede antraciclina + ciclofosfamide preceduti o seguiti da un taxano per 12 somministrazioni.

1.5.2.2. Terapia endocrina

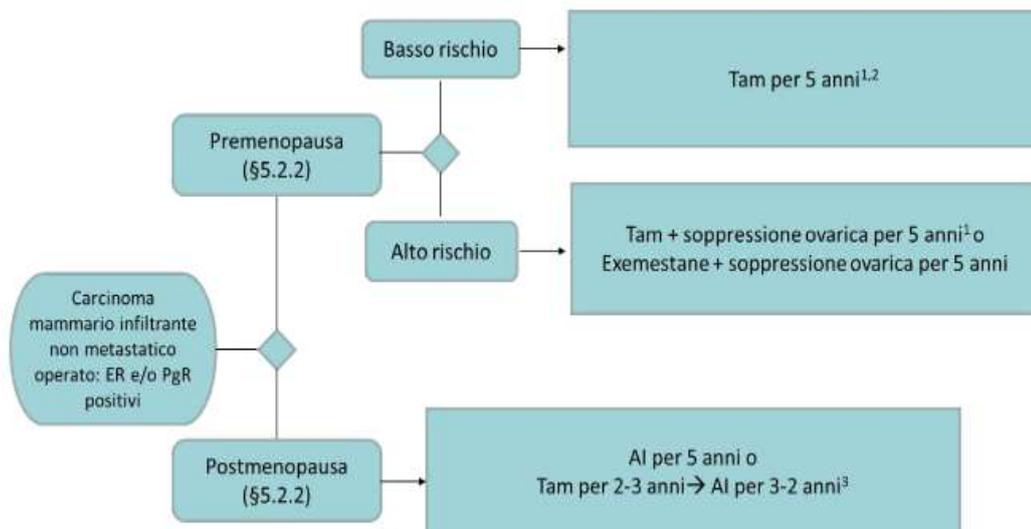


Figura 3. Algoritmo di scelta per endocrinoterapia

La terapia endocrina riduce o sopprime la produzione o l'azione degli estrogeni, rallentando o bloccando la crescita dei tumori ormono-responsivi e migliorando così i tassi di recidiva e di mortalità.

Il cut-off per definire un tumore ormono-responsivo è definito dalla presenza di ER e/o PgR in almeno l'1% delle cellule tumorali all'immunoistochimica. Tuttavia è da notare che nei casi a bassa espressione, cioè tra 1% e 9%, l'indicazione è tuttora controversa. (25)

La scelta del tipo di endocrinoterapia da attuare dipende in primis dallo stato menopausale, ma anche dal rischio di recidiva e dalle condizioni generali della paziente.

Nelle donne in premenopausa il tamoxifene in setting adiuvante con dosaggio di 20 mg/die ha dimostrato beneficio clinico indipendente dalle caratteristiche del BC, sia per quanto riguarda la sopravvivenza che il tasso di recidiva a 15 anni. (33)

I trial clinici SOFT (34) e TEXT (35) hanno dimostrato che l'associazione di soppressione ovarica tramite LHRH agonisti + tamoxifene riduce significativamente il rischio di recidiva e morte a 9 anni rispetto al solo tamoxifene in monoterapia in pazienti ad alto rischio di recidiva (36), e che l'associazione di LHRH + exemestane (AI) apporta un ulteriore beneficio in termini di disease free survival (DFS).

D'altro canto, l'aggiunta di soppressione ovarica comporta maggiore carico di tossicità in termini di disturbi vasomotori, disturbi dell'umore, osteoporosi, fratture patologiche (37) e per tale motivo la scelta di associare la soppressione ovarica viene eseguita dopo un'attenta valutazione del bilancio rischio/beneficio. (25)

Nella donna in post-menopausa la produzione degli estrogeni deriva dalla conversione di androgeni da parte dell'aromatasi nei tessuti periferici quali surrene, tessuto adiposo e ghiandola mammaria.

La soppressione ormonale può essere dunque ottenuta tramite inibitori dell'aromatasi (AI) come anastrozolo e letrozolo o inattivatori dell'aromatasi come exemestane, in setting adiuvante per 5 anni.

Una metanalisi dell'EBCTCG del 2015 (38) su 31920 pazienti ha confrontato tre diversi regimi di endocrinoterapia possibili per donne in post menopausa:

- a) Terapia con AI per 5 anni VS terapia con tamoxifene per 5 anni: gli AI riducono significativamente il rischio di recidiva, la mortalità da BC e la mortalità globale con una riduzione a 7 anni rispettivamente del 20%, 15% e 11%;

- b) Terapia con AI per 5 anni VS protocollo switch che prevede 2-3 anni di tamoxifene e poi 3-2 di AI: gli AI per 5 anni (strategia upfront) presentano un beneficio statistico in termini di PFS di 0,7%, quindi non clinicamente significativo;
- c) Terapia con tamoxifene per 5 anni VS protocollo switch: il protocollo switch si associa a una riduzione significativa del rischio di recidiva, mortalità da BC e mortalità globale, con un beneficio relativo a 7 anni in progression free survival (PFS) e sopravvivenza globale del 18%.

Sulla base dei risultati emersi, confermati poi anche dal trial italiano FATA-GIM3 (39), le indicazioni attuali per la terapia endocrina adiuvante in donne postmenopausali prevedono l'utilizzo di AI terapia per 5 anni (strategia upfront) oppure di un protocollo switch con 2 anni di tamoxifene seguiti da 3 di AI.

La scelta tra i due regimi si basa sulle preferenze della paziente e sulla tollerabilità.

Diversi trial clinici negli anni hanno tentato di valutare il possibile beneficio dell'estensione dell'endocrinoterapia oltre i 5 anni, la cosiddetta strategia "extended".

Una metanalisi del 2018 del gruppo EBCTCG ha incluso 24912 donne per valutare il beneficio dell'aggiunta di 3 o 5 anni di letrozolo alla terapia endocrina standard di 5 anni con tamoxifene e/o con AI. (40)

Nelle pazienti che hanno proseguito la terapia endocrina con AI oltre i 5 anni è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo di recidiva, sia nelle pazienti precedentemente trattate con 5 anni di tamoxifene, sia nelle pazienti precedentemente trattate con 5 anni di AI sia nelle pazienti precedentemente trattate con una combinazione di entrambi.

Lo studio MA17 (41) ha coinvolto 5187 pazienti in post menopausa precedentemente trattate con 5 anni di tamoxifene adiuvante. Dopo

randomizzazione, un gruppo ha ricevuto ulteriori 5 anni di terapia endocrina con AI (letrozolo) e l'altro gruppo un placebo.

Al follow up di 30 mesi la terapia extended con letrozolo ha dimostrato un beneficio significativo in termini di rischio di recidiva e rischio di recidiva a distanza.

Dallo studio DATA (42) è emerso che il beneficio più significativo si verificava nel sottogruppo di pazienti più a rischio di recidiva (pT \geq 2, stadi II-III, N+).

Alla luce di tali dati, attualmente la terapia endocrina con strategia extended è raccomandata per le pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario HR+/HER2- operato ad alto rischio di recidiva, a patto che il trattamento sia ben tollerato e che una buona qualità di vita sia mantenuta.

L'endocrinoterapia può causare svariati effetti collaterali, che possono fortemente impattare la compliance alla terapia.

I più comuni, come riportato da *Aiello Bowles et al* (37), sono artralgie, crisi vasomotorie, astenia e vertigini, osteoporosi, fratture patologiche, secchezza vaginale, calo della libido, dispnea, disturbi dell'umore, aumento ponderale, ritenzione idrica, nausea e vomito.

Un altro fattore altamente limitante nell'utilizzo di questa strategia terapeutica è la resistenza alla terapia endocrina, che può essere: (43)

- Primaria o intrinseca: qualora si verifichi una recidiva entro i primi due anni di terapia endocrina adiuvante o una progressione entro i primi 6 mesi;
- Acquisita: quando si verifica una recidiva dopo i primi due anni o una progressione dopo 6 mesi.

Il meccanismo alla base della resistenza è l'instaurarsi di escape pathway alternative che permettono la sopravvivenza delle cellule tumorali nonostante la soppressione della principale pathway estrogenica.

Dato che si stima che quasi tutte le pazienti svilupperanno prima o poi un qualche grado di resistenza alla terapia endocrina, negli ultimi anni numerosi trial clinici hanno indagato l'associazione di terapia endocrina e agenti a bersaglio molecolare inibitori di pathway alternative, con l'obiettivo di modulare e superare potenziali percorsi di resistenza. (44)

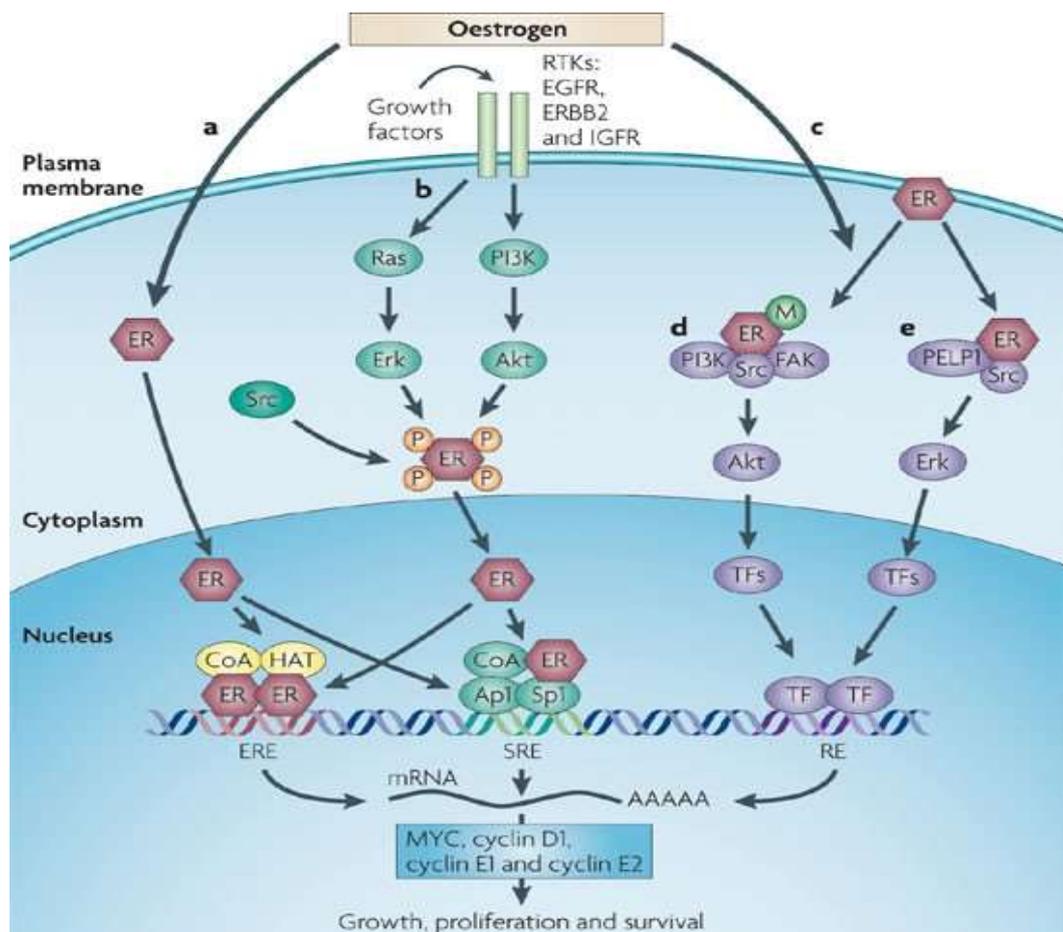


Figura 4. Meccanismi molecolari di resistenza endocrina

1.5.2.3. Target therapy

La terapia a bersaglio molecolare è la nuova frontiera del trattamento oncologico e prevede l'utilizzo di agenti in grado di interferire con specifiche proteine della tumorigenesi. Alcuni trial clinici randomizzati prospettici hanno dimostrato come la soppressione di specifiche vie trasduzionali aumentino significativamente il PFS rispetto alla sola endocrinoterapia adiuvante.

Alcuni esempi di target therapy che trovano attuale applicazione nell'ambito del BC HR+/HER2- sono:

- inibitori di mTOR: il trial BOLERO-2 ha valutato l'associazione dell'anticorpo monoclonale everolimus contro mTOR ed exemestane in pazienti con tumori HR+/HER2- metastatici in progressione dopo endocrinoterapia con AI. La PFS mediana è risultata prolungata di 4,6 mesi rispetto al precedente trattamento con AI in monoterapia; (45)
- inibitori di PI3K: come riportato da *André et al.* (46) l'utilizzo di un anticorpo monoclonale come alpelisib contro PI3K in associazione a fulvestrant risulta in un aumento della PFS in pazienti con BC HR+/HER2- e mutazione di PI3KCA;
- inibitori delle CDK4/6 (dettagliati nel paragrafo successivo).

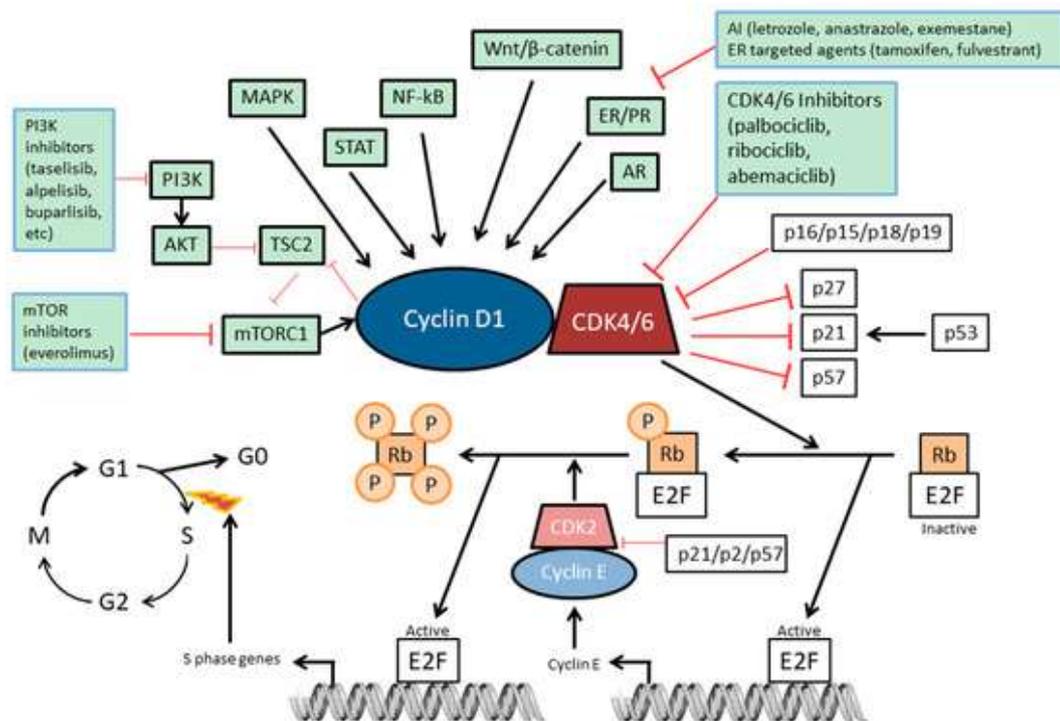


Figura 5. Ruolo della pathway ciclina D1-CDK4/6-Rb nel tumore mammario e interazioni con altre pathway molecolari oncogeniche. Sono indicate anche le principali target therapy oggi disponibili.

1.6. Inibitori delle CDK 4/6

1.6.1. Meccanismo d'azione

Il ciclo cellulare può essere diviso in 4 fasi: fase G1, fase S (sintesi del DNA), fase G2 e fase M (mitosi).

La maggior parte delle cellule differenziate negli adulti entra nello stato G0 di quiescenza, che viene mantenuto grazie a proteine come p53 e Rb.

In presenza di stimoli di tumorigenesi le cellule possono abbandonare lo stato G0 e riprendere il ciclo cellulare e replicativo.

Come si può osservare in Fig.5, il passaggio da una fase all'altra è strettamente regolato da due classi di proteine: le cicline e le chinasi dipendenti da cicline (CDK cyclin-dependent kinases).

Le CDK sono chinasi attivate esclusivamente dal legame con le cicline. Una volta attivate sono in grado di fosforilare residui di treonina e serina su proteine target del ciclo cellulare, per reprimerle o attivarle.

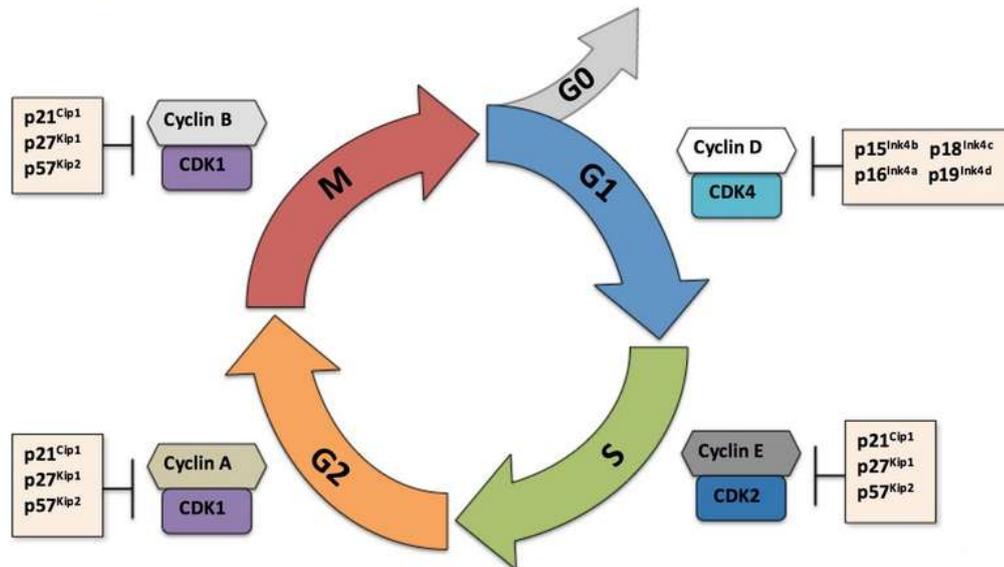


Figura 6. Il ciclo cellulare con relativi checkpoint e molecole agenti su di essi

Le CDK sono presenti costitutivamente in tutte le cellule eucariote, mentre le cicline vengono sintetizzate in specifici momenti del ciclo cellulare, in risposta a segnali molecolari.

Diverse CDK si legano a diverse cicline, formando eterodimeri che interagiscono con vari target a valle.

La ciclina D (cycD) è la prima a essere sintetizzata durante la fase G₁, in risposta a stimoli mitogeni.

Le cycD 1, 2 e 3 si legano alle CDK 4/6, formando i complessi attivi D-CDK4/6 che fosforilano la proteina Rb.

La fosforilazione inattiva questo oncosoppressore e permette il rilascio del fattore di trascrizione E2F, responsabile di trascrivere i suoi geni target per la progressione G₁→S, come cycE, cycA, DNA-polimerasi, timidina chinasi...

Il complesso CDK2/cycE completa l'iperfosforilazione di Rb, permettendo il superamento completo del checkpoint e l'entrata definitiva in fase S.

Cdk	Associated Cyclin	Cell-Cycle Stage
Cdk1	Cyclin A, B	G ₂ /M
Cdk2	Cyclin A, D, E; cyclin H	G ₁ /S; S; G ₂ /M
Cdk3	Ik3-1, Ik3-2	G ₁
Cdk4	Cyclin D	G ₁ /S; S
Cdk5	Cyclin D	G ₁ /S
Cdk6	Cycin D	G ₁ /S; S
Cdk7	Cyclin H	G ₁ /S; transcriptional regulation
Cdk8	Cyclin C	G ₁ /S; G ₂ /M, transcriptional regulation
Cdk9	Cyclin T1, T2	Acts on differentiation, interaction with tat, the transcriptional regulator of the HIV virus
Cdk10	Interacts with ets-2 ²⁵	G ₂ /M ²⁷
Cdk11	RanBPM, RNPS1 ²⁶ casein kinase ⁵⁸ , cyclin L	Promotes apoptosis

Tabella III. Principali CDK e corrispondenti cicline

L'attività delle CDK4/6 è mantenuta normalmente silente da inibitori endogeni appartenenti alle famiglie proteiche CIP/KIP (p21, p27, p57) e INK4 (p15, p16, p18, p19).

La pathway cycD-CDK4/6-p16-Rb risulta iperattivata in una gran parte dei tumori, tra cui il BC HR+/HER2-.

Per questo motivo l'introduzione degli inibitori di CDK4/6 ha rappresentato uno degli avanzamenti più rilevanti in questo sottotipo tumorale.

I farmaci attualmente in uso sono palbociclib, ribociclib e abemaciclib.

1.6.2. Palbociclib

Palbociclib è stato il primo inibitore delle CDK4/6 a essere sviluppato e approvato per la terapia del BC HR+/HER2- localmente avanzato inoperabile o metastatico, in associazione ad AI in prima linea oppure in associazione a fulvestrant in seconda linea dopo precedente terapia endocrina o recidive in corso di terapia endocrina adiuvante o precocemente rispetto al termine della stessa.

L'entrata in uso di questo farmaco è stata supportata dai dati dei trial PALOMA.

Lo studio di fase II PALOMA-1/TRIO-18 (47) ha confrontato palbociclib + letrozolo VS placebo + letrozolo in 165 donne in post menopausa con BC HR+/HER2- stadio IV.

Il braccio con palbociclib ha riportato una PFS di 20,2 mesi per palbociclib + letrozolo (IC95% 13,8-27,5) VS 10,2 mesi di placebo + letrozolo (IC95% 5,7-12,6).

Lo studio di fase III PALOMA-2 (48) ha confermato questi dati su un pool di pazienti con BC HR+/HER2- stadio IV in post-menopausa, non precedentemente trattate per la malattia metastatica con una PFS mediana di 27,6 mesi nel braccio con palbociclib VS 14,5 mesi nel braccio con placebo (HR 0.56; p <0.0001). (49)

Variable	Palbociclib– Letrozole (N=444)	Placebo– Letrozole (N=222)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
All randomly assigned patients — no.	444	222		
Rate of objective response — % (95% CI)*	42.1 (37.5–46.9)	34.7 (28.4–41.3)	1.40 (0.98–2.01)	0.06
Rate of clinical benefit response — % (95% CI)†	84.9 (81.2–88.1)	70.3 (63.8–76.2)	2.39 (1.58–3.59)	<0.001
Median duration of response — mo (95% CI)	22.5 (19.8–28.0)	16.8 (14.2–28.5)‡		
Patients with measurable disease — no.§	338	171		
Rate of objective response — % (95% CI)*	55.3 (49.9–60.7)	44.4 (36.9–52.2)	1.55 (1.05–2.28)	0.03
Rate of clinical benefit response — % (95% CI)†	84.3 (80.0–88.0)	70.8 (63.3–77.5)	2.23 (1.39–3.56)	<0.001
Median duration of response — mo (95% CI)	22.5 (19.8–28.0)	16.8 (15.4–28.5)		

* Rate of objective response was defined as the percentage of patients who had a confirmed complete response or a partial response.

† Rate of clinical benefit response was defined as the percentage of patients who had a confirmed complete response, a partial response, or stable disease for 24 weeks or more.

‡ One patient with bone-only disease at baseline was included; all other patients had measurable disease at baseline.

§ Measurable disease was defined according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1.⁸

1

Tabella IV. Risultati dal trial PALOMA 2

Infine, il trial di fase III PALOMA-3 (50) ha indagato l'associazione di palbociclib con fulvestrant su 521 pazienti con BC HR+/HER2- sia in pre- che in post menopausa. L'aggiunta di palbociclib ha determinato un miglioramento della PFS in entrambi i sottogruppi con una mediana di PFS all'analisi finale di 9,5 mesi VS 4,6 mesi del braccio placebo (HR 0.46, $p < 0.0001$).

La sopravvivenza globale mediana è stata di 34,9 mesi nel gruppo palbociclib–fulvestrant e 28,0 mesi nel gruppo placebo–fulvestrant (HR 0.81; $P=0.09$).

Dai dati aggiornati di agosto 2020 (follow up di 73,3 mesi) (51) la mediana di overall survival (OS) risultava 34,8 mesi (IC95% 28,8-39,9) nel braccio con palbociclib e 28 mesi (IC95% 23,5-33,8) nel gruppo placebo.

Il tasso di OS a 6 anni risultava 19,1% (IC95% 14,9-23,7) per palbociclib e 12,9% (IC95% 8-19,1) per placebo.

Due studi randomizzati di fase III hanno poi valutato l'aggiunta di palbociclib alla terapia endocrina in setting adiuvante in pazienti ad alto rischio di recidiva.

Lo studio PALLAS, che ha coinvolto 5761 pazienti, ha valutato l'aggiunta per 2 anni di palbociclib confrontando palbociclib + terapia endocrina

standard VS placebo + terapia endocrina standard, considerando come endpoint primario la sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS) e come endpoint secondari la sopravvivenza libera da recidiva a distanza (DDFS), la sopravvivenza libera da malattia locoregionale e la sopravvivenza globale (OS).

Sia al follow-up mediano di 31 mesi (52) che all'analisi finale, non si sono evidenziate differenze statisticamente significative per nessuno degli endpoint considerati. (53)

Lo studio PENELOPE-B (54) è stato effettuato su 1250 pazienti con malattia residua dopo chemioterapia neoadiuvante e alto rischio di recidiva (G>3 oppure G2 con ypN+), valutando palbociclib + ET standard VS placebo + ET standard. La durata prevista del trattamento con palbociclib era di un anno.

L'endpoint primario era iDFS; gli endpoint secondari erano DDFS, sopravvivenza libera da malattia locoregionale e OS.

Al follow up mediano di 42,8 mesi non emergeva un beneficio iDFS statisticamente significativo nel braccio trattato con palbociclib, in cui risultavano 152 eventi iDFS (24,1%) nel braccio con palbociclib e 156 (25,2%) nel braccio placebo.

Analogamente non si osservavano benefici in nessun altro endpoint e neanche è stato possibile identificare sottopopolazioni speciali che mostrassero un beneficio.

Sulla base di questi risultati, l'utilizzo di palbociclib nel setting adiuvante non è raccomandato.

1.6.3. Ribociclib

Il trial clinico randomizzato di fase III MONALEESA-2 (55) ha preso in esame 668 pazienti in post-menopausa con BC HR+/HER2- stadio IV trattate con ribociclib + letrozolo oppure placebo + letrozolo.

La PFS mediana è risultata 25,3 mesi (IC95% 23-30,3) per il braccio con ribociclib + letrozolo e 16,0 mesi (IC95% 13,4-18,2) per il braccio placebo + letrozolo.

L'aggiornamento dei dati a marzo 2022, dopo un follow-up di 6,6 anni (56), evidenzia un beneficio nella sopravvivenza globale che si attesta a 45,8% per il braccio trattato con ribociclib + letrozolo VS 34,4% nel braccio placebo + letrozolo.

La mediana di OS con ribociclib è 63,9 mesi (IC95% 52,4-71).

Lo studio MONALEESA-3 (57) ha invece valutato la combinazione ribociclib + fulvestrant rispetto a placebo + fulvestrant in 726 pazienti in postmenopausa con BC HR+/HER2- come trattamento di prima linea per la malattia metastatica o di seconda linea e/o per recidive precoci.

La PFS mediana di 33,6 mesi (VS 19,2 mesi con placebo) per pazienti trattate in prima linea è la più lunga osservata in studi con CDK4/6 inibitori. Anche nel sottogruppo di pazienti trattate in seconda linea e nelle recidive precoci è stato osservato un beneficio in PFS a favore del braccio di ribociclib rispetto al braccio di controllo (mediane di 14,6 mesi VS 9,1 mesi rispettivamente).

Lo studio di fase III MONALEESA-7 (58) ha valutato ribociclib come trattamento di prima linea in BC HR+/HER2- stadio IV, in donne in stato premenopausale.

In questo trial l'associazione di ribociclib + tamoxifene o AI + goserelin ha migliorato la PFS rispetto a placebo + tamoxifene/AI + goserelin (23,8 mesi VS 13 mesi) (IC95% 0,44-0,69).

I risultati aggiornati al 2022 (59) sulla sopravvivenza globale (overall survival OS) riportano una mediana di 58,7 mesi nel braccio con ribociclib VS 48 mesi nel braccio con placebo (IC95% 0,61-0,96), differenza risultata essere significativa.

Dal 2018 è stato avviato lo studio di fase III NATALEE (60) per valutare l'aggiunta di ribociclib alla terapia endocrina standard in setting adiuvante in pazienti ad alto rischio di recidiva per tre anni, con termine previsto per maggio 2026.

Sono state arruolate 5101 e randomizzate a ricevere ribociclib + ET standard VS placebo + ET standard.

In particolare in questo studio ribociclib è stato somministrato alla dose di 400 mg/die, ridotta quindi rispetto a quella di 600 mg/die dei precedenti trial. L'endpoint primario è iDFS; gli endpoint secondari sono DFS, DDFS, OS, sicurezza e tollerabilità, qualità di vita e farmacocinetica.

Alla convention ASCO 2023 sono stati presentati i dati preliminari del follow up mediano a 27,7 mesi (61), che mostrano una riduzione del rischio di malattia invasiva del 25,2% nel braccio con ribociclib (HR 0.748, 95% CI [0.618, 0.906]; $P = .0014$).

Il tasso di iDFS è risultato di 90.4% per la terapia di combinazione contro 87,1% per la terapia endocrina da sola, con una differenza assoluta del 3,3%.

Per quanto riguarda la DDFS si è assistito a una riduzione del rischio del 26,1%, (HR 0.739, 95% CI [0.603, 0.905]) con un tasso di DDFS a 3 anni del 90.8% per il braccio con ribociclib contro 88,6% del braccio con la sola ET.

La riduzione di dose a 400 mg/die, inoltre, ha mostrato una maggiore tollerabilità e meno eventi avversi rispetto alla dose di 600 mg/die usata nei precedenti trial per il setting metastatico.

All'ultimo aggiornamento del 2 giugno 2023, solo il 20% delle pazienti arruolate ha completato il trattamento di 3 anni ed è pertanto di fondamentale importanza continuare a osservare il follow up dello studio per valutare gli outcome a lungo termine.

1.7. Abemaciclib

Abemaciclib è un inibitore reversibile e ATP-competitivo delle CDK4/6 con specificità 14 volte maggiore per il complesso CDK4/D1. Gli studi preclinici in vitro e in vivo di *Torres Guzmàn et al.* (62) hanno evidenziato la sua attività antitumorale come agente singolo su linee cellulari tumorali (BC luminal ER+).

Il meccanismo d'azione, similmente agli altri inibitori delle CDK4/6 consiste nell'iperfosforilazione di treonine e serine della proteina Rb e nel conseguente arresto del ciclo cellulare alla fase G1.

Inoltre, abemaciclib causa un'inibizione duratura di pRb, dell'espressione della topoisomerasi II α e della sintesi del DNA; questi effetti permangono anche dopo la sospensione del farmaco.

L'esposizione continuativa delle cellule tumorali ad abemaciclib induce inoltre una senescenza tempo e dose dipendente con evidenze di alterazione del metabolismo, come l'accumulo di β -galattosidasi e la formazione di foci di cromatina senescenza-correlati.

Studi di *Hino et. al* (63) sempre in vitro hanno suggerito l'ipotesi di un secondo meccanismo di morte cellulare non apoptotico indotto da abemaciclib, sulla base di alcune evidenze che mostrano la formazione di vacuoli citoplasmatici derivanti da lisosomi che gonfiandosi portano a morte cellulare. Il meccanismo è sintetizzato in Fig. 6.

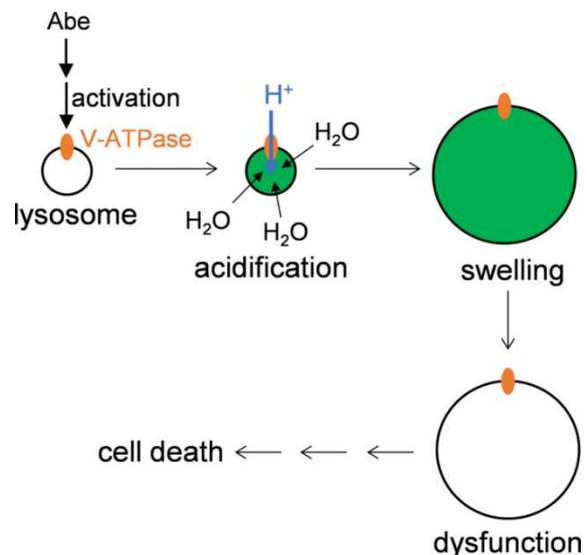


Figura 7. Meccanismo di morte cellulare non apoptotica indotta da abemaciclib

Gli studi in vivo sono stati condotti

su topi modello con xenotrapianto di BC luminal ER+.

La somministrazione della massima dose di 75 mg/kg/die ha evidenziato una regressione tumorale con una riduzione misurabile della massa. (62)

Nello studio single arm di fase II MONARCH-1 (64) sono stati indagati l'attività e il profilo di abemaciclib come agente singolo in 132 pazienti con BC HR+/HER2- metastatico con progressione durante o dopo terapia endocrina e che avevano precedentemente intrapreso uno o più cicli di chemioterapia.

Il piano terapeutico prevedeva abemaciclib come singolo agente in doppia dose giornaliera di 200 mg fino a progressione di malattia e/o tossicità intollerabile.

A 12 mesi l'objective response rate ORR (complete response CR + partial response PR) era del 19,7%, il tasso di beneficio clinico (CR + PR + stable disease SD>6 mesi) era del 42,4%, la mediana di PFS era di 6 mesi e la mediana di OS di 17,7 mesi.

Abemaciclib ha poi ricevuto l'approvazione dell'FDA a settembre 2017 sulla base dei risultati dello studio di fase III MONARCH-2 (65), che indagava l'efficacia dell'associazione abemaciclib 300 mg/die + fulvestrant 500 mg/die in pazienti con tumore in stadio avanzato HR+, HER2- in progressione durante terapia endocrina neoadiuvante o adiuvante, ma che non avevano mai ricevuto chemioterapia.

Lo studio ha arruolato 669 pazienti con età mediana 60 anni; di queste il 17% era in stato pre/perimenopausale.

Dai risultati ottenuti si evince che l'associazione abemaciclib + fulvestrant aumenta significativamente la PFS rispetto a placebo + fulvestrant, con una mediana di 16,4 mesi VS 9,3 mesi (IC95% 0,449-0,681).

La mediana di OS risultava 46,7 mesi nel braccio con abemaciclib VS 37,3 mesi nel braccio placebo (IC95% 0.606-0.945).

I dati più recenti aggiornati al 2019 e presentati da *Sledge et al.* (66) hanno dimostrato un beneficio in termini di OS nel sottogruppo di pazienti con malattia viscerale (IC95% 0,511-0,891) e con resistenza pregressa alla terapia endocrina (IC95% 0,451-1,043).

Sono stati considerati anche gli endpoint secondari, tra cui il tempo alla seconda progressione di malattia (mediana 23,1 mesi VS 20,6), tempo alla chemioterapia (mediana 50,2 mesi VS 22,1 mesi) e sopravvivenza libera da chemioterapia (mediana 25,5 mesi VS 18,2 mesi), tutti risultati essere a favore del braccio contenente abemaciclib.

L'analisi di *Neven et al.* (67), che ha preso in considerazione le pazienti premenopausali del trial MONARCH-2, ha rilevato che i dati di questo gruppo fossero coerenti con quelli della popolazione intention-to-treat.

Lo studio MONARCH 3 (68) è un trial randomizzato in doppio cieco di fase III in cui si è studiata l'efficacia dell'associazione abemaciclib + AI VS placebo + AI in 493 donne in post-menopausa con BC avanzati HR+, HER2-senza pregressa terapia chemioterapica.

Le pazienti ricevevano ogni giorno due dosi da 150 mg di abemaciclib o placebo in associazione a 1 mg di anastrozolo o 2,5 mg di letrozolo.

L'analisi delle caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti riporta come il 52,9% aveva malattia viscerale, il 39,8% si presentava con malattia de novo, il 46,7% aveva precedentemente eseguito un trattamento endocrino adiuvante o neoadiuvante.

L'endpoint primario PFS è stato raggiunto con mediana non raggiunta nel braccio con abemaciclib VS 14,7 mesi nel braccio con placebo (IC95% 0,41-0,72).

Secondo i dati al 2019 analizzati da *Johnston et al.* (69), la PFS mediana è stata di 28,18 mesi con abemaciclib VS 14,76 mesi con placebo (IC95% 0,418-0,698), con un miglioramento consistente in tutti i sottogruppi. Questi risultati soddisfacenti sono stati confermati anche dal follow up di 3 anni pubblicato sempre dallo stesso gruppo di ricerca nel 2021 (70), che ha anche analizzato risultati per sottogruppi prognostici (metastasi epatiche, PgR status, grado tumorale, malattia esclusivamente ossea, ECOG performance status).

I risultati erano coerenti in tutti i sottogruppi della popolazione intention to treat esaminati, con maggiori benefici terapeutici per le pazienti con tumori di alto grado, PgR- o presenza di metastasi epatiche.

I dati aggiornati per l'OS sono attesi per il 2023, seppur siano stati in parte anticipati durante l'ultimo ESMO Congress a settembre 2022 da MD Matthew Goetz (Mayo Clinic) (71).

Efficacy of abemaciclib in HR+/HER2- advanced breast cancer					
Trial	Daily treatment	No. of patients	ORR	Median progression-free survival	Median overall survival
MONARCH 1 ¹	abemaciclib monotherapy	132	19.7%	6 months	17.7 months
MONARCH 2 ² ,3	abemaciclib + fulvestrant	446	35.2%	16.4 months	46.7 months
	placebo + fulvestrant	223	16.1%	9.3 months	37.3 months
MONARCH 3 ⁴	abemaciclib + aromatase inhibitor*	326	48.2%	28.2 months	-
	placebo + aromatase inhibitor*	162	34.5%	14.7 months	-

Tabella V. Principali endpoint dei trial clinici su abemaciclib

Il trial clinico randomizzato di fase III MonarchE (72) ha indagato l'efficacia di abemaciclib + terapia endocrina adiuvante VS placebo + terapia endocrina adiuvante in 5673 pazienti con BC HR+/HER2-, early stage ad alto rischio di recidiva, dopo intervento chirurgico e radioterapia o chemioterapia.

Le pazienti erano divise secondo due coorti:

- coorte 1 (n=5120): positività di 4 o più linfonodi ascellari oppure 1-3 linfonodi ascellari e una condizione tra massa tumorale \geq 5cm o grado istologico 3;
- coorte 2 (n=517): positività di 1-3 linfonodi ascellari e Ki67 \geq 20%.

Gli endpoint erano la sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS), la sopravvivenza libera da recidiva distante (DRFS o DDFS), la sopravvivenza globale (OS) e il profilo di sicurezza.

Sono state svolte anche analisi di sottogruppi della popolazione intention-to-treat (ITT) per potenziali variabili prognostiche (fattori di stratificazione o caratteristiche clinico-patologiche).

L'associazione abemaciclib + terapia endocrina ha determinato un miglioramento significativo dell'iDFS rispetto al braccio con sola terapia endocrina (iDFS a due anni 92,2% vs 88,7% (IC95% 0.60-0.93).

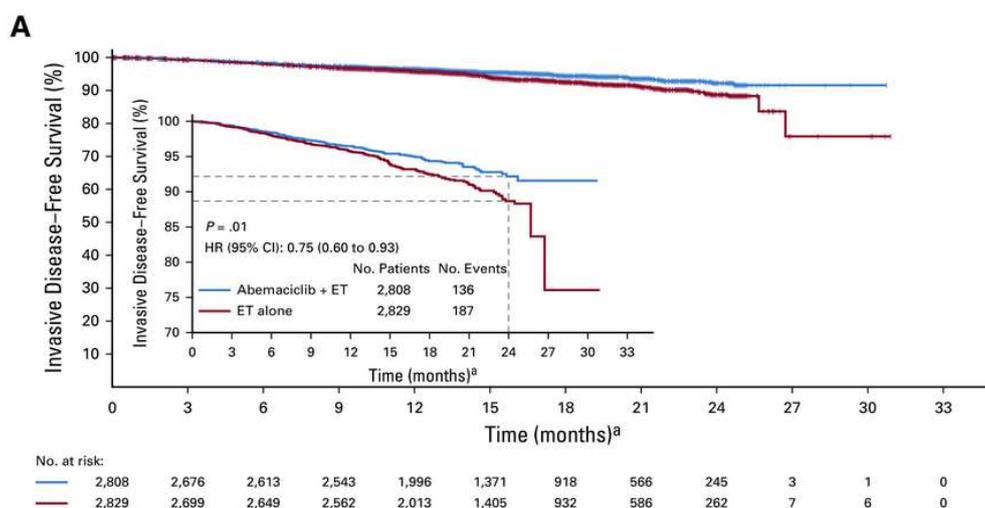
Similmente, l'aggiunta di abemaciclib al trattamento endocrino ha determinato un miglioramento significativo anche in termini di DDFS, con tassi di DDFS a due anni di 93,6% per abemaciclib e di 90,3% per il braccio di controllo.

Questi dati dimostrano che abemaciclib nel setting adiuvante per EBC ha un impatto significativo nel ridurre il rischio di malattia invasiva a due anni del 25% e di recidiva metastatica del 28% rispetto a ET da sola, soprattutto per quanto riguarda le metastasi epatiche e ossee.

Le analisi a 4 anni di Johnston et al. (73) del dicembre 2022 hanno confermato il beneficio in termini di iDFS di 85,8% (95% CI 84,2–87,3) nel braccio con abemaciclib VS 79,4% nel braccio con placebo (95% IC 77,5–81,1), con una differenza assoluta di 6,4% rispetto a 2,8% a 2 anni.

Analogamente anche in termini di DDFS si è ottenuto un risultato di 88,4% nel braccio con abemaciclib VS 82,5% nel braccio con placebo.

I dati di OS appaiono ancora immaturi e non è stata per ora raggiunta una differenza significativa tra i due gruppi.



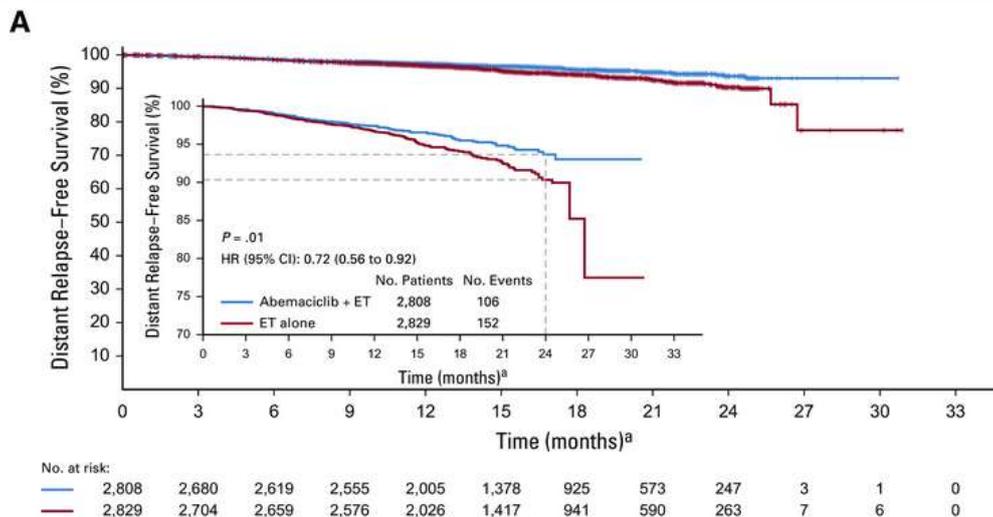


Figura 8. Curve di Kaplan Meier per iDFS e DRFS dal trial MonarchE

Come è possibile notare in Fig. 7 le curve di Kaplan Meier per iDFS e DRFS cominciano a separarsi a 9-12 mesi, e ciò potrebbe indicare l'utilità di un trattamento precoce nelle pazienti ad alto rischio che potrebbero già avere una malattia micromestatica subclinica a diagnosi.

Una sottoanalisi dello studio MonarchE (74) ha indagato il possibile ruolo prognostico e/o predittivo di Ki67, suggerendo come esso sia da considerarsi un fattore prognostico, ma non un fattore predittivo di efficacia del trattamento e che il beneficio di abemaciclib rimane costante indipendentemente dal suo valore.

All'ultimo meeting annuale ASCO del 2-6 giugno 2023 (75) è stata presentata un'analisi di efficacia in base all'età delle pazienti. Il beneficio in termini di iDFS e DDFS si mantiene sia nella popolazione <65 anni che >65 anni.

È stato riportato, inoltre, che il beneficio di iDFS si mantiene costante anche in caso di riduzione della dose.

Si è notata una correlazione tra l'età >65 anni e una maggiore incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 , soprattutto diarrea e astenia.

Anche le interruzioni definitive per effetti collaterali si sono rivelate più comuni nei pazienti più anziani, soprattutto >75 anni. (76)

1.7.1. Indicazioni attuali e linee guida per abemaciclib adiuvante

Abemaciclib è approvato sia da FDA (77) che da EMA (78) come trattamento adiuvante per 2 anni in combinazione con ET in pazienti adulti con carcinoma mammario precoce operato, HR+/HER2-, N+, ad alto rischio di recidiva (4+ linfonodi positivi oppure 1-3 linfonodi positivi e una condizione tra T>5 cm o G3).

A marzo 2023 FDA ha rimosso il requisito di Ki67 $\geq 20\%$. (79)

In Italia abemaciclib in associazione alla terapia endocrina ha ricevuto l'autorizzazione al commercio ma non è al momento rimborsato da parte del SSN. È possibile prescrivere il farmaco tramite due modalità: in fascia CNN (a partire da Maggio 2022, preceduta da un programma di uso terapeutico nominale (UTN) attivo da febbraio 2022) per l'utilizzo nel trattamento adiuvante in pazienti con BC precoce operato, HR+/HER2-, linfonodi-positivi, ad alto rischio di recidiva corrispondenti alla Coorte 1 dello studio MonarchE; UTN per i pazienti HR+/HER2-, linfonodi-positivi, ad alto rischio di recidiva corrispondenti alla Coorte 2 dello studio. (80)

Nelle donne in pre- o perimenopausa la terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi deve essere associata a un agonista di LHRH.

La dose raccomandata è di 150 mg due volte al giorno per via orale.

In caso di eventi avversi si può ridurre la dose a 100 mg due volte al giorno oppure 50 mg due volte al giorno.

1.8. Effetti collaterali di abemaciclib

Per evento avverso (AE) si intende un qualunque evento inatteso (ivi compreso un risultato di laboratorio fuori dalla norma), sintomo o processo patologico temporalmente associato ad una terapia medica o procedura e che si può o meno ritenere correlato a quel trattamento o a quella procedura. (68)

Gli eventi avversi vengono classificati tramite i criteri CTCAE v5.0 (81) in quattro gradi in base alla gravità e all'impatto sulla salute e sulla qualità di vita.

Già dallo studio di fase II MONARCH-1 (64) sono emerse le tossicità correlate ad abemaciclib. In questo trial tutte le pazienti avevano riscontrato almeno un AE e per il 24% delle pazienti era stato di grado severo.

La diarrea è stato l'AE più frequente e ha colpito il 90,2% delle pazienti. A seguire astenia (65,2%), nausea (64,4%), calo dell'appetito (45,5%), addominalgie (38,6%), vomito (34,8%) e cefalea (20,5%).

La terapia con abemaciclib causava inoltre anomalie laboratoristiche, che non sempre risultavano sintomatiche. Tra le più comuni: ipercreatininemia (98,5%), leucopenia (90,8%), neutropenia (87,7%), anemia (68,5%), piastrinopenia (41,4%), aumento di ALT (30%), aumento di ALP (26,2%), ipokaliemia (26,2%) e iponatremia (20,8%).

Analogamente, gli studi di fase III MONARCH-2 e MONARCH-3 hanno mostrato risultati sovrapponibili. Dai dati estrapolati da *Rugo et al.* (82) è emerso che il 99% delle pazienti trattate con abemaciclib nei due studi ha manifestato almeno un AE, ma solo il 5,9% e il 6,4% rispettivamente di grado >3.

Gli eventi avversi più comuni sono stati: diarrea (84,6%), neutropenia (45,1%), nausea (43,5%), astenia (40,5%), addominalgie (33,6%), anemia (30,1%), vomito (27,7%), diminuzione dell'appetito (26,4%), leucopenia (25,7%), alopecia (20,7%) e cefalea (20,1%).

Altri AE meno frequenti (<20%) sono stati ipercreatininemia, stipsi, aumento di ALT e ALP, disgeusia, trombocitopenia, artralgie, stomatite, tosse, prurito e rash cutaneo, vertigini, dispnea, crisi vasomotorie.

AE relativamente rari ma clinicamente significativi sono stati: eventi tromboembolici (5-6%) e malattie interstiziali polmonari (2-5%).

La diarrea da abemaciclib è stata più comunemente di grado 1-2 (solo 11,7% G3, 0% G4), con un tempo mediano di insorgenza di una settimana e un range di durata di 6-12 giorni.

Nella maggior parte dei casi (72,8%) è stata sufficiente la somministrazione di loperamide + abbondante idratazione, mentre il 17,3% ha richiesto l'omissione di una o più dosi e il 16,7% la riduzione del dosaggio.

La diarrea è un effetto collaterale che impatta fortemente sulla qualità di vita delle pazienti ed è l'AE che più riduce l'aderenza alla terapia.

Uno studio italiano di *Gebbia et al.* (83) ha analizzato i fattori predisponenti all'insorgenza di diarrea G2-G3 in pazienti trattate con abemaciclib e ha riscontrato una correlazione statisticamente rilevante con età ≥ 70 anni, polifarmacoterapia, concomitante patologia gastrointestinale.

L'identificazione precoce dei soggetti più a rischio consente di mettere in atto misure preventive proattive.

Il meccanismo fisiopatologico alla base sembra essere legato alla farmacocinetica e in particolare all'escrezione che è per l'81% fecale. Durante questo processo si formano metaboliti attivi che possono irritare la mucosa e causare diarrea.

Inoltre abemaciclib, a differenza degli altri inibitori di CDK4/6, ha un'azione inibitoria anche su CDK9, regolatore della proliferazione cellulare intestinale (84).

La neutropenia è stato il più comune AE di grado ≥ 3 , con una mediana di tempo di insorgenza di 29-33 giorni e tempo mediano di risoluzione di 11-15 giorni.

In questo caso il management prevede la riduzione o sospensione della dose per la neutropenia di grado 3 o 4 fino a ritorno al grado 2.

La neutropenia ha causato riduzione della dose per il 10-13% delle pazienti, omissione per il 16-17% e sospensione per l'1-3%.

La complicanza più temibile, ovvero la neutropenia febbrile, ha riguardato lo 0,9% delle pazienti.

Episodi infettivi temporalmente legati (concomitanti o entro una settimana) alla neutropenia di grado ≥ 3 accadevano nell'1,5-4% di pazienti nei trial MONARCH 2 e 3.

L'aumento delle transaminasi avviene in circa il 15% delle pazienti.

Gradi ≥ 3 di aumenti di ALT e AST o aumenti di 3+ volte i limiti superiori (upper limit of normal ULN) erano infrequenti.

Gli effetti sono generalmente reversibili con una mediana di tempo di risoluzione dall'insorgenza di circa 2 settimane, anche senza modifica della dose.

I fenomeni tromboembolici rappresentano un evento avverso raro ma clinicamente molto rilevante. Negli studi MONARCH 2 e 3 l'incidenza di tutti i fenomeni tromboembolici di qualsiasi grado era di 4,8-6,1%. Il management prevede l'utilizzo di LMWH e poi di trattamento anticoagulante continuativo. Raramente si richiedeva la modifica o la sospensione del trattamento.

È da notare, tuttavia, che la malattia neoplastica stessa è un fattore di rischio e che il 95% delle pazienti che hanno presentato un fenomeno tromboembolico avevano 2 o più fattori di rischio preesistenti.

In quasi la totalità (98,3%) delle pazienti trattate con abemaciclib negli studi MONARCH 2 e 3 si sono riscontrate anomalie di laboratorio della creatinina sierica, con un'elevazione dei valori che però restano nella maggiore parte dei casi all'interno dell'intervallo di riferimento.

Il meccanismo alla base è l'inibizione dei trasportatori del tubulo renale, del trasportatore 2 dei cationi organici e dei trasportatori MATE 1 e 2 (multidrug and toxin extrusion).

Generalmente l'aumento avviene dopo il primo ciclo e i valori rimangono elevati ma stabili durante trattamento, con remissione completa dopo sospensione.

Solo il 15,3% presenta un'ipercreatininemia franca con valori $>ULN$.

In entrambi gli studi $\leq 2.5\%$ delle pazienti ha richiesto una riduzione, omissione o sospensione della dose per l'ipercreatininemia.

Il 2-5,2% delle pazienti ha sviluppato una malattia interstiziale polmonare, con $< 1\%$ dei casi di grado ≥ 3 .

I lavori di *Chen et al.* (85) hanno avanzato delle ipotesi sui fattori di rischio preesistenti predisponenti allo sviluppo.

La maggior parte (91%) delle pazienti colpite da fibrosi polmonare causata da abemaciclib avevano uno o più sintomi respiratori già al momento della diagnosi, tra cui dispnea, tosse, febbre.

Altri fattori di rischio sono età avanzata e danno alveolare diffuso preesistente.

La quasi totalità delle pazienti affette, inoltre, presentava metastasi polmonari e/o una storia di pregressa radioterapia toracica. (85)

Gli eventi avversi emersi dallo studio MonarchE sono risultati essere coerenti rispetto al profilo di tossicità emerso nell'ambito del setting metastatico: il 97,9% delle pazienti ha manifestato almeno un effetto collaterale; il 45,5% di grado ≥ 3 .

La diarrea si è confermata l'effetto avverso più comune (82,2%), seguito da neutropenia (44,6%), astenia (38,4%), dolore addominale (34%), nausea (27,9%), anemia (22,9%) e piastrinopenia (12,2%).

In tabella VI sono riportati i dati di tossicità dei trial clinici registrativi di abemaciclib (trial MONARCH-2, MONARCH-3 e MonarchE).

Evento avverso	MONARCH-2	MONARCH-3	MonarchE
Tutti	98,6	98,5	97,9
Grado severo (3-4)	60,5	55	45,5
Diarrea	86,4	81,3	82,2
Neutropenia	46	41,3	44,6
Nausea	45,1	38,5	27,9
Astenia	39,9	40,1	38,4

Anemia	29	28,4	22,9
Dolore addominale	35,4	29,1	34
Piastrinopenia	15,6	/	12,2
Aumento di AST	12,2	/	9,5
Aumento di ALT	13,4	15,6	9,5
Stipsi	13,6	15,9	10,3
Ipercreatininemia	11,8	19	/
VTE	2	4,9	2,3

Tabella VI. Principali eventi avversi emersi nei trial MONARCH-2, MONARCH-3 e MonarchE

1.9. Aderenza alla terapia: riduzioni, sospensioni e interruzioni

La compliance è un punto cruciale delle terapie adiuvanti, e l'aderenza al trattamento della singola paziente deve sempre essere tenuta in considerazione.

In generale abemaciclib ha dimostrato un profilo di sicurezza tollerabile ed eventi avversi prevedibili, controllabili e nella maggior parte dei casi reversibili.

Talvolta si rendono tuttavia necessarie riduzioni e sospensioni della dose o interruzione del trattamento. Tali modifiche vanno eseguite secondo linee guida e in base al grado dell'effetto avverso. (78)

In caso di tossicità ematologiche:

Grado 1-2	Non è richiesto aggiustamento di dose
Grado 3	Sospensione fino al ritorno al grado 2 o inferiore. Non è richiesta una riduzione della dose.
Grado 3 ricorrente	Sospendere la dose fino al ritorno al grado 2 o inferiore. Ripresa alla dose immediatamente inferiore
Grado 4	

Paziente che ha richiesto fattori di crescita ematopoietici	Sospensione per 48h e fino a che la tossicità non ritorna a grado ≤ 2 . Ripresa alla dose immediatamente inferiore, a meno che non fosse già stata attuata una riduzione.
--	---

In caso di diarrea:

Grado 1	Non è richiesta alcuna sospensione o riduzione
Grado 2	Se la tossicità non torna al grado 1 o inferiore entro 24h, sospendere fino a risoluzione. Non è richiesta riduzione della dose
Grado 2 persistente o ricorrente	Sospendere la somministrazione fino al ritorno al grado 1 o fino a risoluzione. Ripresa alla dose immediatamente inferiore
Grado 3	
Grado 4	

In caso di ipertransaminasemia:

Grado 1 (> ULN - 3.0 x ULN)	Non è richiesto aggiustamento di dose
Grado 2 (> 3.0 - 5.0 x ULN)	
Grado 2 persistente o ricorrente	Sospendere la somministrazione fino a ritorno a grado 1 o inferiore. Ripresa alla dose immediatamente inferiore.
Grado 3 (> 5.0 - 20.0 x ULN)	
Aumento di AST e/o ALT > 3x ULN CON bilirubina totale >2x ULN, in assenza di colestasi	Interruzione definitiva di abemaciclib
Grado 4 (> 20.0 x ULN)	

Per tutti gli altri AE la regola generale è quella di sospendere la somministrazione di abemaciclib in caso di manifestazione di AE di grado 2 persistente o ricorrente, grado 3 e grado 4. (78)

La sospensione deve durare fino al ritorno al grado 1 o inferiore. La ripresa è consigliata alla dose immediatamente inferiore.

Da un'analisi di *Rugo et al.* (82) sui dati di MONARCH 2 e 3, il 43% delle pazienti ha ricevuto una riduzione della dose per AE, principalmente per diarrea grado 2-3, astenia e neutropenia grado 3.

Circa il 61,7% delle pazienti ha effettuato almeno una sospensione temporanea del trattamento.

La maggior parte delle riduzioni e sospensioni avvengono nel primo mese e possono essere ridotte intervenendo preventivamente e tempestivamente sulla cura dei sintomi.

Il 18,5% delle pazienti trattate ha interrotto la terapia a causa di AE intollerabili.

La stessa analisi ha anche valutato l'impatto degli AE, delle riduzioni di dose e delle sospensioni temporanee sull'efficacia clinica, valutata in base al tempo mediano di PFS.

La PFS non era ridotta in caso di manifestazioni di diarrea, neutropenia e in entrambi gli studi, inoltre, non si rilevava una differenza statisticamente significativa della PFS in caso di riduzione di dose, sia a 200 mg/die che a 100 mg/die.

1.10. Terapia endocrina associata ad abemaciclib

La terapia endocrina è generalmente associata a eventi avversi come artralgie, crisi vasomotorie, iperidrosi, riduzione della densità ossea e osteoporosi, calo della libidine, secchezza vaginale, sbalzi d'umore, astenia, disturbi gastrointestinali.

Abemaciclib, e in generale tutti gli inibitori di CDK4/6, sono stati studiati e poi approvati sempre in associazione a terapia endocrina (AI, fulvestrant o tamoxifene).

Nello studio MonarchE (72), è emerso che il tasso di pazienti colpite da artralgia durante ET fosse significativamente più basso nel braccio trattato anche con abemaciclib.

Una metanalisi di *Takatsuka et al.* (86) ha preso in considerazione 12 trial di fase II o III condotti su pazienti con BC HR+/HER2- che confrontassero la terapia endocrina + placebo VS terapia endocrina + inibitore CDK4/6, tra cui PALOMA-1-2-3, MONALEESA 2-3-7, MONARCH 2-3, MonarchE.

Sulla base dei dati raccolti su queste 17.440 pazienti, è emersa una riduzione statisticamente significativa della comparsa di artralgia nelle donne trattate con ET + CDK4/6i, soprattutto nel caso di EBC.

Uno studio osservazionale retrospettivo real world di *Andrikoupoulou et al.* (87) su una coorte di 47 pazienti dell'ospedale universitario di Atene trattate con ET + CDK4/6i ha effettivamente riscontrato una diminuzione degli eventi avversi muscolo-scheletrici rispetto alle percentuali riportate in letteratura dagli studi su ET.

Sebbene il meccanismo alla base non sia stato ancora compreso appieno, è stato dimostrato che gli inibitori di CDK4/6 esercitano un effetto anti-infiammatorio nel microambiente articolare, che potrebbe fornire una parziale spiegazione di tale fenomeno. (88)

Sebbene da una parte sembra esserci una riduzione dell'artralgia in caso di trattamento con CDK4/6i, dall'altra è emerso da tutti i trial clinici come l'associazione di questi farmaci di target therapy all'ET causi effetti collaterali più frequenti, più gravi (G3-4) e meno tollerati rispetto all'ET da sola.

Questo rischia di ridurre ulteriormente la compliance delle pazienti, soprattutto nel setting adiuvante a lungo termine ed è perciò di fondamentale importanza selezionare le pazienti più a rischio e per cui il beneficio è più rilevante.

1.11. Confronto con studi real world

Con “real world evidence” (RWE) si intende la raccolta e l’analisi di dati medici provenienti dalle attività di assistenza sanitaria di routine, e non all’interno di un trial clinico randomizzato (RCT).

Gli studi real world sono una componente cruciale della ricerca clinica, poiché offrono una comprensione più ampia e più aderente alla realtà sull’efficacia e sicurezza dei trattamenti in condizioni di pratica clinica quotidiana.

Agli studi real world, infatti, partecipano anche sottopopolazioni di pazienti che risultano generalmente escluse dai criteri stringenti dei RCT, come ad esempio anziani, pazienti fragili, pazienti con comorbidità, pazienti con disabilità.

Con gli studi real world, inoltre, si possono valutare l’efficacia e la tollerabilità su intervalli temporali molto più lunghi. (89)

In particolare i dati RW sono molto usati nel contesto della farmacovigilanza post marketing.

Per quanto riguarda abemaciclib, sono stati già svolti vari studi RW, sebbene tutti nel solo contesto metastatico.

Uno studio osservazionale retrospettivo di *Carter et al.* (90) negli Stati Uniti ha seguito una coorte real world di 118 pazienti con BC metastatico HR+/HER2- in trattamento con abemaciclib.

I dati raccolti sono risultati coerenti per risposta, efficacia, PFS e profilo di tollerabilità con i trial MONARCH-2 e 3, nonostante la coorte esaminata avesse caratteristiche prognostiche più sfavorevoli.

Un secondo studio real world di *Muller et al.* (91) pubblicato a febbraio 2023 su 448 pazienti conferma i dati già emersi nei principali RCT, ma evidenzia anche una maggiore eterogeneità di risposta al trattamento nel setting real world e mediane di PFS minori.

Le stesse conclusioni sono emerse dallo studio RW di *Smyth et al.* (92) su 454 pazienti trattate con abemaciclib adiuvante con BC HR+/HER2-metastatico in fase molto avanzata e condizioni cliniche compromesse.

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità e l'aderenza alla terapia, lo studio RW di *Price et al.* (93) ha evidenziato come fossero maggiori i tassi di riduzione della dose e interruzione del trattamento nel setting RW rispetto ai RCT, anche a parità di incidenza e gravità degli AE.

Le motivazioni sono da ricercare nel fatto che all'interno dei RCT il monitoraggio degli AE è più strutturato e ravvicinato, e le strategie di gestione dei sintomi, sia preventive che curative, vengono messe in atto in maniera più proattiva e precoce.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è valutare le tossicità e il profilo di tollerabilità di abemaciclib in una coorte real world di pazienti con carcinoma mammario precoce operato HR+/HER2-, stadio II-III, linfonodi positivi, a elevato rischio di recidiva trattate con terapia endocrina adiuvante in associazione a terapia con abemaciclib per due anni.

In particolare sono stati analizzati gli eventi avversi di abemaciclib e il loro grado, i fattori che influenzano l'aderenza alla terapia, la necessità di una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

Sono stati inoltre valutati gli eventi avversi della terapia endocrina somministrata in concomitanza ad abemaciclib.

3. MATERIALI E METODI

3.1. Popolazione di studio

In questo studio osservazionale retrospettivo real world monocentrico sono stati inclusi pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- in stadio II-III che hanno iniziato un trattamento adiuvante con abemaciclib presso l'U.O.C di Oncologia medica 2 dell'Istituto Oncologico Veneto tra marzo 2022 e febbraio 2023.

Le pazienti avevano tutte precedentemente eseguito un intervento locoregionale (quadrantectomia o mastectomia, con o senza dissezione ascellare +/- radioterapia) e una o più terapie sistemiche (chemioterapia adiuvante o neoadiuvante, terapia endocrina).

La stadiazione di malattia è stata eseguita secondo i criteri TNM staging system per il BC dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ottava edizione, sia prima che dopo l'intervento di rimozione.

I dati necessari sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche informatizzate e poi raccolti in un database dedicato.

I dati raccolti sono stati:

- Data di nascita
- Data di diagnosi con conferma istologica
- Caratteristiche cliniche della neoplasia (dimensione, interessamento linfonodale)
- Caratteristiche patologiche della neoplasia: sottotipo istologico, grading, espressione di PgR, ER, Ki67, HER2
- Data e tipo di intervento chirurgico e relativa stadiazione istologica
- Radioterapia: data di inizio, numero di cicli, dosaggio e frazionamento, eventuale dose boost
- Chemioterapia: setting adiuvante o neoadiuvante, tipo di farmaco, numero di cicli

- Terapia endocrina: tipologia, data di inizio, eventi avversi riscontrati
- Terapia adiuvante con abemaciclib: data di inizio, dosaggio, eventuale riduzione di dose, eventuale sospensione temporanea o interruzione
- Eventi avversi di abemaciclib: tossicità ematologica (tipologia, grado, tempo di insorgenza), comparsa di diarrea (grado, tempo di insorgenza, trattamento richiesto), ipertransaminasemia, iperbilirubinemia, fenomeni tromboembolici, infezioni, polmoniti, altri eventuali eventi avversi
- Eventuali recidive
- Eventuale decesso della paziente

3.2. Protocollo terapeutico

Il protocollo terapeutico prevede la somministrazione orale di abemaciclib con dosaggio di 300 mg/die in due assunzioni da 150 mg l'una ogni 12h.

Il trattamento previsto è di 2 anni.

Durante il trattamento le pazienti assumono contemporaneamente la terapia endocrina adiuvante secondo indicazioni personalizzate.

Esami ematochimici comprensivi di emocromo con formula, funzionalità epatica e funzionalità renale sono stati ottenuti prima dell'avvio della terapia con abemaciclib, poi ogni due settimane per i primi due mesi di trattamento e successivamente a cadenza mensile.

Una visita oncologica ogni due settimane per i primi due mesi e poi mensilmente è stata effettuata per monitorare l'insorgenza e la gravità degli eventi avversi e lo stato di salute generale delle pazienti.

Secondo scheda tecnica, erano concesse riduzioni della dose a 200 o 100 mg/die oppure la sospensione temporanea del farmaco.

Gli eventi avversi (AE) sono stati valutati secondo i criteri CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) dell'NCI (National Cancer Institute) nella versione 5.0 aggiornata al 2017.

3.3. Analisi statistica

Analisi di statistica descrittiva sono state applicate per analizzare le caratteristiche clinico-patologiche. Per le variabili continue, sono state calcolate media, mediana, range e quartili. La distribuzione delle variabili continue nei vari sottogruppi è stata valutata applicando i test non parametrici di Mann–Whitney and Kolmogorov-Smirnov nonparametric tests o il test parametrico T-student (dopo verifica di distribuzione normale). I confronti tra variabili categoriche sono stati eseguiti applicando il test chi-quadrato (χ^2).

Il livello di significatività è stato posto al 5% ($p < 0.05$).

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando IBM SPSS.

4. RISULTATI

4.1. Caratteristiche della popolazione e del tumore

Nello studio sono state incluse 34 pazienti con carcinoma mammario operato HR+/HER2-, in stadio precoce ad alto rischio di recidiva, trattate con abemaciclib in associazione a terapia endocrina nel setting adiuvante. Le caratteristiche della popolazione all'avvio del trattamento con abemaciclib sono riportate in Tabella VII.

L'età media alla diagnosi era di 54,5 anni, con 16 pazienti <50 anni (47%) e 18 pazienti ≥ 50 anni (53%).

Il range di età era di 39-77 anni, con una mediana di 50 anni.

Per quanto riguarda le caratteristiche del tumore, 24 pazienti presentavano neoplasia di istotipo duttale, 9 lobulare infiltrante, 1 di istotipo misto (60% componente mucinosa mista tipo A, 40% duttale).

Il grado istologico più rappresentato era G3 (n=17, 50%), seguito dal G2 (n=13, 38%) e dal G1 (n=4, 12%).

Tutti i tumori esprimevano i recettori ormonali (HR+). 34 pazienti (100%) esprimevano il recettore per gli estrogeni, con un range di espressione del 20-100% e una mediana del 90%.

Il recettore del progesterone è risultato espresso da 27 pazienti (range 10-100%; mediana 80%). Nessuna paziente presentava positività per HER2.

26 pazienti (76,5%) presentavano un Ki67 ≥20%.

Lo stadio alla diagnosi è risultato essere compreso tra IIA-IIIC, con una moda di stadio IIIA.

8 pazienti (23,5%) presentavano neoplasia di dimensioni ≤2 cm (T1), 15 pazienti (44%) di dimensioni comprese tra 2 e 5 cm (T2), e 10 pazienti di dimensioni >5 cm (T3). Una sola paziente presentava un T4 alla diagnosi. Due pazienti presentavano malattia multifocale.

La quasi totalità delle pazienti presentava interessamento linfonodale e le 3 pazienti classificate come N0 alla stadiazione clinica sono risultate poi N1 alla stadiazione patologica dopo trattamento neoadiuvante

CARATTERISTICHE	PAZIENTI n e (%)
età alla diagnosi (anni)	
<50	16 (47)
≥50	18 (53)
Stato menopausale	
Premenopausa	15 (44)
Postmenopausa	19 (56)
Istotipo	
Duttale	24 (70,5)
Lobulare	9 (26,5)
Altro	1 (3)
Ki67	
<20%	8 (23,5)
≥20%	26 (76,5)
Dimensioni (T)	
<2 cm (T1)	8 (23,5)
2-5 (T2)	15 (44)
>5 cm (T3)	10 (29,5)
T4	1 (3)
Stato linfonodale	
N0	3 (9)
N1	21 (61,5)
N2	8 (23,5)
N3	2 (6)
Stadio clinico	
IIA	9 (26,5)
IIB	11 (32,5)
IIIA	13 (38)

IIIC	1 (3)
Grado istologico	
1	4 (12)
2	13 (38)
3	17 (50)
Status recettoriale	
HR+	34 (100)
PgR+	27 (79,5)
HER2-	34 (100)

Tabella VII. Caratteristiche della popolazione

4.2. Pregresse terapie

Tutte le pazienti dello studio erano state precedentemente sottoposte a trattamento chirurgico: l'intervento più eseguito, in virtù dello stadio alla diagnosi, è stato la mastectomia con dissezione ascellare (DA) (n=18, 53%), seguito da quadrantectomia con DA (n=12, 35%), quadrantectomia con BLS (n=2, 6%) e mastectomia con BLS (n=1, 3%). Una paziente era stata sottoposta a revisione chirurgica per evidenza di non radicalità dopo il primo intervento.

33 pazienti (97%) hanno ricevuto un trattamento chemioterapico, mentre 1 lo ha rifiutato sia nel setting neoadiuvante che adiuvante.

Una paziente ha eseguito sia CT neoadiuvante che adiuvante.

Una paziente ha interrotto prematuramente la CT neoadiuvante e ha poi intrapreso e completato i cicli adiuvanti.

Per 22 pazienti (65%) si è optato per un trattamento chemioterapico neoadiuvante.

Lo schema raccomandato, e pertanto proposto alle pazienti, prevedeva l'associazione di antracicline e taxani, per un totale di 16 cicli.

Due pazienti hanno ricevuto solamente terapia con taxano perché presentavano controindicazioni di natura cardiologica alle antracicline.

5 pazienti (23%) hanno interrotto prematuramente il trattamento neoadiuvante per insorgenza di effetti collaterali intollerabili.

Le risposte cliniche alla CT neoadiuvante sono state le seguenti:

Risposta completa (CR)	3 (13,5%)
Risposta parziale (PR)	15 (68,5%)
Stabilità di malattia (SD)	2 (9%)
Progressione di malattia (PD)	2 (9%)

Il 38% (n=13) delle pazienti ha eseguito un trattamento chemioterapico a intento adiuvante dopo chirurgia.

Lo schema più utilizzato, prevedeva l'associazione di antracicline e taxani in 16 cicli. 2 pazienti (6%) hanno eseguito trattamento secondo schema CMF.

Caratteristiche CT	Pazienti n e (%)
Neoadiuvante	22 (65)
Antracicline + taxani	20 (59)
Taxani	2 (6)
Adiuvante	13 (38)
Antracicline + taxani	11 (32)
CMF	2 (6)
N° cicli	
<16	5 (23)
16	17 (77)

Per quanto riguarda il trattamento radiante (RT), questo è stato eseguito da 32 pazienti (94%), mentre due pazienti lo hanno rifiutato.

I campi di irradiazione sono stati:

CAMPI	n e (%)
Mammella residua	4 (12,5)
Mammella residua + linfonodi	10 (31,5)
Parete toracica	1 (3)
Parete toracica + linfonodi	17 (53)

Il dosaggio radiante è stato:

DOSE/FRAZIONE	n e (%)
50Gy/25fr	25 (78)
42,4Gy/16fr	6 (19)
40Gy/15fr	1 (3)

6 pazienti (19%) hanno ricevuto una dose boost.

4.3. Endocrinoterapia associata ad abemaciclib

Tutte le pazienti dello studio sono trattate con endocrinoterapia adiuvante della durata prevista di almeno 5 anni.

Il tipo di terapia endocrina è stato scelto in base all'età e allo stato menopausale della paziente.

19 pazienti (56%) hanno avviato un trattamento che prevedeva la sola assunzione di un inibitore delle aromatasi (letrozolo o anastrozolo).

13 pazienti (38%) hanno assunto exemestane e contemporanea soppressione ovarica con LHRH analogo.

Infine a 2 pazienti (6%) è stata prescritta l'associazione di letrozolo + LHRH analogo.

FARMACI USATI	n e (%)
Inibitori dell'aromatasi (AI)	19 (56)
exemestane + LHRH analogo	13 (38)
letrozolo + LHRH analogo	2 (6)

Per quanto riguarda gli effetti collaterali della terapia endocrina, il 50% (n=16) ha riportato artralgie, in tutti i casi di grado 1.

6 pazienti (17,5%) hanno manifestato crisi vasomotorie G1 e una paziente di grado 2.

4.4. Eventi avversi

Delle 31 pazienti che hanno effettivamente intrapreso la terapia adiuvante con abemaciclib, 30 (97%) hanno sviluppato almeno un evento avverso.

La maggior parte delle pazienti (n=28, 90%) ha sviluppato 3 o più effetti collaterali, con una media di 4,7 e una mediana di 5 a testa.

Le tossicità ematologiche, come neutropenia, anemia e piastrinopenia, hanno riguardato 17 pazienti (50%), mentre quelle non ematologiche 30 (97%).

La maggior parte (n=22, 71%) delle pazienti ha riportato almeno un effetto collaterale di grado ≥ 2 , 5 (16%) di grado 3 e nessuna (n=0, 0%) di grado 4.

Gli eventi avversi di qualsiasi grado più riscontrati sono stati: diarrea (n=27, 87%), neutropenia (n=15, 48%), ipercreatininemia (n=12, 39%), nausea e vomito (n=12, 39%), anemia (n=7, 22,5%), astenia (n=10, 32%), ipertransaminasemia (n=5, 16%), piastrinopenia (n=4, 13%), dolore addominale (n=5, 16%), rash/prurito (n=6, 16%), mucosite (n=4, 13%), iperbilirubinemia (n=3, 10%), infezioni (n=3, 9,5%), stipsi (n=2, 6,5%), disgeusia (n=1, 3%).

	Tutti i gradi	G1	G2	G3
Diarrea	27 (87)	19 (61)	8 (26)	0
Neutropenia	15 (48)	3 (9,5)	10 (32)	2 (6,5)
Ipercreatininemia	12 (39)	10 (32)	1 (3)	1 (3)
Nausea/vomito	12 (39)	10 (32)	2 (6,5)	0
Astenia	10 (32)	7 (22,5)	2 (6,5)	1 (3)
Anemia	7 (22,5)	7 (100)	0	0

Rash prurito	6 (19)	5 (16)	1 (3)	0
Ipertransaminasemia	5 (16)	3 (9,5)	1 (3)	1 (3)
Dolore addominale	5 (16)	5 (16)	0	0
Piastrinopenia	4 (13)	3 (9,5)	1 (3)	0
Mucosite	4 (13)	3 (9,5)	1 (3)	0
Infezioni	3 (9,5)	3 (100)	0	0
Iperbilirubinemia	3 (9,5)	2 (6,5)	1 (3)	0
Stipsi	2 (6,5)	2 (6,5)	0	0
Disgeusia	1 (3)	1 (3)	0	0
VTE	0	0	0	0
ILD	0	0	0	0

Tabella VIII. Principali eventi avversi e relativi gradi emersi nel nostro studio RW

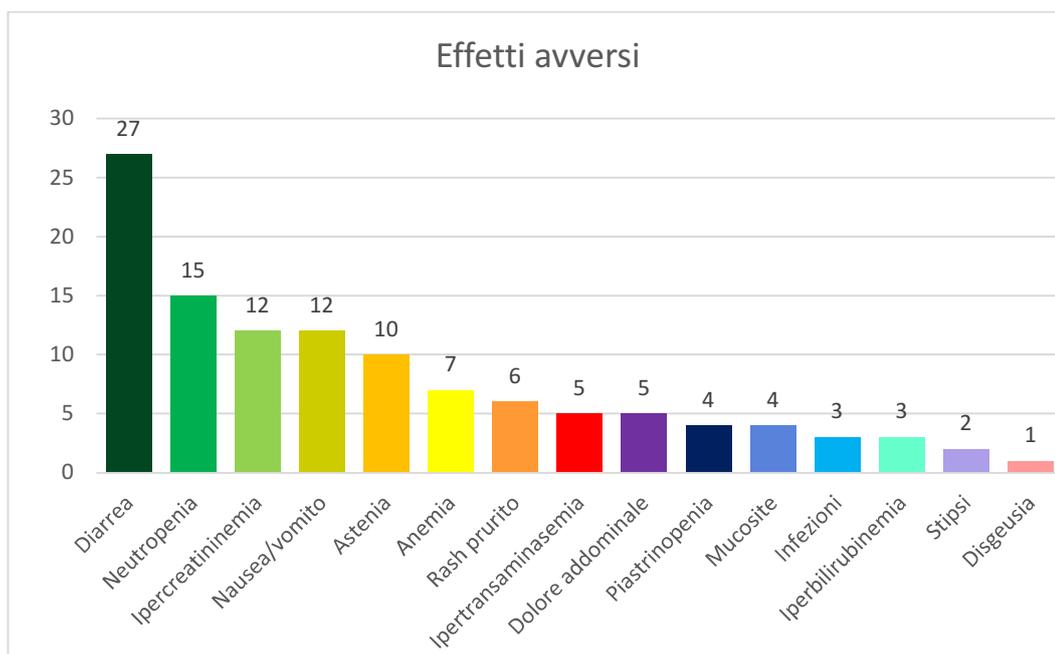


Figura 9. Principali eventi avversi emersi nel nostro studio RW

La diarrea è stato l'AE più comune (87%, n=27). 8 pazienti (26%) hanno riferito diarrea di grado 2 (4-6 scariche/die), mentre per le restanti è stata di grado 1 (<4 scariche/die).

L'insorgenza è stata nell'89% dei casi entro il primo ciclo, ed in particolare entro le prime due settimane di trattamento.

Le pazienti erano state preventivamente istruite ad assumere farmaci antidiarroici alla comparsa dei primi sintomi e a mantenere un alto introito idrico.

Delle pazienti che hanno sviluppato diarrea, 21 (78%) hanno assunto loperamide (Imodium®), 3 (11%) hanno assunto racecadotril (Tiorfix®) e 3 (11%) non hanno necessitato di un supporto farmacologico per il management dei sintomi.

La neutropenia è risultato essere il secondo AE per frequenza (n=15, 48%), ma il primo per gravità.

3 (9,5%) pazienti hanno riportato una neutropenia di grado 1 (1.500-1000/mm³), 10 (32%) di grado 2 (1000-500/mm³) e 2 (6,5%) di grado 3 (1000-500/mm³).

Il timing di insorgenza è stato nel 27% dei casi di 15-30 giorni dopo la prima assunzione, mentre nel restante si è manifestato nei primi 14 giorni.

Nessuna paziente ha riportato neutropenia febbrile.

3 pazienti (9,5%) hanno manifestato infezioni delle alte e basse vie respiratorie, associate a febbre. In tutti i casi sono state di grado 1, trattate a domicilio e con una durata media di 5-7 giorni.

Tutti gli eventi infettivi hanno colpito pazienti che riportavano neutropenia G1-2 agli esami di laboratorio.

L'anemia ha riguardato 7 pazienti (22,5%) ed è stata nel 100% dei casi di grado 1 (Hb 12-10g/dL).

4 (13%) pazienti hanno riportato piastrinopenia, di cui una sola di grado 2 (3%) e le restanti di grado 1 (9,5%).

Tutti i casi di piastrinopenia presentavano anche almeno un'altra alterazione ematologica tra neutropenia e anemia.

Tutte le pazienti hanno esibito un aumento laboratoristico dei livelli di creatinina, che si è poi mantenuto stabile dopo raggiungimento di un plateau.

In particolare in 12 pazienti (39%) si è riscontrata una condizione di ipercreatininemia, intesa come valori $>1,5x$ baseline.

10 (32%) hanno riportato un'ipercreatininemia di grado 1, mentre 2 hanno riportato gradi rispettivamente di 2 e 3.

Il tempo di insorgenza è stato entro le due settimane nel 69% dei casi, successivamente nel restante 31%.

La funzionalità epatica, monitorata tramite misurazione delle transaminasi AST e ALT e bilirubina totale e frazionata, è risultata alterata in 5 pazienti (16%): G1 (n=3, 9,5%), G2 (n=1, 3%) e G3 (n=1, 3%).

In tutti i casi le alterazioni si sono manifestate con una latenza di 15-30 giorni.

I casi di iperbilirubinemia sono stati 3 (10%), di G1 in 2 pazienti e G2 in 1.

In questa coorte di pazienti per il momento non si sono riscontrati né fenomeni tromboembolici, né malattie interstiziali polmonari.

Tutte le pazienti sono attualmente anche in terapia endocrina.

16 (47%) hanno manifestato artralgie come effetti collaterali, tutte G1.

Di queste, 7 hanno anche manifestato crisi vasomotorie, grado 1 (n=6, 18%) e grado 2 (n=1, 3%).

4.5. Aderenza alla terapia: rifiuti, riduzioni, sospensioni

Lo studio ha arruolato 34 pazienti, a cui è stata proposta la terapia adiuvante con abemaciclib per 2 anni.

A tutte le pazienti sono stati illustrati nel dettaglio gli obiettivi terapeutici, i dati ottenuti dagli studi e i possibili eventi avversi della somministrazione.

3 pazienti (9%) hanno rifiutato di intraprendere la terapia con abemaciclib, nonostante le caratteristiche della loro neoplasia ne ponessero indicazione. In un caso la paziente ha rifiutato la cura in accordo con il team oncologico, in quanto presentava già sintomi gastrointestinali per una concomitante patologia.

18 pazienti (58%) hanno ridotto la dose, tutte per eventi avversi. Per il 78% (n=14) di loro è stata sufficiente una riduzione a 200 mg/die, mentre 4 (22%) hanno poi richiesto una seconda riduzione a 100 mg/die.

Durante il periodo osservato, 17 (55%) pazienti hanno attuato almeno una sospensione della terapia, della durata media di 7 giorni.

Le principali motivazioni di sospensione sono stati gli eventi avversi correlati alla terapia, e in particolare diarrea (n=6), neutropenia (n=2), malessere generalizzato (n=2), anemia con neutropenia (n=1), rash (n=1), mucosite (n=1), infezione (n=1).

Altre cause di sospensione di dose sono state: ricovero urgente (n=1), intervento chirurgico programmato (n=1) e sospetto di trombosi (n=1).

4.6. Interruzioni definitive

Ad oggi solo 3 pazienti (9,5%) hanno interrotto definitivamente la terapia con abemaciclib, per l'insorgenza di eventi avversi gravi che pregiudicavano la loro sicurezza e/o qualità di vita.

In una sola delle 3 pazienti sono state tentate prima sospensioni e riduzioni di dose.

Il tempo all'interruzione è stato di 8 giorni, 17 giorni e 259 giorni, rispettivamente nelle 3 pazienti.

Gli effetti collaterali che hanno guidato la scelta di interruzione definitiva del trattamento sono stati rispettivamente: rash cutaneo pruriginoso a tronco e arti, rash cutaneo agli arti, diarrea con astenia.

Tutte e tre le pazienti che hanno interrotto la terapia con abemaciclib, stanno proseguendo regolarmente l'endocrinoterapia adiuvante.

5. DISCUSSIONE

Il 90% delle pazienti con neoplasia della mammella ricevono diagnosi allo stadio early (I-II-III A), e nel 70% si tratta di BC HR+/HER2-.

Il trattamento si compone solitamente di una combinazione di chirurgia, radioterapia, chemioterapia, terapia endocrina e target therapy (25).

La terapia endocrina adiuvante è da tempo lo standard terapeutico per gli EBC e ha dimostrato una significativa riduzione dei tassi di recidiva e morte. (35, 36, 37, 38)

Nonostante ciò, circa il 20% delle pazienti sviluppa una recidiva nei primi 10 anni dopo la guarigione, spesso con metastasi a distanza.

In particolare, le recidive entro i primi 2 anni nei tumori ormono-sensibili sono causate da meccanismi di resistenza endocrina primaria; superare la resistenza endocrina e ridurre di conseguenza il rischio di metastasi a distanza è uno degli obiettivi principali per tutte le terapie di nuova introduzione. (94,95)

È dunque fondamentale identificare il sottogruppo di pazienti a più elevato rischio di recidiva, valutando eventuali caratteristiche cliniche e/o patologiche e sottoporle a una terapia adiuvante più efficace, soprattutto nei primi anni.

Gli inibitori delle CDK4/6 hanno rappresentato un enorme avanzamento in tal senso, permettendo una riduzione sostanziale del rischio di recidiva a due anni rispetto alla sola ET.

Abemaciclib è un inibitore delle CDK4/6 approvato precedentemente per i BC avanzati (ABC) metastatici, sulla base dei risultati dei trial di fase III MONARCH-2 e 3 (65, 68)

Il trial MonarchE (72), ne ha poi dimostrato l'efficacia anche come terapia adiuvante per gli EBC ad alto rischio di recidiva, sempre in associazione a ET.

Il beneficio ottenuto comporta una riduzione del 25% del rischio di malattia invasiva, una riduzione del 28% di recidiva metastatica a distanza rispetto a ET da sola e un miglioramento del 3,5% nei tassi di IDFS a 2 anni.

È stata inoltre rilevata una riduzione del 37% del rischio di recidiva nel sottogruppo di donne in premenopausa.

L'aderenza alla terapia nel setting adiuvante è una delle principali sfide cliniche, e un buon profilo di tossicità è dunque cruciale.

Il profilo di sicurezza di abemaciclib nel setting adiuvante per EBC emerso dallo studio MonarchE, è risultato sovrapponibile alle tossicità già note dagli studi MONARCH-2 e MONARCH-3 su ABC.

Anche gli studi real world svolti al fine di approfondire il profilo di efficacia e tollerabilità di abemaciclib, seppur in numero ancora limitato e solo su coorti con ABC, hanno in larga parte confermato quanto emerso nei RCT.

Questo studio si propone di valutare la frequenza e la gravità degli eventi avversi e l'aderenza al trattamento su una coorte real world di pazienti con BC HR+/HER2- in stadio iniziale non selezionata.

La popolazione di questo studio è risultata sovrapponibile a quella dello studio MonarchE per età mediana (50 anni VS 51 anni), grado istologico, TNM, Ki67 e assetti recettoriali.

Anche le pregresse terapie a cui sono state sottoposte le pazienti sono largamente sovrapponibili tra lo studio RW e il RCT: chemioterapia neoadiuvante o adiuvante (97% VS 95%) e radioterapia (94% VS 95,4%). Tutte le pazienti in entrambi gli studi erano trattate contemporaneamente con endocrinoterapia.

La quasi totalità (97%) della nostra popolazione ha manifestato almeno un AE, in linea con i dati dei RCT MONARCH-2, 3 e MonarchE (98,2%, 98,5%, 97,9%).

Nel nostro studio la maggior parte degli AE sono stati di grado 1-2, solo il 16% è stato G3 e nessuno di G4. Gli studi clinici hanno invece mostrato incidenze più elevate di eventi G3 (rispettivamente 54,6%, 48,6% e 43%) e G4 (5,9%, 6,4%, 2,5%).

Una possibile spiegazione risiede nell'aver adottato con tutte le pazienti di questo studio un approccio proattivo nella prevenzione e nel management degli effetti avversi gravi, in particolare dei due principali responsabili della maggior parte degli eventi avversi di grado ≥ 3 negli RCT, ovvero diarrea e neutropenia

Per la diarrea le pazienti sono state istruite a iniziare la terapia con loperamide già al manifestarsi dei primi sintomi e, talvolta, anche preventivamente.

Per la neutropenia, allo stesso modo, si è tenuto in generale un approccio prudentiale, operando sospensioni temporanee e riduzioni di dose quando si rilevava una diminuzione dei neutrofili.

Questo approccio ha permesso di limitare l'incidenza di eventi avversi di grado > 2 .

Gli AE più frequenti nel nostro studio sono stati diarrea (87%), neutropenia (48%), ipercreatininemia (39%), nausea e vomito (39%), astenia (32%), anemia (22,5%), rash/prurito (19%), ipertransaminasemia (16%), dolore addominale (16%), piastrinopenia (13%), mucosite (13%), infezioni (9,5%) e iperbilirubinemia (9,5%).

In misura minore anche stipsi (6,5%) e disgeusia (3%).

La tipologia e le frequenze degli effetti collaterali si dimostrano quindi in larga parte sovrapponibili a quelli emersi dai RCT; analogamente non si sono rilevate nuove tossicità non già precedentemente emerse dai trial MONARCH-2, 3 e MonarchE.

Il principale effetto collaterale, la diarrea, è comparsa nella quasi totalità dei casi nella prima settimana di trattamento ed è stata unicamente di grado

lieve (G1-2). La percentuale di 87% del nostro studio è in linea con quelli dei trial clinici (86,4%, 81,3%, 82,2%), così come la gravità.

La maggior parte delle pazienti colpite da questo AE sono riuscite a ottenere un controllo soddisfacente dei sintomi con una terapia domiciliare a base di loperamide, enfatizzando pertanto l'importanza di una corretta educazione della paziente candidata a trattamento con abemaciclib.

La neutropenia ha coinvolto il 48% delle nostre pazienti, un valore in linea rispetto ai trial in cui è stata riscontrata rispettivamente nel 46%, 41,3% e 44,6%.

Sia nel nostro studio RW che in tutti e tre i RCT, ha rappresentato il principale AE di grado 3.

Nella nostra coorte nessuna paziente ha riportato neutropenia febbrile, in linea con le basse incidenze rilevate nei trial.

L'anemia ha interessato il 22,5% delle pazienti, similmente al 29% in MONARCH-2, al 28,4% in MONARCH 3 e al 22,9% in MonarchE.

Come nei tre RCT è stata principalmente di grado lieve G1 e raramente ha richiesto modifiche della terapia.

È importante segnalare che una buona parte delle pazienti esaminate iniziava il trattamento presentando già una o più alterazioni ematologiche.

Per quanto concerne la funzionalità renale, un rialzo della creatinina plasmatica è stato evidenziato in tutte le pazienti trattate, così come emerso nei trial come effetto fisiologico dell'assunzione di abemaciclib.

Solo il 39% di pazienti ha però riportato valori di ipercreatininemia >ULN, dato che si discosta dai valori evidenziati dagli studi MONARCH-2 e 3 (11,8% e 19%).

L'incidenza di nausea e vomito nel nostro studio (39%) è risultata compatibile con quelle dei trial (45%, 38%, 28%), mentre il dolore addominale è stato riportato solo dal 16% delle nostre pazienti (VS 35%,

29%, 34%). Riteniamo che quest'ultimo dato possa essere in parte sottostimato, in quanto non riportato spontaneamente dalle pazienti e non sempre indagato attivamente dai medici durante le visite di controllo.

Sintomi sistemici come astenia e affaticamento sono stati riportati dal 32% delle nostre pazienti e dal 40% nei trial MONARCH-2 e 3 e 38,5% nel trial MonarchE.

Un rialzo di ALT e/o AST ha interessato il 16% delle nostre pazienti, dato che appare coerente coi valori, comunque eterogenei, emersi dai trial (12,5%, 15,6%, 9,3%).

Nella nostra coorte non si sono al momento verificati fenomeni tromboembolici, che hanno invece interessato il 2% delle pazienti del MONARCH-2, il 4,9% del MONARCH-3 e il 2,3% del MonarchE.

Dato che la mediana di insorgenza di eventi tromboembolici è di circa 2,8 mesi dall'inizio del trattamento (96), la bassa incidenza è verosimilmente legata al caso per la limitata numerosità campionaria.

Analogamente non si sono registrati casi di malattia interstiziale polmonare, riscontrati invece con una frequenza del 2,7% nello studio MonarchE.

In relazione alla bassa incidenza di eventi tromboembolici e di interstiziopatia polmonare, sarà tuttavia necessario estendere il follow up ed ampliare la casistica per meglio approfondire l'eventuale impatto di tali tossicità

L'aderenza alla terapia è stata generalmente buona e si sono registrate sospensioni temporanee di dose nel 55% dei casi, in linea con il dato di 56,9% del MonarchE.

Il tasso di riduzioni di dosi del nostro studio (58%) risulta più alto rispetto a quello del MonarchE, (41,2%) a dimostrazione di un approccio generalmente più prudentiale.

D'altra parte il tasso di interruzione definitiva del trattamento risulta più basso che nei trial clinici (9,5% VS 16,6%), seppur rimanga nel nostro caso al momento un dato parziale.

Per quanto riguarda il profilo di tossicità l'incidenza degli eventi avversi non è risultata correlata con l'età dei pazienti.

L'unico risultato statisticamente rilevante emerso è stata la correlazione tra neutropenia e diarrea con $p = 0,18$ e indice di correlazione $p + 0,429$.

La correlazione, tuttavia, appare debole e con un p value poco significativo e questo rende difficile ipotizzare una correlazione rilevante dal punto di vista clinico.

Sulla base di un'osservazione emersa dal trial MonarchE che suggeriva una minore incidenza di effetti avversi correlati alla concomitante ET, abbiamo valutato la frequenza di artralgie e crisi vasomotorie nella nostra coorte, ma senza ottenere risultati significativi.

Il 47% delle pazienti ha lamentato artralgie, rispetto al 31,3% del braccio trattato con sola ET in MonarchE.

Analogamente le crisi vasomotorie hanno interessato il 22,5% delle pazienti nel nostro studio RW, contro il 21% del RCT.

Nel setting adiuvante, e in particolare per le terapie adiuvanti a lungo termine, l'aderenza alla terapia risulta di fondamentale importanza.

Per questo motivo la sicurezza, la tollerabilità e l'impatto sulla qualità di vita delle pazienti in trattamento sono aspetti cruciali.

A tal fine risultano particolarmente utili studi real world in grado di valutare l'impatto degli eventi avversi nella realtà quotidiana e in pazienti non selezionate e talvolta meno motivate rispetto a quelle partecipanti ai trial clinici.

Generalmente ci si aspetta dagli studi real world tassi di incidenza maggiori di eventi avversi, a causa delle caratteristiche delle popolazioni non selezionate e delle comorbidità delle pazienti.

D'altro canto, la disponibilità di molti dati riguardanti i possibili eventi avversi che potrebbero sopravvenire, ci fornisce un importante strumento di prevenzione.

Nell'ambito della pratica clinica quotidiana si sta sempre di più acquisendo esperienza nella gestione di questo farmaco e questo permette di porre le pazienti in una situazione di maggiore consapevolezza e poter così attuare strategie proattive di management e/o prevenzione degli effetti avversi.

Risulta dunque verosimile che, nonostante la coorte non sia selezionata, i dati sugli eventi avversi risultino sovrapponibili o addirittura in alcuni casi più favorevoli rispetto ai RCT.

I limiti principali di questo studio sono la limitata numerosità campionaria, la natura retrospettiva e il follow up breve.

6. CONCLUSIONI

Abemaciclib è attualmente indicato per il carcinoma mammario HR+/HER2-early stage ad alto rischio di recidiva in terapia adiuvante per due anni, in associazione a terapia endocrina.

Questa indicazione è stata introdotta grazie ai risultati dello studio MonarchE, che ha evidenziato una riduzione del 28% del rischio di recidiva metastatica rispetto alla sola ET e un miglioramento del 3,5% nei tassi di IDFS a 2 anni.

Attualmente gli unici studi real world effettuati per abemaciclib riguardano il setting metastatico, mentre non sono disponibili su una popolazione non selezionata in setting adiuvante.

Sebbene il campione di studio risulti numericamente limitato e il periodo di osservazione non sia ancora completo, i dati sul profilo di tollerabilità di abemaciclib raccolti in questo studio sono sovrapponibili a quelli ottenuti dal trial clinico randomizzato di fase III MonarchE e pertanto confermano la buona tollerabilità anche su coorti non selezionate.

La prospettiva futura prevede l'ampliamento di tale coorte e la prosecuzione del follow up delle pazienti in trattamento con abemaciclib al fine di consolidare ed arricchire i risultati ottenuti nell'ambito di questa prima analisi

7. BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660
2. Breast cancer risk in American women [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cancer.gov/types/breast/risk-fact-sheet>
3. I numeri del cancro in Italia 2022. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM
4. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(6):524–41. doi:10.3322/caac.21754
5. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. *Cancers*. 2021;13(17):4287. doi:10.3390/cancers13174287
6. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(17):1784–92. doi:10.1056/nejmoa050518
7. Munoz D, Near AM, van Ravesteyn NT, Lee SJ, Schechter CB, Alagoz O, et al. Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(11). doi:10.1093/jnci/dju289
8. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2023;73(1):17–48. doi:10.3322/caac.21763
9. Breast cancer facts & figures [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
10. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: An analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017;165(1):193–200. doi:10.1007/s10549-017-4325-2
11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral

- breast cancer for brca1 and brca2 mutation carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402. doi:10.1001/jama.2017.7112
12. Dall GV, Britt KL. Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. *Frontiers in Oncology*. 2017;7. doi:10.3389/fonc.2017.00110
 13. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer*. 2018;25(3):259–67. doi:10.1007/s12282-018-0857-5
 14. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet*. 1997;350(9084):1047–59. doi:10.1016/s0140-6736(97)08233-0
 15. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: In a pooled analysis of 20 studies. *International Journal of Epidemiology*. 2015;45(3):916–28. doi:10.1093/ije/dyv156
 16. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;154(2):213–24. doi:10.1007/s10549-015-3628-4
 17. van den Brandt PA. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology*. 2000;152(6):514–27. doi:10.1093/aje/152.6.514
 18. Bernstein L. Exercise and breast cancer prevention. *Current Oncology Reports*. 2009;11(6):490–6. doi:10.1007/s11912-009-0066-7
 19. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2017;24(4):549–53. doi:10.26444/aaem/75943
 20. Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: From traditional, old-fashioned way to a new age, and a new way. *Journal of Breast Health*. 2015;11(2):59–66. doi:10.5152/tjbh.2015.1669
 21. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 2015;24. doi:10.1016/j.breast.2015.07.008

22. Yersal O. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology*. 2014;5(3):412. doi:10.5306/wjco.v5.i3.412
23. Amin B, Edge SB, Greene F, editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). *Cancer Staging manual*. Eighth edition. New York, Springer 2017
24. Kim EJ, Park HS, Kim JY, Kim SI, Cho Y-U, Park B-W. Assessment of the prognostic staging system of american joint committee on cancer 8th edition for breast cancer: Comparisons with the conventional anatomic staging system. *Journal of Breast Cancer*. 2020;23(1):59. doi:10.4048/jbc.2020.23.e9
25. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). *Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA-Edizione 2021*. Aggiornato a 11/11/2021. Available at <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-della-mammella/>
26. Veronesi, U.; Cascinelli, N.; Mariani, L.; Greco, M.; Saccozzi, R.; Luini, A.; Aguilar, M.; Marubini, E. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002, 347 (16), 1227–1232.
27. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1233–41. doi:10.1056/nejmoa022152
28. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in Operable breast cancer: The almanac trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(9):599–609. doi:10.1093/jnci/djj158
29. Clarke M, Collins R, Darby S Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-2106.
30. Hassan. *Chemotherapy for Breast Cancer (review)*. *Oncology Reports*. 2010;24(5). doi:10.3892/or_00000963
31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among

- 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. 2012;379(9814):432–44. doi:10.1016/s0140-6736(11)61625-5
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet Oncol* 2018; 19(1):27-39
33. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9793):771–84. doi:10.1016/s0140-6736(11)60993-8
34. Francis PA, Fleming GF, Láng I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, et al. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer: 12-year results from SOFT. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(7):1370–5. doi:10.1200/jco.22.01065
35. Triptorelin with either exemestane or tamoxifen in treating premenopausal women with hormone-responsive breast cancer [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00066703>
36. Pagni O, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: Long-term follow-up of the combined text and soft trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(7):1376–82. doi:10.1200/jco.22.01064
37. Aiello Bowles EJ, Boudreau DM, Chubak J, Yu O, Fujii M, Chestnut J, et al. Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer. *Journal of Oncology Practice*. 2012;8(6). doi:10.1200/jop.2012.000543
38. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*. 2015;386(10001):1341–52. doi:10.1016/s0140-6736(15)61074-1
39. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): A randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(4):474–85. doi:10.1016/s1470-2045(18)30116-5
40. Gray R and Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond

five years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. Available from:
https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/4_Supplement/GS3-03

41. Goss PE. Letrozole in the extended adjuvant setting: Ma.17. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;105(S1):45–53.
doi:10.1007/s10549-007-9698-1
42. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1502–11.
43. AlFakeeh A, Brezden-Masley C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer. *Curr Oncol*. 2018;25(Suppl 1):S18–S27.
44. Hart, CD et al. Challenges in the management of advanced, ER-positive, HER2negative breast cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 12, 541–552 (2015).
45. Beaver JA, Park BH. The bolero-2 trial: The addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Future Oncology*. 2012;8(6):651–7. doi:10.2217/fon.12.49
46. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. alpelisib plus fulvestrant for pik3ca-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2–negative advanced breast cancer: Final overall survival results from solar-1. *Annals of Oncology*. 2021;32(2):208–17.
doi:10.1016/j.annonc.2020.11.011
47. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncology* 2015; 16(1): 25–35.
48. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2016;375(20):1925–36.
49. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth

- factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):719-729.
50. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4): 425-39.
51. Cristofanilli M, Rugo HS, Im S-A, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in women with HR+/HER2- ABC: Updated exploratory analyses of paloma-3, a double-blind, phase III randomized study. *Clinical Cancer Research.* 2022;28(16):3433–42. doi:10.1158/1078-0432.ccr-22-0305
52. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (pallas): Interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2021;22(2):212–22. doi:10.1016/s1470-2045(20)30642-2
53. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: The pallas trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(3):282–93. doi:10.1200/jco.21.02554
54. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim S-B, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer—the penelope-B trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(14):1518–30. doi:10.1200/jco.20.03639
55. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(18):1738–48. doi:10.1056/nejmoa1609709
56. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Hart L, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in Advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2022;386(10):942–50. doi:10.1056/nejmoa2114663
57. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(6):514–24. doi:10.1056/nejmoa1911149

58. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, Advanced Breast Cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(7):904–15. doi:10.1016/s1470-2045(18)30292-4
59. Lu Y-S, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in MONALEESA-7: A phase III randomized clinical trial. *Clinical Cancer Research*. 2021;28(5):851–9. doi:10.1158/1078-0432.ccr-21-3032
60. Slamon DJ, Fasching PA et al. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology (TAM)*. 2023 May 29; doi:10.1177/17588359231178125
61. Slamon DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang C-S, Fasching PA, Crown J, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the Phase III Natalee trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(17_suppl). doi:10.1200/jco.2023.41.17_suppl.lba500
62. Torres-Guzmán R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(41):69493–507. doi:10.18632/oncotarget.17778
63. Hino H, Iriyama N, Kokuba H, Kazama H, Moriya S, Takano N, et al. abemaciclib induces atypical cell death in cancer cells characterized by formation of cytoplasmic vacuoles derived from lysosomes. *Cancer Science*. 2020;111(6):2132–45. doi:10.1111/cas.14419
64. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. Monarch 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(17):5218–24. doi:10.1158/1078-0432.ccr-17-0754
65. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. Monarch 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(25):2875–84. doi:10.1200/jco.2017.73.7585

66. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor–positive, erbb2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy—monarch 2. *JAMA Oncology*. 2020;6(1):116. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782
67. Neven P, Rugo HS, Tolaney SM, Iwata H, Toi M, Goetz MP, et al. abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in Premenopausal women: Subgroup analysis from the monarch 2 trial. *Breast Cancer Research*. 2021;23(1). doi:10.1186/s13058-021-01463-2
68. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. Monarch 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(32):3638–46. doi:10.1200/jco.2017.75.6155
69. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. Monarch 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2019;5(1). doi:10.1038/s41523-018-0097-z
70. Johnston S, O’Shaughnessy J, Martin M, Huober J, Toi M, Sohn J, et al. abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: Monarch 3 updated results in prognostic subgroups. *npj Breast Cancer*. 2021;7(1). doi:10.1038/s41523-021-00289-7
71. Goetz. Monarch 3: Trend for improved overall survival with abemaciclib plus aromatase inhibitor in advanced breast cancer [Internet]. 2022 Available from: <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2022/news/monarch-3-trend-for-improved-overall-survival-with-abemaciclib-plus-aromatase-inhibitor-in-advanced-breast-cancer>
72. Johnston SR, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2–, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarche). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(34):3987–98. doi:10.1200/jco.20.02514
73. Johnston SR, Toi M, O’Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarche): Results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(1):77–90. doi:10.1016/s1470-2045(22)00694-5

74. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: Updated efficacy and Ki-67 analysis from the MONARCHE study. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1571–81. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.015
75. Company EL and. Lilly highlights Verzenio® (abemaciclib) and JAYPIRCATM (pirtobrutinib) data at 2023 ASCO® Annual meeting [Internet]. 2023. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/lilly-highlights-verzenio-abemaciclib-and-jaypirca-pirtobrutinib-data-at-2023-asco-annual-meeting-301840771.html>
76. Hamilton EP, Kim JH, Eigeliene N, Mavroudis D, Median DM, Marconato H, et al. Efficacy and safety results by age in monarche: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):501–501. doi:10.1200/jco.2023.41.16_suppl.501
77. DRUGS@FDA: FDA-approved drugs [Internet]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=208716>
78. Ema. Verzenios [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>
79. Center for Drug Evaluation and Research. FDA D.I.S.C.O. burst: Verzenio [Internet]. FDA; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-verzenio-abemaciclib-endocrine-therapy-patients-hr-positive> Ema. Verzenios [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>
80. Linee Guida Neoplasie della Mammella-Addendum Linee guida CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE [Internet]. Marzo 2023 Available from: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-della-mammella/>
81. CTCAE v5.0. Protocol Development | CTEP. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). 2023. Available at https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60
82. Rugo HS, Huober J, García-Sáenz JA, Masuda N, Sohn JH, Andre VAM, et al. Management of abemaciclib-associated adverse events in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Safety Analysis

- of Monarch 2 and Monarch 3. *The Oncologist*. 2020;26(1).
doi:10.1002/onco.13531
83. Gebbia V, Valerio MR, Firenze A, Vigneri P. abemaciclib: Safety and effectiveness of a unique cyclin-dependent kinase inhibitor. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020;19(8):945–54.
doi:10.1080/14740338.2020.1781814
84. Jacobs F, Agostinetti E, Solferino A, Torrisi R, Masci G, Santoro A, et al. Sticking to the rules: Outcome and success rate of guideline-based diarrhea management in metastatic breast cancer patients treated with Abemaciclib. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(5):1775. doi:10.3390/jcm12051775
85. Chen Y, Noma S, Taguchi Y, Takahashi M, Tsurutani J, Mori S, et al. Characteristics of interstitial lung disease in patients from post-marketing data on metastatic breast cancer patients who received abemaciclib in Japan. *Breast Cancer*. 2021;28(3):710–9.
doi:10.1007/s12282-020-01207-8
86. Takatsuka D, Sawaki M, Hattori M, Yoshimura A, Kotani H, Kataoka A, et al. Arthralgia induced by endocrine therapy with or without cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2022; doi:10.1111/ajco.13840
87. Andrikopoulou A, Fiste O, Apostolidou K, Skafida E, Markellos C, Lontos M, et al. CDK4/6 inhibitors and arthralgia: A single institution experience. *Medical Sciences*. 2021;9(2):42.
doi:10.3390/medsci9020042
88. Sekine C, Sugihara T, Miyake S, Hirai H, Yoshida M, Miyasaka N, et al. Successful treatment of animal models of rheumatoid arthritis with small-molecule cyclin-dependent kinase inhibitors. *The Journal of Immunology*. 2008;180(3):1954–61.
doi:10.4049/jimmunol.180.3.1954
89. Dang A. Real-world evidence: A Primer. *Pharmaceutical Medicine*. 2023;37(1):25–36. doi:10.1007/s40290-022-00456-6
90. Cuyun Carter G, Sheffield KM, Gossai A, Huang Y-J, Zhu YE, Bowman L, et al. Real-world treatment patterns and outcomes of abemaciclib for the treatment of HR+, HER2– metastatic breast cancer. *Current Medical Research and Opinion*. 2021;37(7):1179–87. doi:10.1080/03007995.2021.1923468
91. Müller C, Kiver V, Solomayer E-F, Wagenpfeil G, Neeb C, Blohmer J-U, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced HR+/HER2 – breast

- cancer: A multicenter real-world data analysis. *Breast Care*. 2022;18(1):31–41. doi:10.1159/000527917
92. Smyth EN, Beyrer J, Saverno KR, Hadden E, Abedtash H, DeLuca A, et al. Real-world patient characteristics, utilization patterns, and outcomes of US patients with HR+, HER2– metastatic breast cancer treated with abemaciclib. *Drugs - Real World Outcomes*. 2022;9(4):681–93. doi:10.1007/s40801-022-00327-1
93. Price GL, Sudharshan L, Ryan P, Rajkumar J, Sheffield KM, Nash Smyth E, et al. Real world incidence and management of adverse events in patients with HR+, HER2– metastatic breast cancer receiving CDK4 and 6 inhibitors in a United States community setting. *Current Medical Research and Opinion*. 2022;38(8):1319–31. doi:10.1080/03007995.2022.2073122
94. Mamounas EP, Tang G, Paik S, et al: 21-Gene Recurrence Score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: Results from NSABP B-28/NRG Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 168:69-77, 2018
95. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 29:1634-1657, 2018
96. H; WNSJ-S. Venous and arterial thrombosis associated with abemaciclib therapy for metastatic breast cancer [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Jun 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35767226/>