

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE**  
**“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

**TESI DI LAUREA**

**ELACESTRANT: UNA NUOVA TERAPIA PER IL CARCINOMA  
MAMMARIO ER+/HER2- AVANZATO O METASTATICO**

**Relatore**

**Prof. Salvatore Terrazzino**

**Candidato**

**Ilario Melone**

**Anno Accademico 2022-23**

**Sessione straordinaria (aprile)**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE**  
**“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

**TESI DI LAUREA**

**ELACESTRANT: UNA NUOVA TERAPIA PER IL CARCINOMA  
MAMMARIO ER+/HER2- AVANZATO O METASTATICO**

**Relatore**

**Prof. Salvatore Terrazzino**

**Candidato**

**Ilario Melone**

**Anno accademico 2022-23**

**Sessione straordinaria (aprile)**



# INDICE

<b>ABBREVIAZIONI.....</b>	<b>III</b>
<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
<b>IL TUMORE.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1    DEFINIZIONE E PROGRESSIONE DELLA PATOLOGIA .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2    IL CARCINOMA ALLA MAMMELLA .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3    FATTORI DI RISCHIO .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4    PREVENZIONE .....</b>	<b>11</b>
<b>1.5    SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI.....</b>	<b>14</b>
<b>1.6    CLASSIFICAZIONE CARCINOMA MAMMARIO .....</b>	<b>17</b>
<b>LE TERAPIE ATTUALI PER IL TRATTAMENTO DEL CANCRO ALLA MAMMELLA ...</b>	<b>23</b>
<b>3.1    IL TRATTAMENTO CHIRURGICO CONSERVATIVO PER IL CARCINOMA MAMMARIO.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2    IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO INIZIALE.....</b>	<b>30</b>
<b>3.3    IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA LOCALMENTE AVANZATO E METASTATICO.....</b>	<b>35</b>
<b>ELACESTRANT: UN NUOVO MEDICINALE CONTRO IL CARCINOMA MAMMARIO..</b>	<b>41</b>
<b>2.1    LA TERAPIA ENDOCRINA NEI TUMORI ORMONO-DIPENDENTI .....</b>	<b>41</b>
<b>2.2    ELACESTRANT: MECCANISMO D’AZIONE E STRUTTURA CHIMICA .....</b>	<b>45</b>
<b>2.3    ELACESTRANT: STUDI PRE-CLINICI.....</b>	<b>48</b>
<b>2.4    ELACESTRANT: STUDI CLINICI DI FASE I.....</b>	<b>51</b>
<b>2.5    ELACESTRANT: STUDI CLINICI DI FASE II .....</b>	<b>56</b>
<b>2.5.1    Studio Elcin .....</b>	<b>56</b>
<b>2.5.2    Studio Elevate.....</b>	<b>57</b>
<b>2.5.3    Studio Electra.....</b>	<b>58</b>
<b>2.5.4    Studio per valutare la sicurezza e l’efficacia di elacestrant in donne in                   postmenopausa con sintomi vasomotori da moderati a gravi.....</b>	<b>59</b>
<b>2.6    EMERALD TRIAL (FASE III) .....</b>	<b>60</b>
<b>2.7    FARMACOCINETICA, SICUREZZA ED APPROVAZIONE DI ELACESTRANT .....</b>	<b>64</b>
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>71</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>77</b>
<b>RINGRAZIAMENTI .....</b>	<b>91</b>



## ABBREVIAZIONI

ADR	Adverse Drug Reaction
AF	Activation function
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIOM	Associazione Italiana Oncologia Medica
AIRC	Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro
ALT	Alanina aminotransferasi
CA15-3	Antigene carboidratico
CBR	Tasso di beneficio clinico
CDK	Chinasi ciclina-dipendente
CEA	Antigene carcino embrionale
CHEK2	Checkpoint kinase 2
ctDNA	Test del DNA circolante
CYP	Citocromo
DCIS	Carcinoma duttale in situ
DES	Dietilstilbestrolo
DNA	Acido desossiribonucleico
EGF	Fattore di crescita epiteliale
EMA	Agenzia europea per i medicinali
ER	Recettore per l'estrogeno
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Ibridazione per immunofluorescenza in situ
FSH	Ormone follicolo stimolante
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GnRH	Fattore di rilascio delle gonadotropine
HDL	High density lipoproteins

HER2	Fattore di crescita epidermico umano
HSP	Heat shock protein
IARC	International Agency for Research
ICER	Rapporto incrementale costo-efficacia
ICS	Inflammatory cancer in situ
IDFS	Sopravvivenza libera da malattia invasiva
IHC	Immunoistochimica
IORT	Radioterapia intraoperatoria
IUD	Dispositivo intra-uterino
LCIS	Carcinoma lobulare in situ
LDL	Low density lipoproteins
LH	Ormone luteinizzante
MCF	Michigan Cancer Foundation
MDM2	Mouse double minute 2
MTD	Massima dose tollerata
mTOR	Mammalian target of Rapamycin
mTORc	Mammalian target of Rapamycin complex
NGS	Saggio di sequenziamento mirato
ORR	Tasso di risposta oggettiva
PARP	Poli-ADP ribosio polimerasi
PD	Programmed cell death
PET	Tomografia ad emissione di positroni
PFS	Sopravvivenza libera da progressione
PI3K-AKT	Phosphatidylinositol 3 Kinase-AKT
PR	Recettore per il progesterone
PTEN	Phosphatase and tensin homolog

QALY	Qualità di vita guadagnata
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa$ B
RP2D	Recommended Phase II Dose
SERD	Degradatore selettivo per il recettore degli estrogeni
SERM	Modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni
SLNB	Biopsia del linfonodo sentinella
SNC	Sistema nervoso centrale
SOC	Terapia endocrina standard
SPECT	Tomografia ad emissione di un singolo positrone
TDM	Trastuzumab emtansine
TNM	Tumor Nodes Metastasis
VEGF	Fattore di crescita endoteliale
WTP	Disponibilità a pagare
ZNF423	Zinc finger protein 423





## INTRODUZIONE

Il cancro alla mammella è una delle neoplasie maggiormente diagnosticate al Mondo, ma anche una delle patologie per cui si sono fatti maggiori progressi in termini di ricerca e terapie.

In questa tesi vengono analizzati inizialmente gli aspetti generali del cancro alla mammella come l'epidemiologia, i fattori di rischio e le mutazioni alla base della patologia, la diagnosi e gli strumenti necessari ad attuarla, la prevenzione attraverso i programmi di screening e la loro importanza nella progressione della patologia; particolare attenzione poi, è riposta alla suddivisione nelle varie classi di carcinoma mammario; la neoplasia infatti, può essere suddivisa in vari stadi sulla base della sua aggressività e, in varie classi con prognosi e terapie differenti, a seconda delle basi molecolari e della presenza o meno di determinati recettori come quelli per l'estrogeno (ER), il progesterone (PR) e per il fattore di crescita epidermico umano (HER2).

Il fulcro della tesi verte su un nuovo farmaco appartenente alla categoria degli inibitori del recettore degli estrogeni (SERD): elacestrant (Orserdu®). Si tratta di un medicinale indicato nel carcinoma mammario positivo al recettore per gli estrogeni (ER+) ed HER2-.

Di questo farmaco viene analizzato il suo meccanismo d'azione e la sua biologia per poi, concentrarsi sugli studi pre-clinici e clinici (*Emerald trial*) che hanno portato alla sua approvazione.

In secondo luogo, dopo aver presentato e spiegato le terapie ad oggi presenti sul mercato per questa neoplasia, vengono confrontate e paragonate in termini di efficacia e sicurezza, con elacestrant.

L'obiettivo è quello di analizzare e offrire una conoscenza approfondita del nuovo farmaco, dimostrando che quest'ultimo può rappresentare una nuova opzione terapeutica per il cancro alla mammella e può contribuire ad aumentare la qualità di vita dei malati e il numero di pazienti che sconfiggono la malattia.



# IL TUMORE

## 1.1 Definizione e progressione della patologia

Il termine “tumore” (dal latino *tumor*, rigonfiamento) è volto a sottolineare l’aspetto macroscopico della neoformazione, che comunemente si manifesta con una massa in rilievo nel tessuto interessato.

Esso origina da una o più cellule che vanno incontro ad una proliferazione incontrollata; queste cellule, infatti, subiscono mutazioni nel loro programma vitale causando un’alterazione dell’omeostasi[1] ovvero, una modifica a quell’equilibrio interno al corpo umano che viene costantemente minacciato dagli stimoli del mondo esterno.

Una singola mutazione ad un’unica cellula non è però sufficiente per condurre al tumore; la carcinogenesi è quindi, costituita da più fasi: la prima è quella di “*Iniziazione*” rappresentata da uno stimolo induttivo, il quale provoca una mutazione irreversibile; questa mutazione è spesso dovuta a degli errori casuali che avvengono durante la replicazione del DNA oppure ad agenti chimici e fisici esterni.

Il processo prosegue con la fase di “*Promozione*”: nell’organismo si instaurano degli equilibri tra le cellule normali sane e le cellule mutate; il fattore promuovente, anche definito “*agente promotore*” è quell’evento che sposta questo equilibrio a favore della cellula neoplastica; questo fattore è efficace solo su quelle cellule che sono già andate incontro a processo di iniziazione. La situazione creatasi porterà ad un aumento nel numero di cellule mutate e, al termine di questa fase, si potrà parlare di “*massa tumorale*”.

L’ultima fase è la “*Progressione*”, fase in cui le cellule tumorali vanno incontro ad ulteriori mutazioni che fanno espandere la massa e rendono il tumore sempre più aggressivo, tanto da renderlo capace di replicarsi anche a distanza attraverso il sistema linfatico e il circolo sanguigno: questa capacità è definita “*metastasi*”.

Questo processo complicato e multifattoriale non evolve in breve tempo e, talvolta può richiedere anche anni.

Le cellule tumorali sono accomunate da alcune caratteristiche: le cellule sane vanno incontro a replicazione solo in seguito a stimoli proliferativi mentre, restano quiescenti in risposta a segnali inibitori; le cellule tumorali invece, perdono questo controllo, non diventano quiescenti e sono costantemente in fase proliferativa. Questo è causato da una

mancata risposta ai segnali di arresto e un'insensibilità ai meccanismi di morte programmata (*apoptosi*)<sup>1</sup>.

Inoltre, la cellula tumorale altera i segnali di adesione che normalmente si stabiliscono con la matrice extracellulare e le cellule vicine e questo le consente di viaggiare attraverso il torrente circolatorio; la motilità e la capacità di invasione è propria delle cellule neoplastiche ed è alla base dell'abilità di fare neoangiogenesi ovvero la creazione di nuovi vasi sanguigni; si tratta di un processo finemente regolato che, in situazioni normali, è disattivato nella vita adulta. I nuovi vasi che vengono generati sono differenti da quelli che vengono prodotti nella via embrionale, infatti, sono molto permeabili alle sostanze nutritive e questo è un enorme vantaggio per la cellula neoplastica. Attraverso questa nuova e ramificata rete vascolare ossigeno e sostanze nutritive giungono alle cellule tumorali e verranno espulse anidride carbonica e scorie metaboliche. Un'ulteriore ed essenziale caratteristica delle cellule tumorali è quella di aver stabilito una "nuova alleanza" con il sistema immunitario tanto da essere invisibili per quest'ultimo; si parla di "*immunomimetismo*".

Il tumore può colpire quasi tutti i tessuti e gli organi del corpo umano; esistono infatti, vari tipi di cancro ad oggi conosciuti. Una prima distinzione è quella tra tumore "*benigno*" e "*maligno*"; il primo è caratterizzato da una lenta progressione, una scarsa attività mitotica, da una immobilità e di conseguenza una scarsa possibilità di fare metastasi e di avere recidive<sup>2</sup> nel paziente; la seconda tipologia invece, la più grave, ha la capacità di progredire più rapidamente e di diffondere provocando metastasi nel corpo. Questo fa sì che, da una parte sia più complicata terapeuticamente da affrontare e, dall'altra aumenta la probabilità di recidive.

In Italia si stima che ci siano state nel 2023 ben 395.000 nuove diagnosi di tumore con una maggior incidenza negli uomini (208.000) rispetto alle donne (187.000)[2]; si tratta, di una tendenza in costante crescita negli ultimi anni ma che, deve anche tener conto dei ritardi nelle diagnosi e nei programmi di screening causati dalla pandemia di Covid-19.

---

<sup>1</sup> *Apoptosi*: è una morte fisiologica propria delle cellule sane; viene anche definita morte "programmata". In alcune circostanze però, avviene per cause accidentali, come per danni irreversibili al DNA. Alterazioni nel meccanismo di morte apoptotica sono alla base di tumori e malattie neurodegenerative.

<sup>2</sup> Il termine "*recidiva*" sta ad indicare la ricomparsa, a distanza di tempo (5 anni), nella stessa zona precedentemente coinvolta, di una massa tumorale.

## 1.2 Il carcinoma alla mammella

Il tumore alla mammella è la forma neoplastica più comunemente diagnosticata nelle donne, con una piccola incidenza anche nell'uomo. Si sviluppa nelle cellule di tessuto mammario che vanno incontro ad una proliferazione incontrollata e può avere o meno la capacità di invadere i tessuti circostanti o diffondersi in altri organi attraverso metastasi.

È una patologia presente in ogni parte del Mondo e che può colpire ogni donna, con un'incidenza maggiore nelle donne con un'età più avanzata. Secondo le stime di GLOBOCAN 2018 si tratta della seconda forma di neoplasia più frequentemente diagnosticata, dietro solo al tumore della pelle; rappresenta oltre l'11,6% dei tumori nelle donne[3] e, purtroppo, costituisce anche la principale forma di cancro che causa decessi nel sesso femminile.

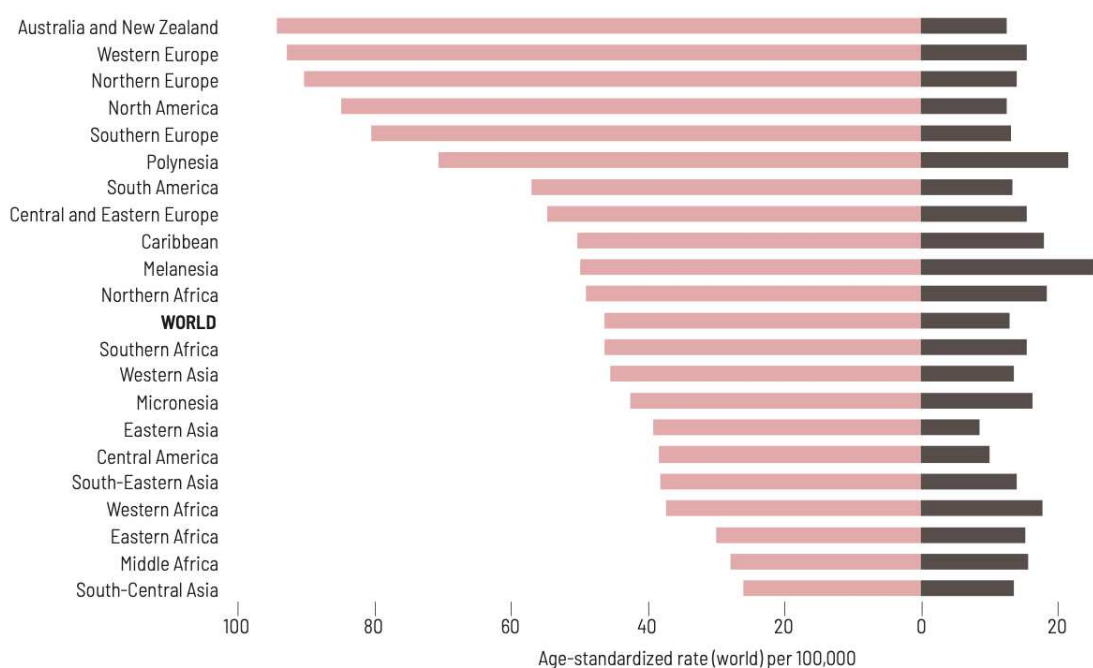


Figura 1. Incidenza e mortalità cancro alla mammella nel 2018



Osservando i dati di questo studio è possibile notare come l'incidenza sia più alta nei Paesi Occidentali con i numeri più elevati che vengono registrati in Australia, Nuova Zelanda e in America. Nei Paesi Occidentali maggiormente sviluppati ed economicamente avanzati, è possibile sottolineare che le nuove diagnosi di tumore alla

mammella riguardano donne con un'età sempre più bassa; è bene evidenziare però, che nella maggior parte dei Paesi analizzati, il tasso di mortalità tende a diminuire grazie a programmi di screening, diagnosi tempestive e cure sempre più all'avanguardia, con una sopravvivenza che, in alcune Nazioni, può anche raggiungere il 90%. A rimanere esclusi da questi successi terapeutici sono sicuramente i Paesi meno sviluppati dove infatti, i tassi di mortalità per cancro alla mammella sono più alti a discapito di un'incidenza più bassa. L'Organizzazione Mondiale della Sanità analizza questa disparità e reputa che questa sia dovuta a diagnosi tardive, servizi non adeguati, strutture terapeutiche non sufficienti e una bassa copertura[4].

In Italia, i dati dicono che nel 2023 sono stati diagnosticati 55.900 nuovi casi di tumore alla mammella e che, nel 2022, i decessi sono stati di 15.500[5].

MAMMELLA	
<b>Incidenza</b>	Nel 2023, sono state stimate circa 55.900 nuove diagnosi nelle donne
<b>Mortalità</b>	Nel 2022, sono stimati 15.500 decessi. Le stime per il 2023 non sono disponibili
<b>Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi</b>	88%
<b>Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi</b>	91%
<b>Prevalenza</b>	Sono 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella

Figura 2. Dati AIOM cancro alla mammella in Italia, 2023

Uno studio ha analizzato i dati del cancro alla mammella nelle varie regioni italiane; l'indagine si è servita dei dati raccolti dai Registri tumori di 8 Regioni coinvolgendo il Nord (con Bolzano, Parma e Reggio Emilia), il Centro (con la Toscana) e il Sud Italia (con Taranto, Siracusa, Ragusa e Caltanissetta). Lo studio ha analizzato i dati relativi a 5186 pazienti che sono stati suddivisi in tre fasce di età:

- Inferiore ai 50 anni
- Età compresa tra i 50 e i 69 anni
- Superiore ai 70 anni

I risultati hanno mostrato che ogni anno ci sono 3520 casi di tumore alla mammella metastatico con un'incidenza maggiore in Lombardia, seguita dalla Toscana e infine,

dalla Campania. Per quanto riguarda l'età invece, il rischio risulta maggiore nelle donne di età superiore ai 70 anni[6].

Questi dati mettono in luce l'importanza dei fattori di rischio e di quanto questi differiscano nei vari luoghi d'Italia.

### 1.3 Fattori di rischio

Il cancro alla mammella è una patologia ad eziologia multifattoriale e la maggior parte dei casi diagnosticati sono causati da una compartecipazione di fattori genetici e ambientali. Alla base di ciò possiamo distinguere tre tipi di cancro alla mammella:

- *Sporadico*, causato da vari fattori, in donne che non dispongono di una storia familiare di patologia.
- *Familiare*, con almeno un componente della famiglia colpito da cancro alla mammella.
- *Ereditario*, con una predisposizione genetica ereditata da un componente del nucleo familiare[7].

Secondo i dati raccolti dalla Regione Emilia-Romagna, la maggior parte dei casi sono attribuibili a tumori sporadici, un 20% sono familiari e solo un 5-10% è da attribuire a predisposizioni genetiche ereditate[8].

Nei casi di tumore sporadico, le cause sono certamente da ricercare in fattori di rischio che possono essere modificabili o meno; tra questi abbiamo:

- *Età*: l'incidenza della patologia tende ad aumentare in donne di età avanzata. Negli ultimi studi però, sembra che la malattia venga sempre più spesso diagnosticata anche in donne di età inferiore; secondo l'AIRC, infatti, l'incidenza in Italia nelle donne di età compresa tra i 25 e i 44 anni, sarebbe cresciuta del 29%[9].
- *Sesso femminile*: la neoplasia mammaria colpisce maggiormente le donne.
- *Etnia*: l'incidenza è maggiore in soggetti bianchi non ispanici (128,1 casi su 100.000 persone) e più bassa in Asiatici americani (88,3 casi su 100.000 persone)[10].
- *Alcool*: l'assunzione costante e prolungata nel tempo di modeste o elevate quantità di alcool può far aumentare il rischio di contrarre vari tipi di cancro, tra cui quello



alla mammella; secondo alcuni studi, nelle donne Americane il rischio in donne bevitrice può aumentare di 1,6 volte[11].

- *Tabacco*: le donne che inalano fumo attivo e passivo hanno un rischio tra il 10 e il 40% superiore di ottenere diagnosi di tumore alla mammella[12]. L'utilizzo di tabacco non è sicuro in nessuna modalità e quantità; smettere di fumare precocemente comporta, nel tempo, ad avere un rischio di tumore paragonabile a quello di donne che non hanno mai fumato.
- *Obesità e alimentazione*: una dieta poco equilibrata con elevati livelli di grassi saturi, povera di iodio e che porta ad un'ipercolesterolemia, può aumentare il rischio di tumore alla mammella; il problema tende ad essere ancora più importante nelle donne in età post-menopausale; a ridurre questo rischio è invece, una dieta di tipo mediterraneo, che mette al primo posto frutta, verdura e fibre alimentari; questi alimenti infatti, sono ricchi di antiossidanti, minerali e vitamine che riducono l'insorgenza dei danni causati da agenti ossidanti e dai radicali liberi. Anche il sovrappeso comporta un maggior rischio di contrarre la patologia; l'obesità, inoltre, può ridurre l'efficacia di alcuni farmaci chemioterapici e affaticare ulteriormente il cuore durante le cure.
- *Ormoni e contraccezione orale*: l'uso di pillola anticoncezionale può aumentare il rischio di cancro alla mammella; a prova di ciò, vi è una controindicazione assoluta all'utilizzo di contraccettivi orali in caso di neoplasie mammarie e una controindicazione relativa se vi è un'anamnesi familiare di questa patologia. È bene sottolineare che il rischio scompare gradualmente nel corso dei dieci anni successivi all'interruzione del trattamento con contraccettivi orali.  
Negli Stati Uniti l'utilizzo dall'anno 1940 al 1971 di un estrogeno sintetico, il dietilstilbestrolo (DES), per prevenire il rischio di aborti spontanei e travagli prematuri, ha aumentato l'incidenza di cancro alla mammella nelle nascite e di altre neoformazioni; per questo motivo, a partire dagli anni '70, l'agenzia regolatoria americana (FDA) ha stabilito che tale farmaco non fosse prescritto alle donne in gravidanza[13].
- *Gravidanza in età avanzata*: donne di età superiore ai 35 che hanno una prima gravidanza oppure che non hanno mai avuto una gravidanza, possono più facilmente sviluppare una neoplasia alla mammella.
- *Radiazioni ionizzanti*.

Le cause che sono alla base delle isoforme familiari ed ereditarie di cancro alla mammella ci sono familiarità e mutazioni ereditarie che possono anche far raddoppiare il rischio di neoplasia mammaria.

Al termine del XX secolo sono state scoperte delle mutazioni ai geni *BRCA1* (situato sul cromosoma 17) e *BRCA2* (situato sul cromosoma 13), geni oncosoppressori deputati alla riparazione del DNA, alla risposta al danno cellulare, alla stabilità genomica e alla regolazione trascrizionale. Queste variazioni genetiche vengono trasmesse alle generazioni successive con carattere autosomico dominante<sup>3</sup>. La possibilità di avere queste mutazioni è bassa nella popolazione generale (circa 1 individuo su 400) e ha un'incidenza maggiore in donne di origine ebraica ashkenazita[14]. Cellule che presentano mutazioni in questi due geni hanno un alterato controllo del ciclo cellulare e vanno incontro ad una proliferazione incontrollata; questo porta ad una instabilità accentuata del DNA e ad una maggior rischio di esposizione alle neoplasie mammarie ed ovariche e alle loro recidive; si stima che tra i tumori “ereditari”, l'80-90% abbia come causa proprio delle mutazioni a questi geni con un aumentato rischio di sviluppare la patologia di 10-20 volte[15].

Altre mutazioni genetiche importanti nello sviluppo della neoplasia alla mammella sono quelle della proteina *p53*, definita “*guardiano del genoma*”; questa proteina infatti, si attiva quando c'è un danno al DNA impedendo che quest'ultimo possa andare incontro ad alterazioni; in condizioni normali, esiste un circuito che, tramite fosforilazione attiva e stabilizza la proteina *p53* quando serve e poi, la mantiene inattiva in altri contesti. Quando viene attivata, la proteina *p53* lega geni *p53*-dipendenti e ne promuove la loro sintesi; tra questi abbiamo fattori coinvolti nella riparazione cellulare, *MDM2* che stimola l'ubiquitinazione e la degradazione, proteine coinvolte nell'apoptosi e altre che invece, si occupano della modulazione del ciclo cellulare. Una scarsa attività di *p53* può portare o a riparazioni patologiche, come l'introduzione di aberrazioni oppure, ad un danno che diventa “stabile” e viene trasmesso alle progenie. Una mutazione di *p53* compromette il suo lavoro di controllo sulla proliferazione cellulare, facendo sì che le cellule possano crescere in maniera incontrollata. A tal proposito esiste una patologia, la *Sindrome di Li-*

---

<sup>3</sup>*Autosomico dominante*: è sufficiente che la mutazione sia presente su uno dei due alleli materni o paterni per poter sviluppare la patologia.

*Fraumeni*, caratterizzata da un allele mutato del gene che codifica per la proteina p53[16]; questa condizione aumenta il rischio di numerosi tumori, tra cui quello alla mammella.

È stato scoperto inoltre, che in soggetti con una mutazione di p53, vi è spesso una ridotta espressione di miRNA30a che si occupa di regolare l'espressione di molti geni, tra cui ZEB-2, molecola pro-oncogenica che promuove la resistenza al danno del DNA e interferisce con il processo di apoptosi. Livelli più alti di ZEB-2 sono stati evidenziati in numerosi casi di cancro alla mammella e, sembrano promuovere la mobilità cellulare, aumentando il rischio di metastasi[17].

Anche una mutazione del gene che codifica per PTEN, presente sul cromosoma 10, può aumentare il rischio di cancro mammario; si tratta di un gene oncosoppressore che ha il compito di inibire la proliferazione cellulare, regolare meticolosamente il ciclo cellulare e impedire che le cellule proliferino in maniera incontrollata.

Mutazioni a questo livello sono alla base della *Sindrome di Cowden*, una patologia rara[15] a carattere autosomico dominante, con manifestazioni cliniche a vari livelli e un aumentato rischio di diagnosi di cancro alla mammella, oltre che di quello all'endometrio e alla tiroide.

Tra le altre mutazioni abbiamo quella del gene STK11, responsabile della *Sindrome di Peutz-Jeghers*, malattia ereditaria con carattere autosomico dominante.

STK11 è un gene che codifica per un oncosoppressore, una proteina serina-treonina chinasi. Le donne con questa patologia hanno un rischio maggiore di neoplasia mammaria e questo può verificarsi anche nelle donne in giovane età.

Anche mutazioni di CHEK2 possono aumentare il rischio di tumore; si tratta di una chinasi attivata dal gene ATM che funge da checkpoint del ciclo cellulare. Una sua alterata funzionalità conduce le cellule a una proliferazione anormale; è stato inoltre scoperto che questa chinasi fosforilerebbe BRCA1, condizionando la sua attività di riparazione del DNA. È stato dimostrato che mutazioni di CHEK2 possono aumentare di due o tre volte il rischio di cancro alla mammella[15].

Negli ultimi anni l'attenzione si è spostata sul gene PALB2; questo gene collabora con BRCA1 e BRCA2 nel processo di riparazione cellulare. Mutazioni genetiche su questo gene sono rare nella popolazione mondiale (da 0,1% a 1,5%), ma sembra che esse possano aumentare significativamente il rischio di tumore mammario[18].

## 1.4 Prevenzione

La prevenzione “*primaria*” pone la sua attenzione sullo stile di vita ovvero, su quello che ogni soggetto quotidianamente mette in atto; per evitare l’insorgenza della patologia è bene evitare il consumo di alcolici e il fumo di sigaretta, seguire una dieta sana ed equilibrata che consenta un corretto apporto di nutrienti e permetta di mantenere un peso corporeo corretto.

La prevenzione “*secondaria*” ha come obiettivo la diagnosi del tumore nelle fasi iniziali, in modo tale da poterlo trattare con maggiore facilità ed efficacia con terapie meno aggressive.

Questo tipo di prevenzione parte dall’autopalpazione nelle donne a partire dai 20 anni, da effettuarsi una volta al mese al termine del ciclo mestruale, periodo in cui si ha la minore tensione mammaria; si tratta di un esame costituito dall’osservazione della forma e delle dimensioni delle mammelle al fine di scovare eventuali asimmetrie e, poi continua con la palpazione alla ricerca di piccoli noduli ed eventuale escrezione di liquido dal capezzolo[19]. Questo tipo di esame può essere molto utile, ma non è esaustivo; bisogna infatti, aggiungere anche un corretto programma di *screening* costituito da vari esami: il primo è l’esame clinico, effettuato da uno specialista che valuta eventuali asimmetrie nella dimensione e nella forma del seno ed effettua una palpazione delle ghiandole mammarie.

Maggiore sensibilità e specificità è data dalla mammografia, un esame in cui il seno è compresso tra due piastre e viene effettuata una radiografia della mammella in 2 o 3 proiezioni con l’obiettivo di scovare eventuali neoformazioni. È un test fondamentale per ridurre la mortalità nelle donne di età compresa tra i 50 e i 69 anni, ma in molte Regioni si assiste spesso a programmi di screening rivolti anche a donne di età inferiore[20].

Nelle donne più giovani, con un tessuto ghiandolare maggiormente denso, è consigliata l’ecografia mammaria ovvero, un esame non invasivo che con una sonda emette ultrasuoni e le onde, rimbalzando sui tessuti e sugli organi interni, producono un’immagine della mammella sullo schermo del computer[21].

La prevenzione “*terziaria*” è da effettuarsi dopo aver avuto una diagnosi di tumore e averlo sconfitto, per evitare recidive o eventuali metastasi. Si basa su un follow-up

regolare con test ed esami a scadenza precisa in modo tale da riconoscere tempestivamente eventuali neoformazioni; poi, a questo si aggiunge anche un supporto psicologico fornito da esperti per permettere alla donna di ritornare a vivere una vita “normale”, uno stile di vita sano ed equilibrato. La prevenzione terziaria comprende anche la terapia adiuvante fatta di chemioterapia, radioterapia e trattamenti ormonali con l’obiettivo di allungare gli intervalli di tempo senza malattia e aumentare la sopravvivenza nei malati.

Negli ultimi anni si è parlato anche di prevenzione farmacologica ovvero, basata sulla somministrazione di medicinali efficaci nel prevenire il rischio di cancro alla mammella; uno studio ha confrontato due gruppi di donne: da una parte c’erano 592 pazienti con cancro diagnosticato e dall’altra 1171 donne che non avevano sviluppato la patologia; è stato visto che le donne che presentavano mutazioni genetiche a livello del gene ZNF423 e CTSSO avevano una probabilità più alta di trarre beneficio dal trattamento preventivo con *tamoxifene* o *raloxifene*<sup>4</sup>.

È stato dimostrato che l’utilizzo di tamoxifene per 5 anni accompagnato con un’indagine mammaria annuale può ridurre il rischio di cancro alla mammella del 40% in donne predisposte a questo tipo di neoplasia [22]. L’efficacia dei due farmaci non è però sovrapponibile: infatti, se i risultati dei due medicinali a distanza di 6 anni non sono differenti, la situazione cambia considerando un periodo di tempo superiore, perché il raloxifene dimostra di essere associato ad un rischio più elevato di cancro alla mammella invasivo [23].

Per questo motivo, il tamoxifene ha ottenuto l’approvazione all’utilizzo per la prevenzione del cancro alla mammella nelle donne in pre-menopausa [24].

Mostrano ottimi risultati nella prevenzione della neoplasia anche alcuni inibitori dell’aromatasi come *anastrozolo* ed *exemestano* che però, sono ancora in fase di studio e approvazione per questo scopo.

---

<sup>4</sup> Tamoxifene e raloxifene fanno parte della classe farmacologica dei modulatori selettivi per il recettore degli estrogeni (SERM).

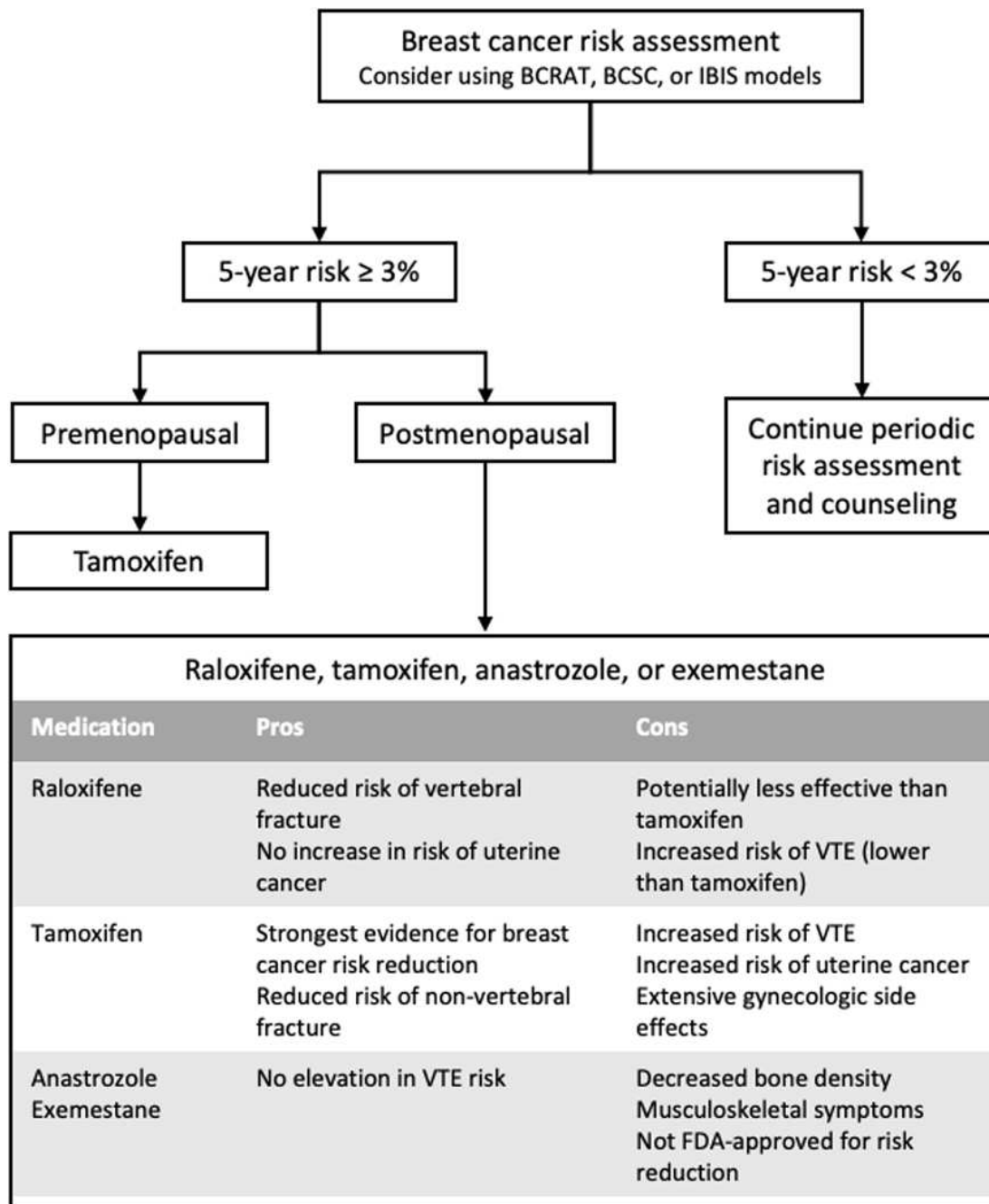


Figura 3 Schema dei farmaci per la chemio-prevenzione del cancro alla mammella. Il tamoxifene è l'unico approvato per questo scopo; può essere utilizzato nelle donne in pre-menopausa. Anastrozolo ed exemestano potrebbero essere utilizzati in post-menopausa [24].

Inoltre, negli ultimi anni sta tornando in auge l'idea di una sostanza che decenni fa sembrava poter avere un'attività preventiva sul cancro: la *fenretinide*, un retinoide analogo della vitamina A; nonostante la dimostrazione di una buona efficacia e una scarsa tossicità, la sostanza era stata scartata per una bassa biodisponibilità che quindi, non le consentiva di entrare in quantità sufficiente nel circolo sanguigno per svolgere il suo compito. Grazie ad un team di ricercatori italiani, la fenretinide potrebbe nuovamente

essere utilizzata perché, grazie ad un processo di nano-incapsulazione, è stata aumentata la sua biodisponibilità; la *nanofenretinide* infatti, agisce eliminando le cellule tumorali e cercando di rendere silenti quelle sopravvissute [25].

Le donne che presentano un reale rischio di carcinoma mammario dovrebbero iniziare il trattamento preventivo in giovane età, in modo tale da estendere la “protezione” data da questi farmaci.

La scelta del medicinale più opportuno per ogni paziente va fatta analizzando vari fattori: età della paziente, storia riproduttiva, storia familiare, risultati di mammografie e biopsie.

In alcuni specifici casi è possibile anche fare prevenzione attraverso un intervento chirurgico di *mastectomia preventiva* in cui, vengono rimosse entrambe le ghiandole mammarie. Candidate a questo tipo di trattamento sono donne sane che presentano però un elevato rischio di carcinoma mammario a causa di mutazioni ai geni BRCA1 e BRCA2; questo tipo di mutazioni è pericolosa anche per altre neoplasie. È bene sottolineare però che si tratta di una decisione estremamente personale che andrebbe affrontata insieme ad un'équipe di esperti [26].

## **1.5 Sintomatologia e diagnosi**

Ricercare e contrastare un tumore alla mammella nelle sue fasi primitive è spesso difficile perché possono non esservi sintomi evidenti.

I sintomi di esordio possono essere spesso poco distintivi ed essere comuni ad altre patologie benigne. Nella maggior parte dei casi, il tumore viene scoperto durante la mammografia, a causa della presenza di noduli mammari di forma irregolare e di consistenza dura; questi possono o meno provocare mastodinia, ma il dolore spesso non è indice di neoplasie bensì di patologie benigne oppure del normale ciclo mestruale.

A preoccupare possono essere anche gonfiore o modifiche nella dimensione e nella forma del seno e del capezzolo; quest'ultimo, infatti, può mutare la sua posizione, la sua morfologia oppure, ritrarsi o estroflettersi. Significative possono essere anche delle secrezioni sierose-emorragiche dal capezzolo.

Più difficili da captare sono sintomi come attacchi febbrili oppure calo ponderale.

Nelle fasi più avanzate, il cancro alla mammella può aumentare la sua aggressività, causare ingrossamenti dei linfonodi ascellari e metastatizzare<sup>5</sup> ad organi più o meno vicini; eventuali metastasi possono essere riconosciute in organi come pelle, polmoni, ossa, fegato e cervello[27].

Per contrastare il tumore nelle sue forme primitive è necessario sottoporsi a programmi di screening e a visite specialistiche; la maggior parte dei tumori mammari vengono infatti diagnosticati grazie a controlli e visite di routine. Alla base di questi controlli c'è l'esame fisico del medico specialista; questa inizia con delle domande poste alla paziente riguardanti l'età dell'eventuale prima gravidanza e quindi l'allattamento al seno, la possibile assunzione di contraccettivi orali o di terapia ormonale sostitutiva, l'anamnesi familiare di cancro ed eventuali anomalie e dolori registrati durante il ciclo mestruale. Dopodiché si procede al vero e proprio esame fisico in cui, il medico effettua una completa e attenta valutazione delle mammelle con l'obiettivo di scovare potenziali irregolarità come: cute arrossata, edemi a forma di buccia d'arancia, ghiandole mammarie indurite o deformate, escrezioni lattescenti o ematiche dal capezzolo, presenza di noduli tramite palpazione e, valutazione delle stazioni linfonodali peri-ascellari.

Fondamentale per la ricerca di carcinoma mammario è sicuramente la mammografia che, nonostante la sua elevata sensibilità e specificità, può condurre a falsi positivi ed emettendo delle radiazioni, può essere limitante; proprio per questo, l'evoluzione nella diagnosi di cancro alla mammella ha permesso di abbinare alla mammografia anche altre tecniche che consentono, ad oggi, un'elevata affidabilità di questi test. Complementare alla mammografia è l'ecografia mammaria e la radiografia, entrambe molto utili, soprattutto nelle donne più giovani.

Nel caso in cui questi esami non siano esaustivi, lo specialista può effettuare una biopsia, prelevando con un piccolo ago un campione del nodulo e ispezionandolo tramite un esame istologico per individuare la natura della lesione.

Altre tecniche di imaging sono la PET (*tomografia ad emissione di positroni*) e la SPECT (*tomografia ad emissione di fotone singolo*). Nel primo caso si tratta di una tecnica innovativa in grado di permettere ai medici di analizzare, in maniera più precisa, l'attività

---

<sup>5</sup> Le metastasi sono cellule maligne che si staccano dalla sede primaria di tumore per invadere nuovi organi e tessuti dove, poter generare nuove neoplasie.



metabolica delle cellule tumorali, consentendo di rivelare eventuali metastasi e permettere una terapia più mirata e personalizzata[28]. Nel secondo caso invece, i positroni vengono sostituiti dai raggi gamma.

Si tratta di tecniche affidabili che mostrano una maggiore efficacia nel rilevare le metastasi ossee e che, con un'emissione limitata di radiazioni, risultano essere sicure e ben tollerate.

Negli ultimi anni il campo diagnostico ha spostato la sua attenzione sui “*marcatori tumorali*”: si tratta di sostanze estremamente eterogenee che possono essere misurate nei tessuti e/o nei fluidi biologici e che possono essere messe in relazione con la presenza di un tumore.

I marcatori tumorali devono avere un'elevata specificità e sensibilità e, la loro concentrazione, deve essere correlata allo stadio della patologia; infatti, possono essere anche utilizzati per valutare l'efficacia e l'avanzamento della patologia dopo trattamento farmacologico; difficilmente però, possono essere utilizzati nei programmi di screening tra la popolazione. Si tratta di sostanze prodotte a seguito dell'interazione tra tumore e ospite (*tumor associated products*) oppure di sostanze sintetizzate prevalentemente dalle cellule tumorali.

Nel cancro alla mammella, un marcatore importante è l'isoforma HER2 del recettore per il fattore di crescita epiteliale (EGF); è una proteina coinvolta nella genesi del tumore, nella sopravvivenza cellulare. Sono dei recettori tirosin-chinasici con un sito extracellulare che lega EGF e uno intracellulare che ha attività chinasica. Degli studi hanno dimostrato che una sua sovraespressione o mutazione è presente nel 30% dei casi di carcinoma alla mammella.

Un'altra importante proteina coinvolta nel ciclo cellulare e che potrebbe essere utilizzata come biomarcatore nel cancro alla mammella è *Ki-67*[29]; questa proteina è indicativa nel processo di crescita della cellula neoplastica e dell'aggressività della patologia.

Indicativi possono risultare anche i livelli di CEA (*Antigene carcino-embrionale*) e CA15-3 (*Antigene carboidratico*).

L'antigene carcino-embrionale è un'immunoglobulina coinvolta nell'adesione cellulare, prodotta durante la vita embrionale, che nella vita adulta non dovrebbe essere presente

oppure esserlo in quantità limitate; nel caso di alcuni individui malati di cancro alla mammella, i livelli di CEA possono essere elevati.

L'antigene carboidratico è una glicoproteina presente nel tessuto mammario; i suoi valori vengono sfruttati per controllare l'avanzamento e l'aggressività del tumore, infatti, valori più elevati vengono riscontrati nelle forme più avanzate di carcinoma[30].

È bene sottolineare però che, valori elevati di questi marcatori tumorali non sono specifici solo per tumore alla mammella, ma possono indicare la presenza di tumori localizzati in altri organi oppure di patologie non neoplastiche.

Recenti studi mettono in risalto l'importanza di *microRNA* (miRNA) ovvero, piccoli RNA non codificanti che sono importanti in vari processi cellulari come quelli di crescita, sviluppo e differenziazione. Potrebbero essere significativi nel cancro alla mammella e, in particolar modo, nella valutazione dell'aggressività del cancro e della progressione della malattia. Diverse isoforme di questi miRNA potrebbero essere presenti nelle varie fasi della patologia; ad esempio, l'isoforma miRNA-200 sarebbe coinvolta in vari processi di iniziazione e progressione della malattia.

Potenziati biomarcatori tumorali per il rilevamento di cancro alla mammella sono gli esosomi, dei nano-veicoli biologici che trasferiscono una vasta gamma di segnali molecolari alle cellule. In particolare, nel plasma di pazienti con tumore alla mammella si riscontrano alti livelli di miRNA esosomiali, suggerendo un possibile loro ruolo patofisiologico nello sviluppo del tumore.

## **1.6 Classificazione carcinoma mammario**

La classificazione del tumore alla mammella è ampia e spesso difficile da individuare; una corretta suddivisione è fondamentale per una terapia personalizzata sul paziente.

Il Sistema TNM (*Tumor-Nodes-Metastasis*) permette di classificare i vari casi di cancro in base alla dimensione della massa tumorale, della sua diffusione alle stazioni linfonodali e alla presenza di eventuali metastasi. È un sistema di classificazione che nasce negli anni '40 grazie a Pierre Denoix con l'obiettivo di semplificare il lavoro dei medici nel prescrivere una terapia e per una maggior facilità nello scambiare le informazioni relative alla patologia tra personale sanitario e centri specialistici; questo sistema viene periodicamente aggiornato dagli enti preposti[31].

Distinguiamo cinque stadi principali cancro alla mammella:

- *Stadio 0*: forma pre-cancerosa non invasiva che solitamente regredisce spontaneamente per merito dell'azione difensiva del sistema immunitario; in particolari casi però, può progredire agli stadi successivi.
- *Stadio 1*: massa tumorale di dimensione inferiore ai 2 centimetri, localizzata e senza il coinvolgimento dei linfonodi ascellari.
- *Stadio 2*: massa tumorale di dimensione inferiore ai 2 centimetri ma che si è diffusa ai linfonodi ascellari.
- *Stadio 3*: dimensione superiore della massa tumorale che adesso, è maggiore di 2 centimetri, ha coinvolto i linfonodi ascellari oppure i tessuti circostanti.
- *Stadio 4*: è la fase più avanzata del cancro alla mammella, quella più aggressiva, che indica la presenza di metastasi ad altri organi e tessuti.

Più basso è lo stadio in cui il tumore viene diagnosticato e maggiore sarà la probabilità di sopravvivenza.

Le forme non invasive di carcinoma mammario vengono definite *in situ*<sup>6</sup> e possono essere di vari tipi: *lobulare* (LCIS), originato dalle cellule dei lobuli ghiandolari e che, solo raramente può diventare invasivo; la prognosi è solitamente molto buona. Il carcinoma *duttale* (DCIS) invece, origina dalle cellule presenti sulla parete dei dotti galattofori ed è una forma più eterogenea che, se non trattata tempestivamente può diventare micro-invasiva o invasiva; è la forma più frequente di cancro alla mammella.

A sua volta, il carcinoma duttale può essere classificato sulla base della sua crescita nei dotti in:

- *Comedonico*, con grandi cellule irregolari e una grande capacità proliferativa.
- *Non comedonica* (cribriforme), con cellule più piccole, di forma regolare e senza necrosi[32].

Meno frequenti sono forme di carcinoma non invasivo come:

- *Tubulare*, così chiamato perché costituito da cellule cilindriche simili a tubuli; ha una buona prognosi.

---

<sup>6</sup> In situ = locuzione. latina. (propr. «sul luogo»). – Sul posto, sul luogo stesso. Treccani.

- *Midollare*, con cellule neoplastiche simili a quelle che costituiscono la sostanza grigia del midollo; crescono lentamente e solo raramente possono essere invasive.
- *Mucinoso*, con cellule che si ritrovano in un liquido detto “mucina”. Solitamente ha una buona prognosi.
- *Micropapillare*, con una prognosi peggiore rispetto alle altre forme perché qui, le cellule neoplastiche crescono più velocemente.
- *Metaplastico*[33].

Una forma rara di carcinoma mammario è quello *infiammatorio* (ICS), così definito perché il seno appare gonfio e arrossato, con edema esteso e una pelle detta “a buccia d’arancia”; questo è dovuto all’accumulo di liquido nella pelle a causa dei vasi linfatici che vengono interrotti dalla neoplasia. Si tratta di una forma difficile da diagnosticare e che spesso viene confusa con altre patologie; inoltre, è un isotipo più aggressivo rispetto a quelli visti fino ad ora, perché progredisce più velocemente[34].

Di difficile diagnosi è anche l’isoforma di *Paget*, una forma rara che colpisce primariamente il capezzolo; questo, infatti, presenta eruzioni cutanee e secrezioni ematiche. La prognosi rimane buona se il tumore rimane localizzato al capezzolo. Nonostante la difficoltà nello scovarlo, è possibile distinguerlo da altre patologie (come la psoriasi) perché colpisce solitamente un solo seno[35].

Una diagnosi non tempestiva permette al tumore di progredire sino a diventare “*infiltrante*” e, attraverso il sistema linfatico, di diffondere inizialmente ai linfonodi ascellari; la presenza dello stadio linfonodale è da considerare anche per un eventuale rischio di recidive. Per valutare l’eventuale presenza di linfonodi infiltrati, si effettua una biopsia del linfonodo “*sentinella*” (SLNB) ovvero, viene analizzato il primo linfonodo a cui le cellule tumorali possono diffondersi a partire da un tumore localizzato.

Lo stadio successivo è rappresentato dal tumore che metastatizza ad altri organi ed apparati e, in questo caso, la prognosi sarà più negativa.

Il cancro alla mammella può inoltre, essere classificato sulla base della presenza o meno di recettori ovvero, delle proteine presenti sulla membrana delle cellule neoplastiche, importanti perché inviano segnali alle cellule di differenziamento e crescita.

I primi ad essere ricercati sono i recettori per gli ormoni (*Hormon receptor*) ovvero, i recettori per gli estrogeni (*ER*) e quelli per il progesterone (*PR*); si tratta di proteine che

svolgono un ruolo importante nello sviluppo della ghiandola mammaria e nella carcinogenesi. L'estrogeno si lega al suo recettore (ER $\alpha$  o ER $\beta$ ) e questo, attivato, cambia conformazione dimerizzando e, tramite un legame con gli *estrogen responsive elements*, modula la trascrizione di geni target.

Allo stesso modo, il recettore per il progesterone è molto importante sia per l'accrescimento della ghiandola mammaria che per la carcinogenesi. Anche in questo caso esistono due isoforme di recettore: PR $\alpha$  e PR $\beta$ . Il progesterone si lega al suo recettore che, una volta attivato cambia la sua struttura, attiva il RANKL e di conseguenza il suo recettore RANK; questo comporta un'induzione della proliferazione e differenziazione cellulare[36].

I valori di questi recettori vengono valutati attraverso tecniche di immunistochemica (IHC), una tecnica di laboratorio che permette di valutare la presenza di antigeni su un tessuto prelevato dalla massa tumorale, utilizzando anticorpi specifici; la procedura prevede che venga marcata direttamente la proteina e venga poi valutata visivamente. Questo test consente di definire una positività o negatività, espressa in percentuale, dei recettori per gli estrogeni e il progesterone; la positività si ha per valori compresi tra 1 e 100%.

Un nuovo strumento diagnostico è la PET con 16alfa-18F-fluoro-17beta-fluoro estradiolo (*18F-FES/PET*); si tratta di una tecnica innovativa, approvata solo dall'FDA negli Stati Uniti nel 2020[37].

La determinazione di questi valori può aiutare nella diagnosi e nella terapia successiva, affinché questa sia il più efficace e mirata possibile. La positività ai recettori ormonali determina solitamente una prognosi positiva.

In ambito diagnostico viene anche valutata la presenza o meno della proteina HER2 (anche detta ErbB2) ossia, il recettore per il fattore di crescita epidermico umano; questo recettore fa parte di una classe detta EGF Family a cui appartengono anche: EGFR, HER3 e HER4.

HER2 può subire delle mutazioni che lo portano ad essere sovraespresso in alcune forme di cancro alla mammella. La sua presenza può essere valutata sia attraverso la tecnica di immunistochemica (IHC) che, per mezzo dell'ibridazione per immunofluorescenza in situ (FISH) tecnica in cui, si utilizzano delle sonde a DNA marcate con fluorocromo che

vanno ad ibridare a livello del gene HER2; questa tecnica va a valutare direttamente la quantità di HER2 presente nelle cellule tumorali in una specifica area di ricerca. Nel test di immunistochemica la positività è data da un valore che sia pari o superiore a 3 mentre, valori inferiori a 2 sono da considerarsi negativi; un valore pari a 2 viene considerato come “dubbio” e necessita di ulteriori approfondimenti mediante il test FISH.

In condizioni normali la cellula possiede due copie del gene, ma neoplasie con duplicazione del gene HER2 presentano tre o più copie del gene. La presenza di almeno tre copie di HER2 permetta la valutazione positiva al test.

I tumori HER2 positivi sono di solito correlati ad una prognosi peggiore e, soprattutto in caso di tumore metastatizzato, ad un aumentato rischio di recidiva.

La presenza o assenza dei recettori ormonali e del recettore per il fattore di crescita permette di classificare il cancro in:

- *Luminale di tipo A*, caratterizzato da una positività del recettore ER e/o PR e una negatività di HER2. È una delle forme di tumore con un maggior tasso di sopravvivenza ed è caratterizzato da cellule neoplastiche con una velocità relativamente bassa di proliferazione; la prognosi favorevole potrebbe addirittura, in alcuni casi, permettere l'utilizzo della sola terapia ormonale senza chemioterapia[38].
- *Luminale di tipo B*, caratterizzato da una positività del recettore ER e/o PR e una positività o negatività di HER2. Si tratta di una forma di tumore con una maggiore velocità di replicazione cellulare e, di conseguenza, una maggiore aggressività; questo comporta di solito, una prognosi peggiore e un maggior rischio di recidive a 5 anni. È una tipologia di cancro che può essere responsiva alla terapia ormonale e che richiede la chemioterapia. Il sottotipo HER2 positivo è quello più aggressivo, ma è anche quello che permetterebbe l'utilizzo, oltre che delle terapie già citate, di farmaci anti-HER2.
- *HER2 positivo*, caratterizzato da una sovraespressione del recettore per il fattore di crescita e una negatività di ER e PR. La positività è data da un'amplificazione di HER2 all'esame di immunofluorescenza o un valore superiore a 3 all'esame di immunistochemica. Rappresenta una forma di cancro aggressiva e che necessita di una terapia specifica e personalizzata. Buona parte dei tumori alla mammella presentano livelli bassi di HER2, si parla di *Her2-low*, una tipologia che oggi può

essere individuata con grande precisione e trattata in maniera indipendente dai tumori HER2 negativi.

- *Triplo negativo*, suddiviso a sua volta in “basale” e “non basale”; nel primo caso, che rappresenta la maggior parte dei tumori triplo-negativi, vi è una negatività di ER/PR e di HER2 ma, una positività di alcune citocheratine ed EGFR. Nel secondo caso invece, la negatività è totale.

Si tratta di una tipologia di cancro alla mammella estremamente eterogenea che, spesso, presenta una mutazione del gene BRCA-1 e BRCA-2; non è responsiva alla terapia ormonale e ai farmaci anti-HER2; questo rende necessario l'utilizzo della chemioterapia[39]. È un tumore aggressivo, con un maggior tasso di incidenza nelle donne giovani e in quelle di origine africana e con un'elevata probabilità di recidiva nei primi 2 anni dopo la diagnosi; probabilità che cala notevolmente con il trascorrere degli anni[40].

# LE TERAPIE ATTUALI PER IL TRATTAMENTO DEL CANCRO ALLA MAMMELLA

## 3.1 Il trattamento chirurgico conservativo per il carcinoma mammario

Grazie a numerosi programmi di screening e allo sviluppo continuo di strumentazione per la diagnosi è sempre più frequente diagnosticare un carcinoma mammario nelle fasi iniziali; per questo tipo di forme, ad oggi, il trattamento loco-regionale da preferirsi è quello chirurgico di tipo “conservativo” associato a radioterapia o mastectomia.

Il trattamento conservativo associato alla radioterapia sembra essere maggiormente efficace rispetto al trattamento classico, adoperato in passato, di chirurgia “demolitiva”; quest’ultima viene definita *mastectomia*<sup>7</sup>.

La mastectomia è l’opzione terapeutica maggiormente utilizzata in quei tumori molto voluminosi, multifocali oppure di tipo infiammatorio ed è spesso seguita da un intervento ricostruttivo, che può avvenire in contemporanea o successivamente all’intervento, per migliorare l’estetica della paziente[41].

La storia del trattamento chirurgico alla mammella inizia al termine del 1800 con il metodo Halsted di *Mastectomia radicale* che prevedeva l’asportazione completa di ghiandola mammaria, cute circostante, piccolo e grande muscolo pettorale e dei linfonodi ascellari. Questa tecnica ad oggi è poco o per nulla utilizzata ed è stata sostituita da altre che permettono di escludere dall’asportazione alcuni muscoli o i linfonodi ascellari, a seconda della gravità della neoplasia.

Questa infatti, non è l’unica tecnica di mastectomia conosciuta ma, ve ne sono altre:

- *Mastectomia semplice*: tecnica tradizionale che prevede la rimozione della ghiandola mammaria, dell’area areola-capezzolo e della cute circostante fino al muscolo grande del pettorale; di solito, non avviene l’asportazione dei linfonodi ascellari e dei muscoli pettorali limitando i danni agli arti superiori. È un tipo di intervento comune per tumori di grandi dimensioni; può essere seguito da intervento chirurgico di ricostruzione[42].

---

<sup>7</sup> Mastectomia: dal greco *mastòs* (mammella) ed *ek tome* (portare via) intendendo l’asportazione chirurgica della mammella.



- *Mastectomia radicale modificata*: comprende due tecniche differenti, la Patey e la Madden; il primo metodo, identificato nel 1948, prevede di non asportare il grande muscolo pettorale mentre, il secondo metodo (1965) risparmia entrambi i muscoli pettorali.
- *Mastectomia sottocutanea skin-sparing*: tecnica più recente che prevede l'asportazione della ghiandola mammaria con il risparmio della cute soprastante e dell'area areola-capezzolo, in modo tale da permettere una ricostruzione più efficace e agevole del seno; non necessita di riduzione del volume mammario. È consentita in quei tumori che non sono presenti in prossimità della cute, anche multifocali e con mutazioni BRCA1/2.
- *Mastectomia skin-reducing*: prevede la rimozione della ghiandola mammaria, inclusa l'area areola-capezzolo, conservando una porzione dermo-adiposa, necessaria per poter ricostruire la mammella; la porzione del capezzolo potrà essere reimpiantata nella nuova protesi a patto che, non contenga cellule tumorali[43].
- *Mastectomia nipple-sparing*: tecnica innovativa che permette la conservazione di areola, capezzolo e della cute circostante; questo consente di ottenere risultati estetici migliori. È una tecnica sfruttabile nel caso di tumori che non coinvolgono il linfonodo ascellare, per carcinomi che interessano mammelle di dimensioni ridotte. Nonostante sia una tecnica maggiormente conservativa rispetto a quelle viste sino ad ora, l'incidenza di recidiva si ferma ad un massimo del 2% per donne trattate con questo metodo. È controindicata in donne con malattia di Paget del capezzolo, carcinoma di tipo infiammatorio e con secrezione mammaria patologica; può invece, essere sfruttata in pazienti con mutazione BRCA1/2[44].

- Mastectomia semplice (n= 33)
- Mastectomia Skin Sparing (n=23)
- Mastectomia con ricostruzione "Nipple sparing" (n=24+2)

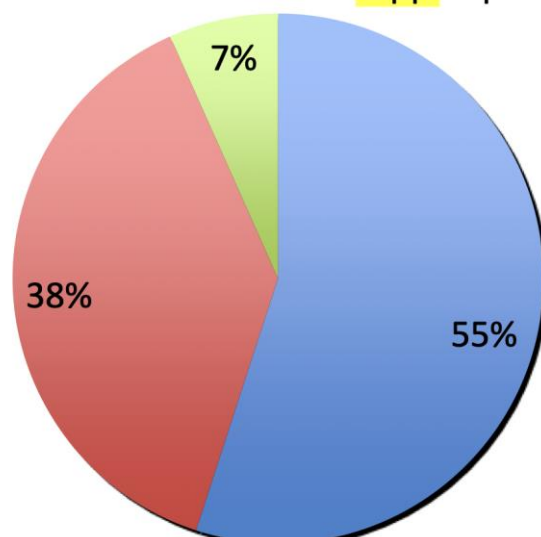
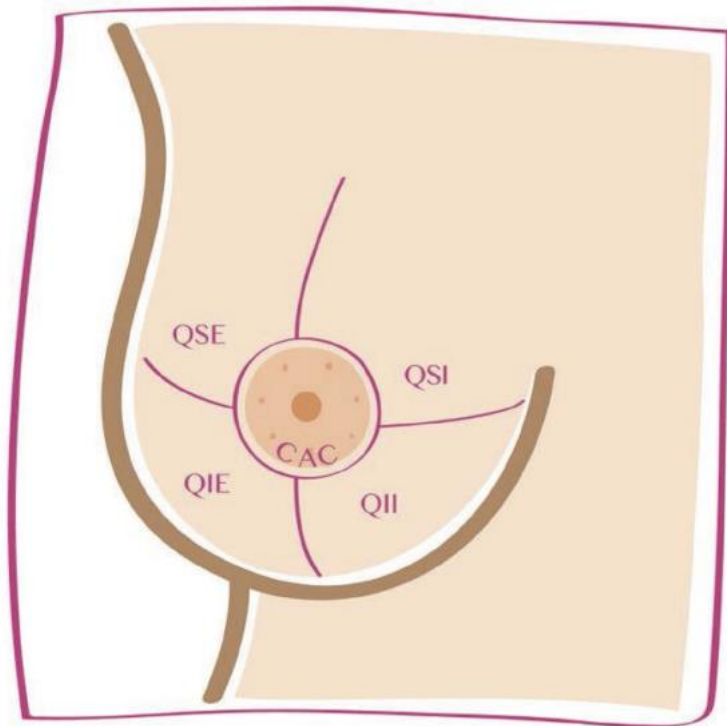


Figura 4 Sono riportati i numeri relativi agli interventi di mastectomia effettuati nel 2022 nell'ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella.

Le linee guida più recenti relative al trattamento chirurgico del cancro alla mammella prevedono un trattamento meno aggressivo, definito “conservativo”. Questa linea di trattamento vede le fondamenta nel pensiero di Umberto Veronesi che, negli anni '70, rivoluzionò il trattamento del carcinoma mammario con il motto del “Minimo trattamento efficace”; questa teoria si basa sull’asportare solamente la regione del seno interessata dalla neoplasia in modo tale da causare meno danni estetici e psicologici alla paziente, rendendo più agevole l’intervento ricostruttivo della mammella. L’intervento chirurgico basato su questa strategia venne definito *Quadrantectomia*, a voler sottolineare la suddivisione della mammella in 4 quadranti e l’asportazione solo della regione invasa.



Divisione del seno in quattro quadranti:

- QSE: quadrante superiore destro
- QIE: quadrante inferiore esterno
- QSI: quadrante superiore interno
- QII: quadrante inferiore interno
- CAC: complesso areola-capezzolo

*Figura 5. I quattro quadranti in cui viene suddivisa la mammella durante l'intervento di quadrantectomia [45].*

Per dimostrare l'efficacia della sua intuizione, Veronesi condusse uno studio tra il 1973 e il 1980 su 701 pazienti con tumore alla mammella di diametro inferiore ai 2 cm, suddivise in due gruppi: 349 pazienti furono trattate con la mastectomia di Halsted e 352 con quadrantectomia; i risultati mostrarono una sostanziale uguaglianza di efficacia nei due trattamenti[46].

Nonostante una scarsa fiducia iniziale sull'innovazione portata da Veronesi, successivamente anche il New England Journal of Medicine pubblicò i risultati di uno studio in cui si nota chiaramente che la percentuale di efficacia mostrata, in termini di sopravvivenza e ricadute, con l'intervento di quadrantectomia non si discosta da quella ottenuta nelle donne sottoposte alla più classica e aggressiva mastectomia[47].

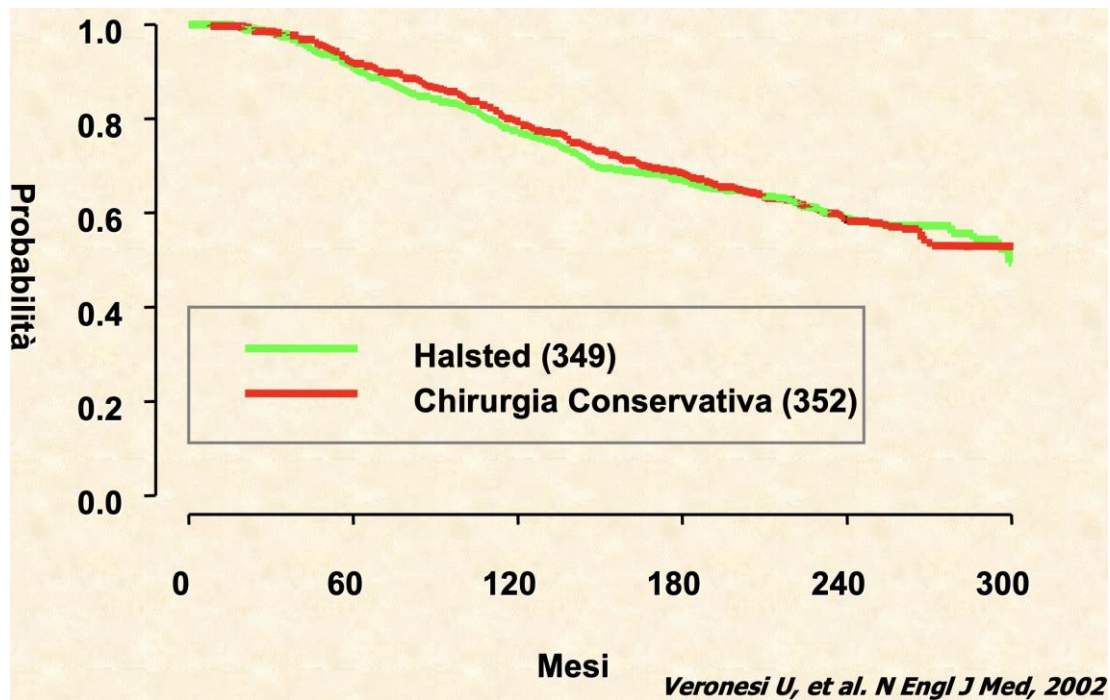


Figura 6 Probabilità di sopravvivenza a confronto tra la mastectomia tradizionale (Halsted) e l'innovativa chirurgia conservativa proposta da Umberto Veronesi.

I trattamenti conservativi vogliono migliorare la qualità di vita del paziente sottoposto a chirurgia e mostrano una maggiore efficacia nel controllo della neoplasia, nella sopravvivenza libera da patologia e una riduzione nella mortalità.

Oltre alla quadrantectomia, tecniche moderne riguardano la *Biopsia* che pone come obiettivo quello di asportare solo piccoli frammenti di tessuto invaso da cellule tumorali. Diversi sono i tipi di biopsia ad oggi utilizzati:

- *Biopsia incisionale*: si tratta di una tecnica diagnostica e non di una strategia di intervento chirurgico; viene rimossa una piccola quantità di tessuto presumibilmente interessato dalla neoplasia che poi, sarà sottoposto a indagini ulteriori[48].
- *Biopsia escissionale (Tumorectomia)*: prevede l'asportazione di tessuto mammario invaso da cellule neoplastiche.
- *Tumorectomia allargata (Resezione mammaria allargata)*: prevede l'asportazione del tessuto comprendente il tumore e di almeno un centimetro di parenchima mammario circostante, che appare macroscopicamente sano[49].

Gli interventi chirurgici presentano delle complicanze che possono essere più o meno invalidanti per la paziente; i primi rischi sono proprio quelli post-intervento che

comprendono sanguinamento e infezione nella sede chirurgica; per far sì che questo non accada vengono lasciati durante l'intervento uno o più drenaggi e la paziente viene sottoposta ad antibiotico terapia [50].

Successivamente le complicanze comprendono il dolore nella zona dell'intervento, ematoma locale, arrossamento dell'arto superiore con aumento della temperatura corporea, disestesie ascellari; frequente è anche la "*Sindrome della mammella fantasma*", evento temporaneo o permanente, in cui la donna continua a percepire dolore e formicolio nella mammella che le è stata rimossa. In un 20% delle donne soggette a pratica chirurgica si assiste alla presenza della "*scapola alata*": condizione caratterizzata da un'extra-rotazione della scapola che viene spinta verso la colonna vertebrale; ulteriore complicanza può essere la presenza di linfedema, causata dall'interruzione delle vie linfatiche in quei tumori in cui è stata necessaria l'asportazione delle stazioni linfonodali ascellari; il linfedema aumenta il rischio di infezioni nei pazienti[51].

Le donne che sono sottoposte a trattamento chirurgico devono seguire un programma di follow-up post operazione che prevede visite periodiche ogni 6 mesi e screening annuale tramite mammografia per poter evitare eventuali recidive; nel caso in cui siano presenti dei linfonodi ingrossati, si procederà ad un'ecografia ascellare o ad un agoaspirato.

A seguito o durante l'intervento chirurgico di rimozione della neoplasia, è possibile anche intervenire ricostruendo la mammella permettendo alla donna di ritrovare un'estetica migliore; questo tipo di intervento è preferibile eseguirlo durante quello di asportazione della ghiandola mammaria in modo tale da non dover sottoporre nuovamente la paziente a intervento e non causare traumi psicologici alla donna.

Negli ultimi decenni l'intervento di ricostruzione mammaria è sempre più richiesto ed è stato dimostrato che non va ad influire con il decorso della malattia e con il possibile rischio di recidiva. La linea "conservativa" utilizzata negli ultimi anni favorisce questo tipo di intervento e agevola il lavoro del medico nel far sì che l'estetica ottenibile sia il più possibile soddisfacente per la paziente.

Le tecniche di intervento sono molte e variano a seconda di numerosi fattori, come l'età della paziente, la condizione del tessuto mammario a seguito della neoplasia e l'aspettativa di vita; tenendo conto di questi ed altri fattori, la ricostruzione della mammella può avvenire inserendo protesi definitive (di vari materiali), estensori temporanei o tramite un prelievo autologo di tessuto cutaneo e muscolare (evitando così

l'inserimento di materiale "estraneo"). Il trattamento chirurgico ricostruttivo diventa psicologicamente essenziale per la donna colpita dal tumore permettendole di migliorare la percezione del proprio corpo, rendendo la patologia più facilmente affrontabile.

Attualmente, il trattamento chirurgico è associato alla radioterapia che, negli ultimi decenni ha subito numerose innovazioni; questa è una tecnica che prevede la somministrazione di radiazioni ionizzanti sulla mammella e sui linfonodi ascellari per evitare recidive, in donne che hanno subito un intervento chirurgico per carcinoma mammario. L'efficacia di questo metodo è stata dimostrata in uno studio che ha osservato come, dopo 10 anni dal trattamento chirurgico, il rischio di recidive fosse diminuito dal 35% al 19,3% in donne sottoposte a radioterapia[52]. È necessario iniziare il trattamento radioterapico subito dopo aver subito quello chirurgico, entro le 20 settimane successive; prima di intraprendere questo trattamento, il medico deve analizzare il tipo di neoplasia diagnosticata, e la storia clinica del paziente.

Nel caso di trattamenti chirurgici di mastectomia, maggiormente invasivi ed aggressivi, la radioterapia non è sempre consigliata; infatti, sembrerebbe essere efficace in donne giovani ad alto rischio di recidiva mentre, nelle donne più anziane il beneficio sarebbe bilanciato da un rischio di tossicità in altri organi che comporterebbe un aumentato rischio di morte per cause diverse dalla neoplasia mammaria.

Nel caso di interventi chirurgici "conservativi", il trattamento radioterapico è parte integrante dell'intervento e consente di eliminare dei residui di cellule tumorali; questo tipo di trattamento viene evitato solo in rari casi: in donne anziane e con tumori piccoli, si preferisce non sottoporre la paziente ad un ulteriore stress.

È da sottolineare che, in donne sottoposte a intervento di ricostruzione post-chirurgico, il trattamento radioterapico non dovrebbe causare danni o creare reazioni avverse.

Una tecnica innovativa è quella di *radioterapia intraoperatoria* (IORT) che permette, durante l'intervento di rimozione della neoplasia, di somministrare una dose di radioterapia prevenendo il rischio di recidive e soprattutto, risparmiando dalle radiazioni organi sensibili, riducendone la tossicità e il rischio di morte per cause differenti dal cancro[53]. È indicato nei carcinomi di piccole dimensioni e a basso rischio.

I principali effetti collaterali del trattamento con radioterapia sono presenti nella sede di interesse; a livello mammario infatti, sono frequenti gli episodi di tensione mammaria: si

tratta di un disturbo dovuto ad accumulo di liquido nella mammella e accompagnato spesso da dolore; è un fenomeno transitorio. Probabile poi, può essere la presenza di alterazioni cutanee a livello mammario dopo la radioterapia; tra questi eventi, il principale è l'eritema con spesso prurito e gonfiore; più raramente l'arrossamento cutaneo può essere accompagnato da escoriazioni o iperpigmentazione. Questo tipo di evento avverso si verifica soprattutto in quelle zone del seno a contatto con il reggiseno o con il sudore.

La tossicità del trattamento radioterapico può interessare anche altri organi: a livello polmonare si possono avere polmoniti e fibrosi polmonari; a livello cardiaco, è importante limitare la porzione di cuore sottoposta a radiazioni perché si potrebbe andare incontro a ischemie e pericarditi; più frequenti ma anche più facili da gestire sono effetti avversi come nausea, vomito, disfagia e stanchezza. Sarà fondamentale la fase successiva di follow-up per prevenire fenomeni tossici.

La radioterapia è controindicata nelle donne in gravidanza.

### **3.2 Il trattamento del carcinoma mammario in stadio iniziale**

Il trattamento chirurgico per la rimozione della neoplasia deve essere seguito da un trattamento sistemico adiuvante per evitare il rischio di recidiva, comprendente chemioterapia, terapia endocrina e terapia biologica. Il trattamento farmacologico non è standardizzato e dipende da numerosi fattori come l'età del paziente, il rischio di recidiva e la tipologia di carcinoma alla mammella.

Nel trattamento della neoplasia ER+/HER2- ad elevato rischio di recidiva, le linee guida prevedono l'utilizzo di abemaciclib per due anni insieme a terapia endocrina (rappresentata da fulvestrant o da un inibitore dell'aromatasi) e alla soppressione ovarica (per donne in pre o peri-menopausa)[54].

Abemaciclib è un inibitore della CDK 4/6; questo farmaco è stato utilizzato insieme ad un inibitore dell'aromatasi non steroideo in uno studio di fase III[55] e confrontato con un gruppo placebo + inibitore dell'aromatasi. Da questo studio è emerso che il valore di PFS fosse maggiore nel gruppo trattato con abemaciclib.

Sempre in uno studio di fase III[56] abemaciclib è stato somministrato con il fulvestrant e confrontato con un placebo; anche in questo caso il gruppo trattato con abemaciclib ha ottenuto risultati migliori; inoltre, il medicinale si è dimostrato ben tollerato dai pazienti:

infatti, i principali effetti collaterali avversi sono stati nausea, diarrea, perdita di appetito, neutropenia e leucopenia[57]. I principali vantaggi sono stati registrati nelle donne con neoplasia resistente a trattamento endocrino.

Nei tumori di questo tipo ma con una probabilità bassa di recidiva è possibile utilizzare test diagnostici, come Oncotype DX® per analizzare il materiale biologico[58]; si tratta di una tecnologia utilizzata per valutare il rischio di recidive e aiutare il medico a decidere quale sia il trattamento migliore da applicare per ogni singolo paziente.

Nei carcinomi mammari positivi al recettore per il fattore di crescita endoteliale (HER2), a seguito di intervento chirurgico e ad alto rischio di recidive è consigliato abbinare alla terapia standard, costituita da chemioterapia e trastuzumab, l'anticorpo monoclonale pertuzumab[54].

L'intervallo di tempo che deve trascorrere tra l'intervento e l'inizio della chemioterapia non è ben definito ma, si tende a considerare che un intervallo di tempo maggiore porti ad una prognosi peggiore della patologia; pertanto, si preferisce iniziare il trattamento chemioterapico il prima possibile. Questo tipo di trattamento è suddiviso in cicli per consentire alle cellule "sane" di recuperare dall'azione citotossica della chemioterapia; l'intervallo tra cicli successivi viene definito sulla base del meccanismo d'azione farmacologico e della tossicità.

In questo tipo di cancro è solito associare la chemioterapia con l'anticorpo monoclonale<sup>8</sup> trastuzumab; gli anticorpi monoclonali nascono da cellule del topo ma, nel tempo, sono andati incontro ad umanizzazione per evitare che, dopo somministrazione, venissero attaccati dal sistema immunitario che li riconosceva come "no-self". Ad oggi, sono presenti anche anticorpi umani.

Trastuzumab si lega alla porzione extracellulare del recettore HER2 arrestando la crescita tumorale; mostra una buona tollerabilità, con reazioni avverse allergiche (soprattutto dopo prima somministrazione) e cardiotossicità, in donne precedentemente trattate con antracicline[49].

L'aggiunta a questo trattamento standard dell'anticorpo umanizzato pertuzumab per via endovenosa si è dimostrato vincente; nello studio di fase III Aphinity[59] è stata messa a

---

<sup>8</sup> Monoclonale: prodotto da un clone di plasmacellule.



confronto la terapia standard con quella in cui era presente pertuzumab; l'endpoint primario era quello della sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) a 3 anni. I risultati hanno mostrato una prognosi migliore nel gruppo trattato con pertuzumab e questi dati, sono stati ulteriormente confermati nel gruppo di pazienti che presentava linfonodi ascellari positivi in cui, il valore di IDFS era migliorato di quasi il 2%[57].

Per le forme di carcinoma localmente avanzato (indipendentemente delle varie tipologie) o infiammatorio o ad alto rischio di recidiva, è possibile sfruttare la *Terapia sistemica neoadiuvante*[58] prima di eseguire l'intervento chirurgico, in modo tale da rendere questo più semplice, più efficace e maggiormente conservativo. Questo trattamento comprende:

- *Chemioterapia*: costituita da vari tipi di trattamenti; il primo è quello con *antracicline*, farmaci definiti come antibiotici citotossici che, chimicamente sono costituite da una porzione non zuccherina detta aglicone e una porzione zuccherina definita daunosammina; il capostipite di questa classe di farmaci è la doxorubicina, di derivazione naturale. Il principale problema nella somministrazione di antracicline rappresenta la loro cardiotossicità; le cause di questa tossicità non sono ancora state definite ma, si pensa possa essere dovuta alla formazione di radicali liberi oppure all'intercalarsi nel DNA delle antracicline determinando un blocco nella sintesi di acidi nucleici. La cardiotossicità porta ad una riduzione della gittata cardiaca e di conseguenza, ad insufficienza cardiaca. La tossicità è dose cumulativa dipendente ma anche genere ed età dipendente; infatti, l'effetto avverso viene registrato maggiormente nelle donne e nelle persone con un'età superiore ai 60 anni. Inoltre, è stato dimostrato che i problemi cardiaci aumenterebbero in associazione con trastuzumab o con i taxani, farmaci che di per sé non mostrano cardiotossicità. Per ridurre questo effetto collaterale si è cercato di incapsulare le antracicline in sfere liposomiali ovvero, vescicole con un doppio strato fosfolipidico contenente l'antraciclina vera e propria; questo permetterebbe di modificare la biodisponibilità e le caratteristiche farmacocinetiche del farmaco. Meno nota è la neuropatia indotta dalla doxorubicina a livello dei neuroni gangliari della radice dorsale e dei gangli del sistema nervoso autonomo.

Il secondo trattamento è quello effettuato con *ciclofosfamide*; questo agente alchilante è un prodrug che, per mezzo di citocromi CYP3A4 e CYP2B viene attivato. I metaboliti prodotti saranno responsabili degli effetti collaterali avversi, motivo per cui è importante monitorare la funzionalità epatica del paziente; inoltre, si tratta di un farmaco che, per la sua azione citotossica può alterare il meccanismo di apoptosi e quindi, portare ad attività teratogena. Questo trattamento può essere seguito o preceduto dall'utilizzo di un *derivato del taxolo*, molecole di derivazione naturale e con una scarsissima solubilità in acqua. Fungono da inibitori del fuso mitotico. Allo stesso modo del pertuzumab, essendo notevolmente necrotizzanti, richiedono somministrazione per via endovenosa. Il taxolo e i suoi derivati possono causare mielotossicità, neurotossicità ed alterata clearance renale ed epatica; più frequentemente provocano alopecia e ipersensibilità nella sede di iniezione.

- *Terapia biologica*: colpisce selettivamente le cellule tumorali portatrici di uno specifico target molecolare; i progressi permettono di personalizzare la terapia sulla base delle caratteristiche biomolecolari del tumore andando a colpire in maniera selettiva le cellule tumorali. Questo tipo di trattamento comprende farmaci antagonisti di HER2, inibitori della chinasi CDK 4/6 e anticorpi monoclonali, come bevacizumab; quest'ultimo è un anticorpo umanizzato in grado di riconoscere tutte le tre isoforme del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) e di bloccare il suo legame con i recettori VEGFR-1 e VEGFR-2; questo porta ad un arresto della neoangiogenesi, processo fondamentale per la crescita tumorale. A causa della riduzione dell'angiogenesi, si ha come effetto una riduzione nella sintesi di ossido nitrico e questo comporta una tossicità cardiaca causata da vasocostrizione.
- *Terapia ormonale*: consentita in quelle donne che presentano una sovraespressione dei recettori ormonali; in questo caso si può intervenire con farmaci anti-estrogeni come il tamoxifene. Quest'ultimo è il capostipite della classe dei SERM, è stato approvato diverse decine di anni fa e presenta attività, sia come tale che a seguito della formazione di metaboliti prodotti dal fegato; il tamoxifene si lega ai recettori estrogenici, permette loro di dimerizzare e questo, produce un effetto paradossale nei vari distretti: infatti, a livello della ghiandola mammaria ciò si traduce in un antagonismo poiché vengono reclutate delle

proteine inibitrici della trascrizione mentre, in altri organi, si ha un effetto simil-estrogenico. È un farmaco somministrato per via orale, metabolizzato a livello epatico (entra anche nel circolo enteroepatico per prolungare l'emivita) e viene eliminato per via fecale e urinaria. Si tratta di un farmaco generalmente ben tollerato che presenta, come principale reazione avversa quei tipici effetti post-menopausali: vampate di calore, aumentato rischio di osteoporosi e di tromboembolia venosa profonda; nelle prime settimane di trattamento è possibile anche notare una reazione definita "*tumor flare*" con un severo dolore osseo e un incremento delle lesioni cutanee[49]. A seguito di un trattamento prolungato con tamoxifene (almeno 3 anni) aumenta il rischio di trasformazione neoplastica secondaria, come il carcinoma endometriale.

Si può ricorrere anche all'utilizzo di farmaci inibitori dell'aromatasi ovvero, farmaci che agiscono a monte della sintesi di estrogeni; si distinguono in due generazioni: quelli di prima generazione hanno una struttura steroidea e si legano all'enzima con un meccanismo "suicida"; in questa categoria, il principale medicinale è l'*esamestano*. I farmaci con struttura non steroidea costituiscono la seconda generazione, in cui il legame con l'enzima avviene in maniera reversibile a livello del sito catalitico; tra questi abbiamo l'*anastrozolo*.

Il duplice meccanismo d'azione rappresenta una risorsa nel caso di insuccessi terapeutici fornendo un'ulteriore possibilità di intervento.

Gli inibitori dell'aromatasi possono essere utilizzati solo nelle donne in post-menopausa perché, nelle donne in età fertile, l'iniziale riduzione nella produzione di estrogeni verrà bilanciata dalla mancanza di feedback negativo e di conseguenza, da un'aumentata produzione di gonadotropine.

I farmaci più moderni appartenenti a questa classe richiedono un'unica somministrazione giornaliera per via orale e vantano un'emivita piuttosto lunga; il metabolismo è epatico e l'eliminazione avviene solitamente per via fecale; solo l'esamestano viene eliminato per via renale. Il problema principale, che coinvolge soprattutto i farmaci di I generazione, riguarda la scarsa selettività d'azione che comporta l'inibizione anche di altri enzimi con conseguente blocco nella sintesi di altri steroidi e rischio di insufficienza surrenalica acuta; con l'avvento delle nuove generazioni, il rischio si è ridotto grazie ad un'aumentata selettività per l'aromatasi. Il secondo effetto avverso riguarda la sindrome post-menopausale

con un elevato rischio di danni scheletrici ed osteoporosi e uno squilibrio nei livelli plasmatici di HDL e LDL che comporta un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari.

Un'ulteriore terapia sfruttabile è rappresentata dagli analoghi del GnRH. Quest'ultimo è l'ormone prodotto a livello ipotalamico che stimola il rilascio, da parte dell'adenoipofisi, di ormone luteinizzante (LH) e follicolo-stimolante (FSH).

Questi farmaci sono dei “super-agonisti” e a dosaggi elevati, mantengono, in maniera tonica, le concentrazioni plasmatiche elevate degli ormoni. Normalmente i recettori sono stimolati in maniera pulsatile e a seguito della somministrazione di questi farmaci, vengono costantemente stimolati producendo un effetto di tolleranza, definito down-regulation. Nei primi giorni dalla somministrazione si produrrà un effetto opposto a quello desiderato, di iper-stimolazione, definito “flare-up” che porterà ad un aumento degli estrogeni; per questo motivo, all'inizio bisognerà associare a questi farmaci, degli altri medicinali che inibiscano l'aumento degli ormoni.

Il capostipite di questa classe di farmaci è rappresentato dalla *buserelina*, somministrata per via sottocutanea o come spray nasale consentendo così un assorbimento rapido a livello della mucosa nasale; altri farmaci appartenenti a questa classe sono la *goserelina* e la *triptorelina*.

Il problema principale di questi farmaci è quello di indurre una sindrome post-menopausale nella donna; nell'uomo invece, si assiste ad una sindrome metabolica con iperglicemia e ipertrigliceridemia con un forte rischio di eventi cardiovascolari.

### **3.3 il trattamento del carcinoma localmente avanzato e metastatico**

In alcune forme di neoplasia, il trattamento sistemico neoadiuvante e le terapie precedentemente viste potrebbero non essere sufficienti e necessitare quindi, di chemioterapia con capecitabina (per tumori triplo negativi) oppure trastuzumab emtansine TDM1[54].

Il primo è un analogo nucleosidico fluorurato dell'uracile. Il meccanismo alla base di questi farmaci definiti “*analoghi pirimidinici*” è quello di sostituirsi al metabolita

endogeno bloccando di fatto una via biosintetica fondamentale per la cellula neoplastica. Questo farmaco, una volta somministrato per via orale, subisce l'azione di enzimi che lo trasformano in 5-fluorouracile, una nucleobase; a livello epatico infatti, la capecitabina viene metabolizzata da un carbossile esterasi e da una citidina deaminasi a dare il fluorouracile e infine, una fosforilasi la trasforma in 5-fluorouracile.

La capecitabina riesce ad attraversare la barriera emato-encefalica e per questo, viene utilizzata in tumori del SNC e tumori che metastatizzano in questa sede. L'eliminazione del medicinale avviene per via renale; è un farmaco generalmente ben tollerato che porta solitamente ad effetti collaterali avversi poco gravi, come la diarrea; più raramente si assiste a dermatiti, cardiotossicità e ad eritrodistsesia palmo-plantare: effetto tossico sul microcircolo che porta ad una sensazione di prurito alle estremità articolari.

Il secondo farmaco invece, è una combinazione costituita dall'anticorpo monoclonale umanizzato trastuzumab e un anti-tubulinico di origine naturale emtansine che, come tale, impedisce il funzionamento del fuso mitotico. Questo farmaco può essere utilizzato solo nei carcinomi con una iper-espressione di HER2; infatti, l'anticorpo serve al riconoscimento del recettore HER2 e permette al medicinale di essere internalizzato nella cellula tumorale dove poi, l'emtansine, dopo essersi staccato dall'anticorpo tramite idrolisi, attua la sua attività contro il fuso mitotico; questo condurrà la cellula neoplastica verso la morte apoptotica. L'emtansine raramente viene utilizzato in monoterapia perché presenta un'elevatissima mielotossicità; l'ADR principale dato dall'associazione dei due farmaci è la neuropatia periferica.

Le linee guida relative a tumori triplo negativi localmente avanzati, infiammatori o ad alto rischio di recidiva prevedono il trattamento con pembrolizumab in associazione a chemioterapia neoadiuvante [54].

Pembrolizumab è un anticorpo umanizzato, inibitore di PD-1 (*programmed cell death*), una proteina di morte cellulare che, in seguito a stimolazione immunologica viene espressa sulla membrana dei linfociti T; l'attivazione avviene dopo il legame di questa proteina con il suo ligando PDL-1 presente sulla membrana di APC. A presentare il ligando però sono anche altre cellule, come quelle tumorali che quindi, sfruttano questo sistema per provocare immunosoppressione con morte cellulare dei linfociti. Farmaci come il pembrolizumab vengono utilizzati per innalzare l'attività antitumorale specifica interrompendo il segnale negativo sulla risposta immunitaria. Per quanto riguarda gli

effetti collaterali avversi, si tratta di reazioni di lieve o media gravità reversibili come problematiche gastrointestinali, epatiche e polmoniti.

Nei carcinomi mammari in cui è stata diagnosticata una mutazione di BRCA1/2 e una negatività di HER2 è possibile seguire l'intervento chirurgico con il farmaco *olaparib*[54].

Questo è un farmaco inibitore di PARP; è stato scoperto infatti che esistono delle proteine appartenenti alla famiglia PARP che impediscono la morte cellulare e questo viene sfruttato dalle cellule tumorali; utilizzando questi inibitori, le cellule tumorali vanno incontro a morte. Uno studio di fase III [60] ha reclutato donne con carcinoma mammario positivo alle mutazioni BRCA e le ha suddivise in due bracci: ad alcune è stato somministrato olaparib e ad altre un farmaco tra capecitabina, eribulina<sup>9</sup> e vinorelbina<sup>10</sup>. I risultati hanno dimostrato una maggiore efficacia di olaparib in termini di PFS e una riduzione della mortalità e progressione della patologia del 42% [57].

Lo stadio più avanzato del cancro alla mammella è quello metastatico; le cellule tumorali metastatizzano primariamente ai linfonodi ascellari e mammari interni. La presenza di metastasi è di solito associato ad un esito poco favorevole[58]; grazie a nuovi test diagnostici e alla presenza di screening oncologici, è poco probabile diagnosticare una neoplasia mammaria che sia già metastatica. La presenza di metastasi aumenta anche il rischio di eventuali recidive future.

Se il carcinoma mammario metastatico presenta una positività per i recettori ormonali e una negatività di HER2 bisogna associare medicinali inibitori della CDK 4/6 (come ribociclib) con la terapia ormonale, fatta da inibitori dell'aromatasi o fulvestrant.

L'inibitore CDK 4/6 *ribociclib* è stato valutato nello studio di fase III MONALEESA-2, uno studio randomizzato che ha randomizzato le donne in post-menopausa a ricevere l'associazione ribociclib e letrozolo<sup>11</sup> oppure placebo; il braccio con ribociclib ha mostrato un vantaggio in termini di PFS notevole: 62% contro i 42,2% del braccio con placebo [61].

---

<sup>9</sup> Eribulina: inibitore del fuso mitotico.

<sup>10</sup> Vinorelbina: alcaloide della vinca appartenente alla classe degli inibitori del fuso mitotico.

<sup>11</sup> Letrozolo: inibitore dell'aromatasi.

Uno studio successivo, MONALEESA-3 [62], ha valutato in donne in post-menopausa l'associazione di ribociclib con fulvestrant rispetto a quella del fulvestrant con un placebo; anche in questo caso il PFS è risultato essere superiore e la sopravvivenza è maggiore nel braccio con ribociclib. L'effetto avverso principale è rappresentato da episodi di neutropenia.

Nelle donne con questo tipo di carcinoma metastatico e con delle mutazioni BRCA1/2 è bene associare l'inibitore PARP *talozaparib*.

L'efficacia di questo farmaco è stata valutata in uno studio di fase III EMBRACA [63] in cui, l'inibitore PARP è stato confrontato con un farmaco a scelta tra capecitabina, eribulina, gemcitabina<sup>12</sup> e vinorelbina e somministrato in donne malate con mutazioni BRCA1/2.

Talozaparib ha mostrato di ridurre la possibilità di progressione della patologia sino al 45,8% e ha nettamente migliorato il valore di PFS. Questo farmaco può essere utilizzato nel caso di carcinoma mammario metastatico con mutazione BRCA1/2, HER2 negativo, indipendentemente dalla positività ai recettori ormonali [57].

Nel caso di tumore metastatico che presenta positività di HER2 è possibile somministrare due associazioni:

- *Trastuzumab/pertuzumab* con *docetaxel*: quest'ultimo è un medicinale appartenente alla classe dei "tassani", che viene associato ad anticorpi monoclonali nella terapia adiuvante; questa famiglia di farmaci viene così definita perché sono dei derivati naturali del tassolo. Si tratta di molecole antagoniste del fuso mitotico che, inibiscono il processo di depolimerizzazione ed accorciamento del microtubulo, innescando un processo apoptotico mitocondrio-dipendente. Sono molecole necrotizzanti, insolubili in acqua e che richiedono somministrazione per via endovenosa sfruttando un veicolo o solvente (di solito polisorbato 80), in modo tale da essere risospesi; i tassani vengono utilizzati, in terapia combinata, anche in altre neoplasie, come quella ovarica, polmonare e della prostata. Tra gli effetti collaterali avversi principali ci sono neutropenia, alopecia, reazioni allergiche, tossicità cardiaca.

---

<sup>12</sup> Gemcitabina: analogo pirimidinico della desossi-citidina; nel carcinoma mammario viene di solito somministrato in associazione a paclitaxel. Trova impiego anche in altre neoplasie come quella ovarica e pancreatico.

- *Trastuzumab deruxtecan* con un inibitore tirosin-chinasico, come *tucatinib*: il primo farmaco è stato approvato in Italia, in monoterapia, per i carcinomi mammari HER2+ avanzati o metastatici, non resecabili e senza altra possibilità di intervento.

Tucatinib è un inibitore delle proteine tirosin-chinasi, un gruppo di enzimi che si occupano di fosforilare i residui tirosinici. Il ruolo svolto da queste proteine è importante nel processo di crescita e proliferazione cellulare; in questo tipo di neoplasie, questa via può essere alterata. Tucatinib svolge un'azione selettiva nei confronti delle cellule tumorali.

Se a metastatizzare è un tumore triplo negativo che, si mostra aggressivo e resistente alla terapia ormonale, è possibile utilizzare la chemioterapia [54]; una possibilità di intervento è quella di associare la chemioterapia (sfruttando nab-paclitaxel) con un trattamento immunoterapico; in quest'ultimo caso è possibile sfruttare l'efficacia di *atezolizumab*, un anticorpo monoclonale umanizzato, approvato nel 2019 dall'EMA e diretto contro il ligando di PD-1. L'aggiunta di un immunoterapico alla sola chemioterapia ha permesso di far aumentare il PFS di 10 mesi [58]; la tossicità dell'associazione farmacologica si è dimostrata essere simile a quella dei singoli farmaci in monoterapia; gli effetti collaterali più frequenti sono stati la neutropenia e la neuropatia periferica [57].

Un'ulteriore possibilità di intervento è rappresentata dall'utilizzo di *sacituzumab govitecan* [54], un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro Trop-2; quest'ultimo è trasduttore di segnale del calcio trans-membrana espresso dalle cellule neoplastiche [64]. Nello studio di fase III ASCENT [65], il farmaco è stato confrontato con un trattamento a scelta dello sperimentatore tra eribulina, vinorelbina, gemcitabina e capecitabina; le pazienti sottoposte al trattamento con *sacituzumab* hanno mostrato un'efficacia superiore in termini di PFS rispetto all'altro braccio; gli effetti collaterali avversi erano per lo più di lieve o media entità e solo raramente si sono verificati ADR di grado 3 o superiore, comprendendo neutropenia, leucopenia e anemia.

Nel cancro alla mammella triplo negativo, metastatico e con mutazioni BRCA1/2 si utilizzano due farmaci: *olaparib* e *talozaparib*, entrambi inibitori di PARP [54].





## ELACESTRANT: UN NUOVO MEDICINALE CONTRO IL CARCINOMA MAMMARIO

### 2.1 La terapia endocrina nei tumori ormono-dipendenti

Il 75% dei casi di cancro alla mammella presenta una positività ai recettori ormonali e una negatività al recettore per il fattore di crescita epidermico umano[66].

Nel corpo umano l'estrogeno rappresenta uno stimolo proliferativo necessario per permettere lo sviluppo del sistema riproduttivo femminile e la crescita degli organi sessuali primari e secondari. Gli estrogeni si legano a due recettori: ER $\alpha$  e ER $\beta$ ; il primo è costituito da 595 amminoacidi e ha una massa di 65kDa mentre, il secondo ha 530 amminoacidi e circa 59kDa. Il recettore per gli estrogeni è costituito da numerosi domini:

- Dominio N-terminale (*dominio A/B*), molto variabile, contenente la regione AF-1 (*Activation function-1*).
- Dominio centrale (*dominio C*), altamente conservato e molto importante perché contenente sia la regione di legame al DNA (tramite dei motivi *zinc-finger*), che quella di dimerizzazione.
- Dominio cerniera (*dominio D*), essenziale nella traslocazione del recettore nel nucleo.
- *Dominio E* che lega l'ormone e contiene, in una delle estremità, la regione AF-2; è importante per l'attivazione trascrizionale.
- Dominio C-terminale (*dominio F*).[67]

Entrambe le famiglie di recettori presentano numerose analogie strutturali e fanno parte della grande classe dei “*recettori nucleari intracellulari*”, strutture proteiche a cui si legano ormoni e sostanze liposolubili; grazie alla loro lipofilia, queste sostanze attraversano facilmente la membrana cellulare e si ritrovano nel citoplasma. Il recettore è inizialmente presente nella forma inattivata, legato a delle *heat shock protein* (HSP), tra cui la più importante è la HSP90 ma, in seguito al legame con il ligando, si dissocia dalle HSP, dimerizza con un altro recettore per mezzo dell'estremità aminotermine ed entra nel nucleo; qui interagisce con il DNA e in particolare con degli *Estrogen responsive element* che, una volta attivati, hanno la capacità di stimolare l'espressione di alcuni geni e di reprimere quella di altri.

La risposta agli estrogeni è influenzata da vari fattori quali, la disponibilità del ligando, la disponibilità dei recettori per gli estrogeni, i livelli delle proteine co-regolatrici e lo stato di condensazione della cromatina[68].

In alcune forme di neoplasia, le cellule tumorali esprimono numerosi recettori a cui si legano gli estrogeni permettendo la progressione della neoplasia; per questo motivo, si parla di tumore “ormono-dipendente” che richiede la somministrazione di farmaci anti-estrogeni.

A seguito di analisi immunoistochimica è possibile valutare la positività o negatività dei recettori per gli estrogeni, per il progesterone e per HER2; nella maggior parte dei casi, una positività ormonale è indice di prognosi favorevole.

La forma di cancro alla mammella più comune è quella che presenta una positività al recettore per gli estrogeni e una negatività di HER2<sup>13</sup>; in questa specifica situazione è possibile sfruttare la *terapia endocrina* che pone come obiettivo quello di bloccare l'azione estrogenica tramite due modalità:

- Modulando l'azione del recettore degli estrogeni (ER).
- Inibendo la sintesi degli estrogeni.

La prima attività viene svolta da due classi di farmaci: *SERM* (modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni) e *SERD* (degradatore selettivo per il recettore degli estrogeni) mentre, la seconda azione dagli *Inibitori delle aromatasi*.

La scelta nella somministrazione di questi farmaci dipende da vari fattori quali, l'avanzamento e la stadiazione della patologia, l'età della paziente (pre-menopausa, peri-menopausa o post-menopausa) ed eventuali effetti avversi.

I SERM sono farmaci di natura non steroidea con un'attività paradossale: agiscono con azione estrogeno-simile in alcuni distretti e con azione anti-estrogenica in altri; questa peculiarità permette a questi farmaci di essere sfruttati nel cancro alla mammella grazie alla loro attività anti-proliferativa, senza aumentare gli effetti collaterali avversi in altri tessuti quali, ossa e utero dove, l'estrogeno svolge un'azione positiva. L'utilizzo prolungato di questa classe di farmaci può però, aumentare il rischio di tossicità e di formazione di neoplasie in altri distretti; inoltre, il tumore riesce a sviluppare una

---

<sup>13</sup> circa il 65% in Italia dei carcinomi mammari sono HR+/HER2-.

resistenza all'azione di questi medicinali per mezzo di mutazioni genetiche che modificano i bersagli endocrini.

A causa di queste resistenze endocrine è stato necessario sviluppare nuove strategie terapeutiche come i SERD che vengono definiti anche “anti-estrogeni puri” perché portano, in qualunque distretto, a una riduzione del numero dei recettori per gli estrogeni; infatti, impediscono la dimerizzazione del recettore e la sua traslocazione nel nucleo con conseguente inattivazione di entrambe le vie di attivazione AF-1 e AF2, ubiquitinazione e degradazione del recettore da parte della proteina del proteasoma; possono avere o meno una struttura steroidea.

Si tratta di farmaci che vengono utilizzati in monoterapia oppure, più frequentemente, in associazione ad altre terapie ormonali. La loro modalità di funzionamento ha come conseguenza una sindrome post-menopausale nelle pazienti con gli effetti avversi che ne concernono: maggiore fragilità ossea e rischio di osteoporosi, alterazione dei fattori della coagulazione e dei livelli di lipoproteine plasmatiche con aumentata probabilità di eventi trombotici.

Gli inibitori delle aromatasi sono una classe di farmaci che possono essere somministrati come alternativa o in associazione agli antiestrogeni già visti; il loro compito è quello di impedire la sintesi degli estrogeni antagonizzando l'azione dell'enzima aromatasi.

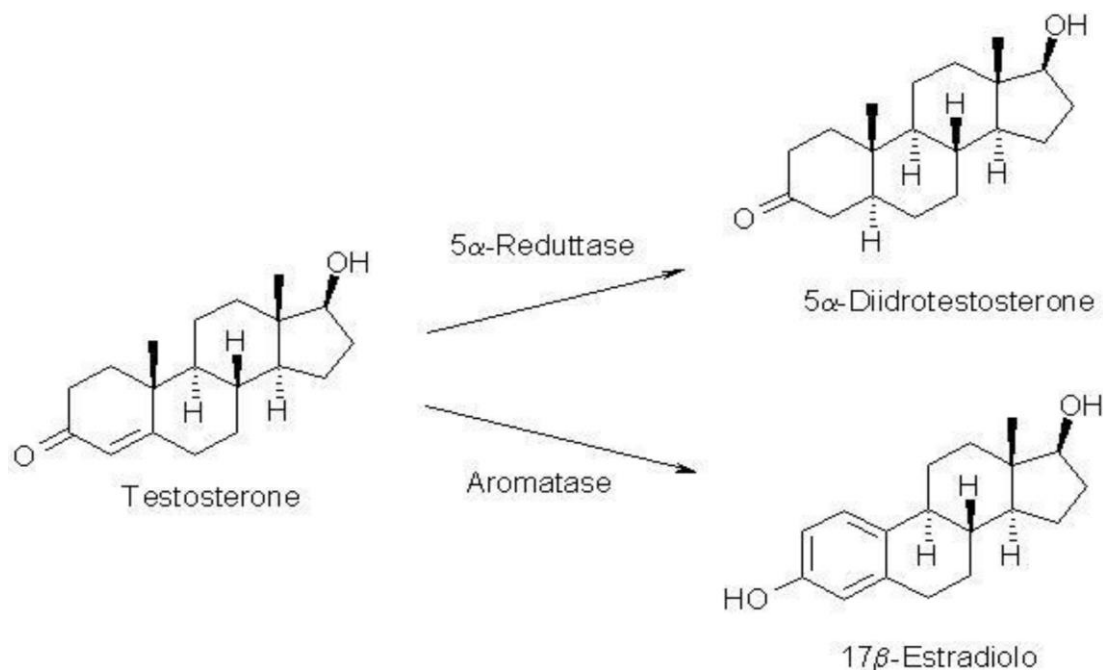


Figura 7. La biosintesi degli ormoni sessuali femminili deriva dagli androgeni [69].

La sintesi degli ormoni femminili parte dal colesterolo e giunge agli androgeni (androstenedione, androstenediolo e testosterone) per poi, tramite l'enzima aromatasi, subire delle reazioni di ossidazione consecutive ed ottenere l'estrone da cui, tramite reazioni di ossido-riduzione si ottengono l'estradiolo e l'estriolo.

Il gene che codifica per l'enzima aromatasi appartiene alla classe dei citocromi ed è il CYP19; è presente in maniera differente nei vari distretti e nelle varie fasi della nostra vita: nei tessuti periferici, come quello adiposo, è consentita una sintesi basale costitutiva di aromatasi mentre, in distretti specializzati come ovario e placenta, è presente una sintesi maggiore dell'enzima, aumentando la capacità di conversione degli androgeni in estrogeni.

Questa situazione è però specifica del periodo fertile della donna in cui, l'ovario è ciclicamente attivo mentre, nel periodo post-menopausale, a causa della progressiva degenerazione delle cellule della teca follicolare, l'ovario perde la capacità di produrre aromatasi facendo sì che l'estrogeno venga prodotto, in piccola quantità, esclusivamente a livello di tessuti periferici.

La differenza principale nella produzione di estrogeni tra tessuti specializzati e quelli periferici ricade nella dipendenza dall'azione dell'asse ipotalamo-ipofisi; quest'ultimo è fondamentale, in ambo i sessi, per la produzione degli ormoni sessuali.

L'input nella produzione di questi ormoni arriva dall'ipotalamo che, ciclicamente produce il *Fattore di rilascio delle gonadotropine (GnRH)* il quale, esplica la sua azione a livello dell'adenipofisi, sezione dell'ipofisi deputata al rilascio di due ormoni: *luteinizzante (LH)* e *follicolo stimolante (FSH)*; questi due agiscono a livello dei testicoli nell'uomo e a livello dell'ovario nella donna stimolando la sintesi, rispettivamente, di androgeni ed estrogeni. I tessuti periferici sono gli unici, nella vita post-menopausale, a produrre gli estrogeni ma, sono svincolati dall'asse ipotalamo-ipofisario e quindi, privi di recettori per le gonadotropine.

Gli inibitori delle aromatasi bloccano l'azione dell'enzima nelle donne in post-menopausa contrastando la sintesi di estrogeni.

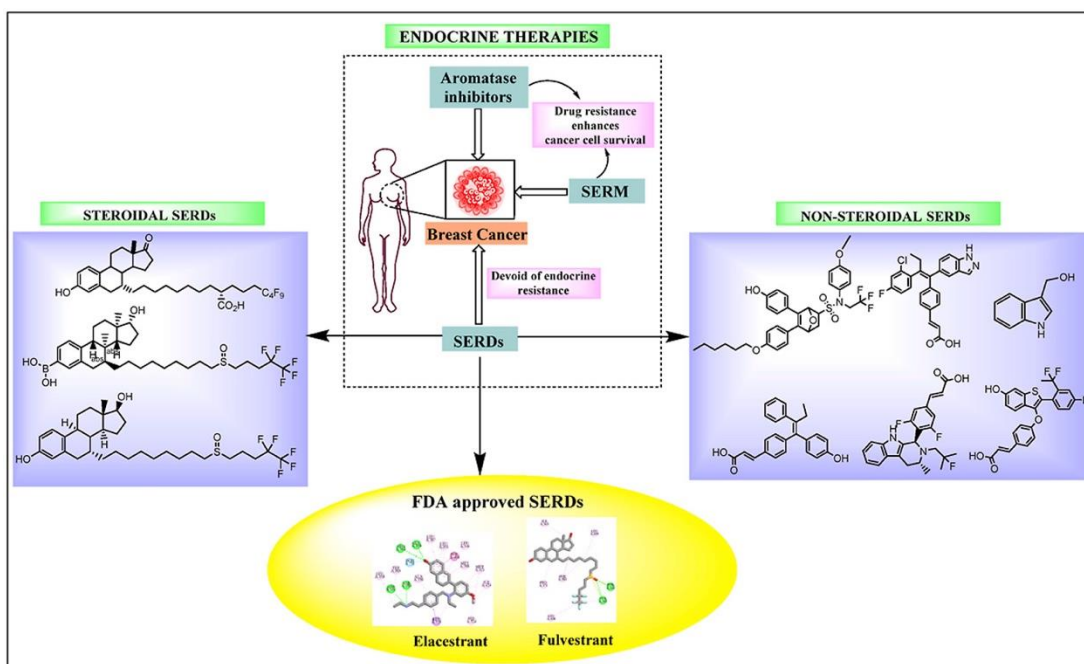


Figura 8. Principali strategie terapeutiche per carcinoma mammario ormono-dipendente; da una parte i SERD con struttura steroidea, dall'altra quelli non steroidei. Nell'immagine sono presenti anche i SERM e gli inibitori dell'aromatasi.[70]

## 2.2 Elacestrant: meccanismo d'azione e struttura chimica

Lo sviluppo di farmaci appartenenti alla classe dei SERD procede rapidamente, cercando medicinali sempre più selettivi ed efficaci; diverse sono infatti le molecole che sono state approvate dalle Agenzie regolatorie o che sono attualmente in corso di studio.

Tra questi nuovi farmaci spicca un nuovo SERD con un'elevata biodisponibilità orale: elacestrant (Orserdu®), prodotto dal Gruppo Menarini™.

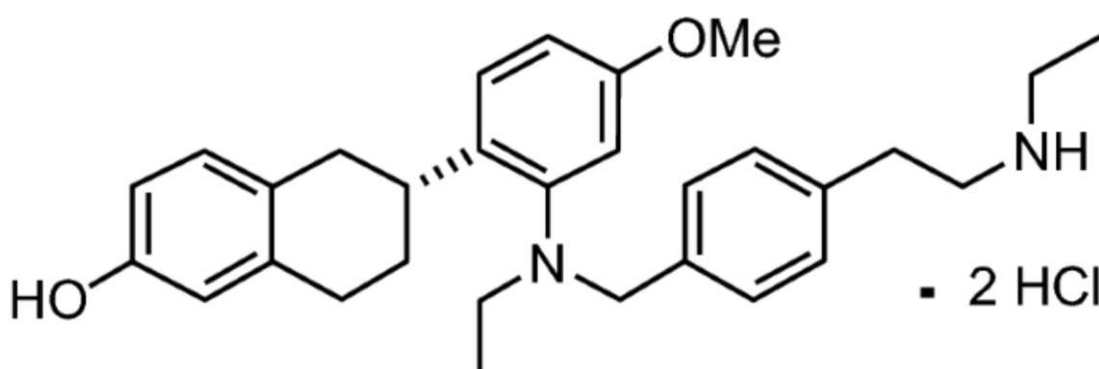


Figura 9. Struttura chimica di elacestrant

È un farmaco con struttura non steroidea che ha una particolare azione agonista/antagonista dose-dipendente nei confronti del recettore per gli estrogeni;

dimostra infatti, a bassi dosaggi, un'attività agonista a livello osseo, simile a quella dei SERM mentre, a dosaggi più elevati, riduce la progressione della neoplasia mammaria portando alla degradazione del recettore ER $\alpha$ .

Chimicamente, la molecola è definita dalla formula C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ed è costituita da un nucleo di tetraidronaftalene e un gruppo etilamminico; si tratta di una molecola di piccole dimensioni, con un peso di 458,6 g/mol[71]. Si presenta con un colore che vira dal bianco al grigio, ha un carattere basico (pka= 9,8) ed elevata lipofilia; proprio queste caratteristiche le conferiscono la capacità di attraversare facilmente la barriera emato-encefalica.

La sua azione è resa possibile grazie alla formazione di legami chimici con il recettore ER $\alpha$ ; tra questi, importanti sono 3 legami a idrogeno:

- Tra il residuo Glu353 del recettore e il gruppo ossidrilico di elacestrant.
- Tra il residuo Arg394 del recettore e il gruppo amminico di elacestrant.
- Tra il residuo Asp351 del recettore (tramite l'atomo di ossigeno del gruppo carbossilico) e il gruppo -NH di elacestrant[72].

Il principale vantaggio di elacestrant rispetto agli altri SERD è la somministrazione orale, ritenuta la via più comoda e sicura per il paziente, nonché la meno costosa.

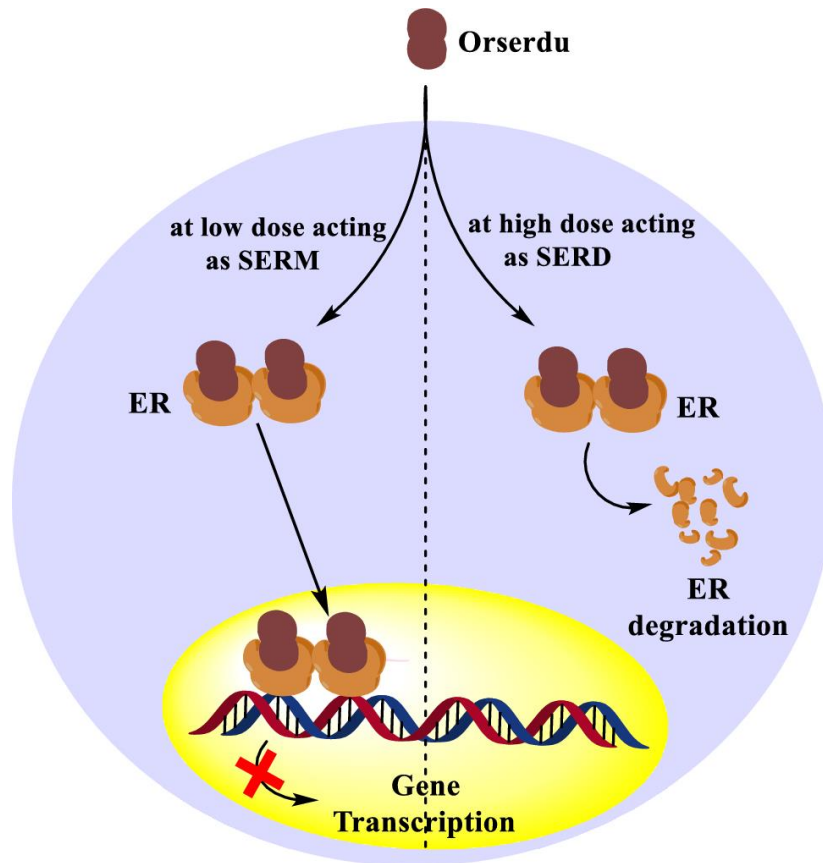


Figura 10 Meccanismo d'azione di elacestrant: a bassi dosaggi agisce con azione simile ai SERM mentre, a dosaggi più elevati come antagonista puro SERD[73].

Come riporta il sito AIFA, l'autorizzazione di elacestrant è avvenuta in monoterapia per il trattamento di donne in postmenopausa, e di uomini, con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo per i recettori degli estrogeni (ER) e negativo per HER2, con una mutazione attivante di *ESR1*, che mostrano progressione della malattia in seguito ad almeno una linea di terapia endocrina comprendente un inibitore della chinasi ciclina-dipendente (CDK 4/6)[74].

La mutazione *ESR1* viene acquisita nel 40% delle pazienti, a seguito di trattamenti endocrini in tumori ormono-dipendenti; questa mutazione consente al recettore degli estrogeni di attivarsi costitutivamente anche in assenza del ligando e quindi, al tumore di resistere alla terapia e, di conseguenza, progredire rendendo peggiore la prognosi. Le mutazioni *ESR1* conosciute sono all'incirca 60 e sono presenti soprattutto nel dominio legante il ligando; tra le più frequenti ci sono le mutazioni *D538G* e *Y537S*.

È essenziale conoscere la variante sub-clonale della mutazione per indirizzare il paziente verso una terapia più mirata; per fare ciò, bisogna sottoporre il soggetto a delle analisi per



rilevare le mutazioni. Le principali strategie di ricerca risiedono in due tecniche di biopsia liquida:

- *Test del DNA tumorale circolante (ctDNA)*: sfruttabile in vari tipi di cancro alla mammella metastatico, mostra elevata sensibilità e non è invasivo permettendo così, di poterlo replicare diverse volte; inoltre, è stato dimostrato che le mutazioni ESR1 possono essere riconosciute dopo mesi o anni, dall'interruzione della terapia, attraverso questo metodo. Richiede l'intervento di personale esperto per la sua riuscita e per la lettura dei risultati.
- *Saggio di sequenziamento mirato (NGS)*, tecnica più recente che permette la ricerca di diversi bersagli molecolare in un'unica analisi; è maggiormente indicata per analizzare numeri più ampi di target[75].

La scelta tra i vari metodi a disposizione richiede la valutazione di vari fattori.

Ad oggi, nonostante i SERD mostrassero un'efficacia relativamente superiore rispetto ad altre terapie, non vi sono trattamenti realmente efficaci per superare questo scoglio che rappresentava, una grande difficoltà nel trattamento del paziente[76].

Gli inibitori di CDK4/6 sono farmaci relativamente nuovi che, vengono utilizzati nelle fasi avanzate della patologia, a supporto o in seguito, della terapia ormonale. Le chinasi CDK 4/6 si attivano a seguito del legame con la Ciclina D e fosforilando la proteina Rb controllano il passaggio dalla fase G1 a quella S del ciclo cellulare[77]; questo passaggio permette alle cellule di progredire nel loro ciclo e proliferare. L'obiettivo di questa classe di farmaci è quello di fermare la progressione della neoplasia.

Da recenti studi è emerso che l'utilizzo di questa classe di farmaci, in combinazione con la terapia ormonale, migliora effettivamente il decorso della patologia richiedendo però, un maggior supporto medico per evitare effetti collaterali anche gravi[78].

### **2.3 Elacestrant: studi pre-clinici**

L'assenza di nuove terapie, lo sviluppo di resistenze a seguito di prolungati trattamenti endocrini e la mancanza di un farmaco che venga somministrato per via orale, ha spinto i ricercatori ad analizzare questa nuova molecola: elacestrant.

Per poter entrare in commercio, qualsiasi farmaco deve superare numerose fasi e rigidi controlli; dopo che una promettente molecola è stata individuata e progettata, è necessario

che questa venga studiata in laboratorio attraverso degli studi preclinici; si tratta del passaggio limitante l'intero iter di immissione in commercio in quanto, nella maggior parte dei casi, è proprio in questa fase che il farmaco si dimostra inefficace o pericoloso per la salute umana. Negli studi preclinici si cerca di avere ulteriori informazioni sul meccanismo d'azione del farmaco, sulla sua efficacia e sugli eventuali effetti avversi[79].

Nello studio preclinico è stato dimostrato che elacestrant ha un'elevata affinità per ER $\alpha$  e, la sua attività è dose-dipendente; infatti, in un modello "MCF-7" è stata osservata, a basse dosi, un'azione simile a quella vista con gli agonisti parziali del recettore per gli estrogeni mentre, a dosaggi maggiori di 10 mg/Kg, questa azione non era più presente e prevaleva un'azione antagonista con una potenza simile a quella di fulvestrant<sup>14</sup> che porta alla degradazione del recettore.

Lo studio Wardell et al. ha scoperto che elacestrant è in grado di inibire l'attivazione della mutazione ESR1, impedendo così la progressione del cancro[80].

In uno studio di Garner et al. viene sottolineata la potenza di elacestrant in un modello di xenotrapianto di ratti con metastasi cerebrali; è stato dimostrato che, il 41% dei topi trattati con elacestrant, è vissuto sino al giorno 54 dello studio mentre, nessuno degli animali trattati con fulvestrant ha superato il giorno 34 di trattamento[81].

Alle dosi di 30 e 60 mg/Kg elacestrant mostra un'inibizione della crescita tumorale paragonabile a quella di fulvestrant e tamoxifene (SERM) mentre, aumentando le dosi a 90 e 120 mg/Kg dimostra un'efficacia superiore con un'attività migliore nelle neoplasie con ER $\alpha$  mutato[82].

È stata confrontata l'efficacia di elacestrant in monoterapia e in combinazione con palbociclib ed everolimus; il primo farmaco è un inibitore reversibile della CDK 4/6 mentre, il secondo è un antineoplastico selettivo per una serina treonin-chinasi mTOR (*mammalian target of Rapamycin*). Quest'ultima è una proteina molto importante nel processo di crescita, proliferazione e sopravvivenza cellulare; è costituita da due domini:

- mTorc1: è costituito da diverse proteine; la sua attività è stimolata da numerosi fattori come insulina, fattori di crescita, amminoacidi (tra cui la più importante la leucina) e stress ossidativo; è invece inibita da bassi livelli o assenza di fattori di

---

<sup>14</sup> Fulvestrant è un SERD approvato negli Stati Uniti nel 2002.

crescita e stress cellulare. In alcuni distretti, come a livello cardiaco, l'attività di mTorc1 è regolata dagli acidi grassi. mTorc1 agisce su due bersagli: la chinasi S6K1 e 4E-BP1; la prima, quando attivata, stimola la sintesi proteica mentre, la seconda, rilascia il fattore di trascrizione eIF4E che favorisce la sintesi proteica.

- mTorc2: svolge varie funzioni tra cui, quella regolatoria del citoscheletro stimolando le fibre di F-actina.

La via di trasduzione principale di mTOR è PI3K/AKT, essenziale nella regolazione della proliferazione e sopravvivenza cellulare; il segnale di attivazione proveniente da fattori di crescita giunge ai recettori e tramite questi, viene attivata la via PI3K/AKT. Altre vie importanti mediate da mTOR sono quelle relative alla sintesi proteica; infatti, mTOR è in grado di modulare l'RNA polimerasi I e III ribosomiale[83].

Per questa sua centralità, mTOR rappresenta un bersaglio terapeutico in alcune forme di neoplasia dove il pathway di mTOR appare alterato; un antibiotico come la *rapamicina* si lega a mTorc1 ed è in grado di inibire la sua attività chinasi.

Ad oggi, sono stati approvati numerosi inibitori di mTOR che vengono suddivisi, in base alla loro specificità, in prima e seconda generazione; i primi erano in grado di legare esclusivamente mTorc1 mentre, i farmaci più moderni, riescono a legare anche mTorc2 esplicando così un'azione più efficace. L'interazione tra mTOR e PI3K ha fatto sì che si sviluppassero dei farmaci con una doppia interazione e, di conseguenza, una maggiore efficacia: infatti, questi farmaci riescono a bloccare il ciclo cellulare già nella fase G1.

Nonostante però questi dati sia promettenti, sono state evidenziate anche numerose tipologie di cancro resistenti a questo tipo di trattamento, ed è proprio per questo motivo che il nuovo farmaco elacestrant è stato confrontato con queste linee di trattamento.

In questo studio, elacestrant, palbociclib e everolimus sono stati somministrati quotidianamente per via orale con un dosaggio iniziale di 100 mg/Kg e, successivamente, ridotto a 75 mg/Kg. È stata osservata una maggiore attività data dalla combinazione dei tre farmaci rispetto ad elacestrant come singolo trattamento mentre, la combinazione di elacestrant con il fulvestrant non ha mostrato un'efficacia superiore.

È bene sottolineare che, in tutti i gruppi di trattamento con elacestrant, i livelli dei recettori per gli estrogeni e il progesterone sono diminuiti al termine del trattamento mentre, il

trattamento con everolimus in monoterapia, ha mostrato un aumento dell'espressione del recettore per il progesterone (PR).

È stato dimostrato che l'efficacia di elacestrant è maggiore in quei gruppi che presentavano livelli elevati dei recettori ER e PR mentre, l'attività era paragonabile a quella degli altri trattamenti farmacologici quando i livelli di questi recettori erano modesti; in questa situazione infatti, la combinazione con palbociclib ed everolimus si è dimostrata più efficace. In vivo, elacestrant ha mostrato un'azione maggiore nei confronti di quelle forme di neoplasia mammaria con mutazione ESR1; le potenzialità del farmaco sono risultate evidenti a partire già dalla dose di 30 mg/Kg, dose molto ben tollerata in tutti i gruppi in esame[84].

Lo studio di Patel et al. ha dimostrato l'efficacia di elacestrant, in monoterapia e in associazione, in quei gruppi che si erano mostrati resistenti agli inibitori delle CDK4/6 (palbociclib, abemaciclib, ribociclib) anche con mutazioni di ESR1[82].

L'insieme di queste evidenze scientifiche e il parere positivo espresso dalle Agenzie Regolatorie, ha permesso ad elacestrant di proseguire il suo iter verso gli studi clinici.

## **2.4 Elacestrant: studi clinici di fase I**

Gli studi clinici hanno come obiettivo quello di testare il farmaco, in corso di approvazione, sull'uomo; sono costituiti da varie fasi:

- *Fase I:* viene valutata la sicurezza e la tossicità del farmaco su un gruppo ristretto di essere umani sani a cui, vengono somministrate varie dosi del farmaco in esame; viene ricercata la dose minima tossica.
- *Fase II:* si valuta l'efficacia del farmaco su un gruppo di circa 100 soggetti affetti da patologia.
- *Fase III:* coinvolge un numero più ampio di soggetti (fino a qualche migliaio di persone) affette da patologia; in questa fase viene dimostrata l'efficacia del farmaco su un gruppo di volontari che sia il più simile possibile agli utilizzatori finali del farmaco; inoltre, vengono valutati eventuali effetti avversi collaterali. In

questa ultima fase il farmaco viene confrontato con un altro medicinale già in commercio con le medesime indicazioni terapeutiche e/o con un placebo[79].

Lo studio clinico di fase I[85] su elacestrant (RAD-1901-005) è un open label, multicentrico<sup>15</sup>; è stato svolto negli Stati Uniti tra il 2015 e il 2019 coinvolgendo 11 ospedali e/o centri clinici. L'obiettivo di questo studio era individuare la dose massima tollerata e la dose raccomandata del nuovo farmaco e valutarne l'efficacia e la sicurezza del medicinale.

A partecipare a questo studio sono state donne con età superiore o uguale a 18 anni e donne in età post-menopausale con tumore alla mammella ER+/HER2- inoperabile e/o metastatico soggette già ad almeno una precedente terapia farmacologica (ES: SERD, SERM, inibitori CDK 4/6).

Lo studio era articolato in 4 fasi:

- *Parte A*: ad un gruppo di 18 pazienti è stato dato un dosaggio crescente di elacestrant in capsule multiple sino al raggiungimento della massima dose tollerata.
- *Parte B*: sono stati arruolati altri 20 pazienti a cui è stato dato un dosaggio più alto di medicinale per valutarne la sua tollerabilità, efficacia e sicurezza.
- *Parte C*: sono stati coinvolti altri 12 pazienti a cui sono state somministrate delle compresse singole di elacestrant contenenti lo stesso dosaggio previsto nella parte B dell'analisi.
- *Parte D*: il farmaco è stato somministrato ad una coorte più ampia, costituita da 36 pazienti già precedentemente trattate con altri importanti trattamenti anti-neoplastici.

I pazienti sono stati controllati settimanalmente per il primo mese di trattamento e poi, mensilmente fino a 30 giorni dopo la fine dello studio. I dati raccolti sono stati divisi in base alla dose di farmaco somministrata e in base ai pazienti di ciascun gruppo.

Il trattamento con elacestrant è durato più di un anno solo per 11 dei pazienti arruolati mentre, il trattamento più lungo è durato ben 43 mesi.

---

<sup>15</sup> Studio open-label multicentrico: studio clinico in cui partecipano diversi ospedali e/o centri; il trattamento farmacologico è noto sia al paziente che al medico (Fondazione italiana GIST ETS).

Dai dati riportati è emerso che il tempo medio per ottenere una risposta dal trattamento di elacestrant è stato di 1,9 mesi; il tasso di beneficio clinico (CBR) è pari al 42,6% e questo è attribuibile per il 56,5% a pazienti con mutazioni di ESR1 e per il 29,2% per pazienti prive di mutazione. Questo mostra una efficacia di elacestrant in donne precedentemente pre-trattate farmacologicamente e con mutazioni ESR1 resistenti alla terapia endocrina standard.

Nello studio il dosaggio di elacestrant è arrivato sino a 600 mg al giorno senza il raggiungimento di una dose massima tollerabile ma, a questo dosaggio, sono emersi effetti collaterali gastrointestinali che, nel lungo periodo di trattamento, potrebbero risultare problematici per cui, si è preferito stabilire il dosaggio di 400mg come ottimale (RP2D).

Il farmaco è risultato ben tollerato; infatti, la maggior parte degli effetti avversi registrati sono di grado 1 o 2 e comprendono nausea, vomito, dispepsia e affaticamento. È da sottolineare che gli effetti sono stati più ricorrenti nei gruppi trattati con capsule multiple di elacestrant rispetto a quelli in trattamento con singole compresse. Gli effetti collaterali di grado 3 o 4 si sono verificati solamente in 10 pazienti in trattamento con compresse e 12 in trattamento con capsule. Per questo motivo, si è deciso di procedere con gli altri studi clinici utilizzando solamente le compresse come forma farmaceutica[86].

Mentre lo studio di fase I era in corso, è stato condotto tra il 2016 e il 2018, anche uno studio di fase IB (RAD1901-106)[87] di tipo open-label, non randomizzato, su scala internazionale, in 5 centri (3 centri nei Paesi Bassi e 2 in Belgio). Ad essere coinvolte nello studio sono state donne di età superiore ai 18 anni<sup>16</sup>, in post-menopausa, con carcinoma mammario ER+/HER2-, inoperabile chirurgicamente e/o metastatico. Parte dei pazienti aveva già subito altri trattamenti farmacologici ma, a nessuno erano stati somministrati inibitori di CDK 4/6; 9 dei pazienti in esame presentavano mutazioni ESR1.

L'obiettivo dello studio era primariamente quello di valutare l'efficacia di elacestrant in relazione alla terapia standard, concentrando l'attenzione sulla sua sicurezza e tollerabilità.

---

<sup>16</sup> Età media pari a 53,5 anni

Ai pazienti è stato spiegato di prendere il farmaco alla stessa ora, mezz'ora dopo un pasto leggero e di non mangiare altro nella successiva ora dall'assunzione di elacestrant. Durante lo svolgimento dello studio non era loro consentito assumere farmaci ormonali, inibitori o induttori di CYP3A4 e sottoporsi ad altri trattamenti anti-neoplastici.

I pazienti sono stati analizzati ed osservati a partire da 21 giorni precedenti l'inizio del trattamento con elacestrant; dopo l'inizio del trattamento, sono stati sottoposti ad analisi il giorno 14 e il giorno 28 di ogni ciclo di terapia. Al termine della somministrazione del medicinale, i pazienti sono stati seguiti per ulteriori 30 giorni per valutare eventuali effetti collaterali avversi.

Lo studio ha arruolato 16 pazienti i quali, sono stati suddivisi in due coorti:

- 8 pazienti trattati ogni giorno con compresse di elacestrant da 400 mg.
- 8 pazienti trattati inizialmente con capsule da 200 mg di elacestrant e successivamente, dopo 14 giorni, con capsule da 400 mg.

Il dosaggio da 200 mg in capsule è stato scelto per valutare il comportamento del medicinale quando viene somministrato a concentrazioni inferiori per alterata tollerabilità oppure perché somministrato insieme ad altri farmaci.

Tutti i pazienti sono stati trattati con elacestrant per un periodo di 28 giorni per ogni ciclo di trattamento sino al raggiungimento di uno stato di tossicità o di progressione della patologia.

Nei pazienti che hanno assunto elacestrant in compresse da 400mg è stata valutata una concentrazione plasmatica quasi doppia rispetto al gruppo a cui sono state date capsule di elacestrant da 200 e 400 mg.

Dei 16 pazienti arruolati, tutti hanno interrotto il trattamento per vari motivi: 12 a causa della progressione neoplastica, 3 a causa di effetti avversi e 1 pazienti per aver violato il protocollo di trattamento<sup>17</sup>.

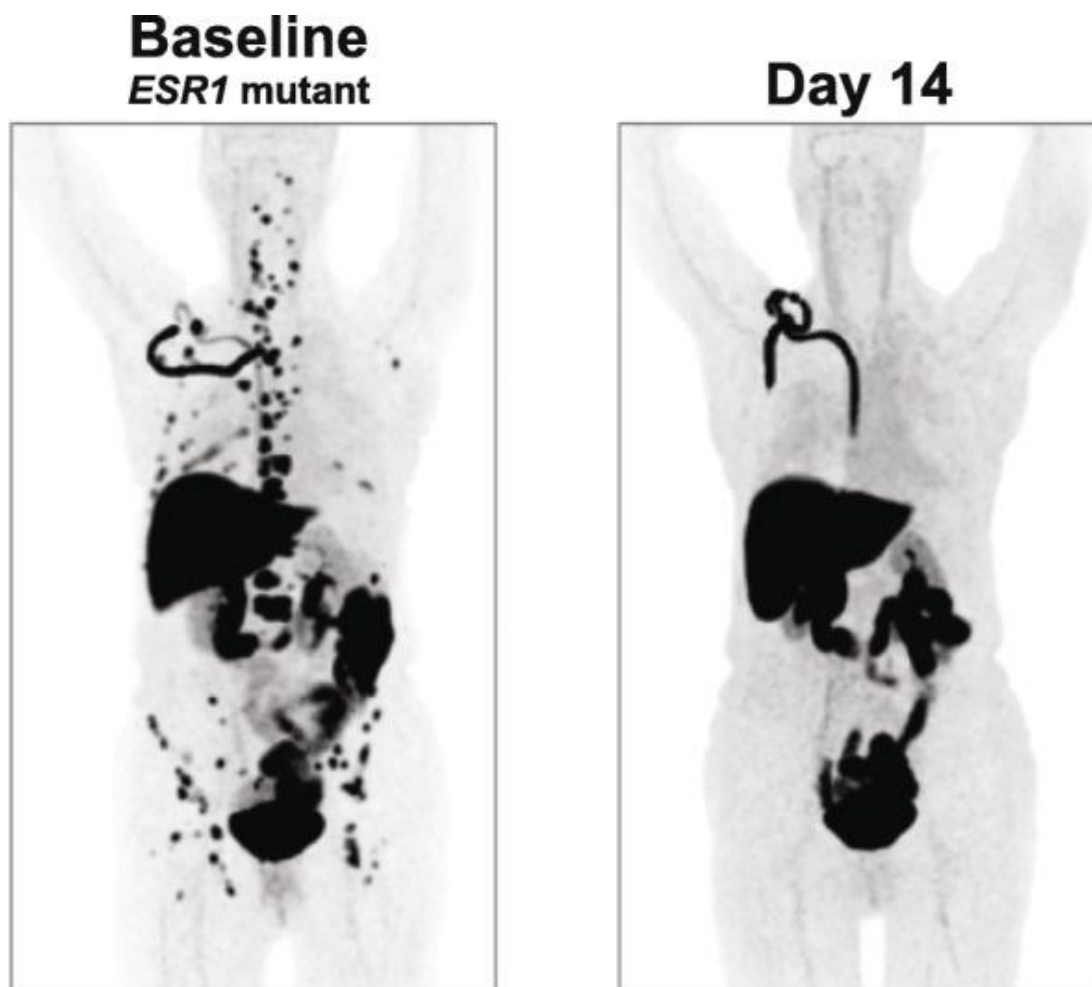
Analizzando i risultati tramite la tecnica di scansione FES-PET è possibile notare una differenza nella neoplasia in tutti i pazienti coinvolti; la riduzione dell'assorbimento di FES<sup>18</sup> rispetto al tumore in stato basale è evidente, dopo 14 giorni di trattamenti, nel

---

<sup>17</sup> L'esclusione è avvenuta a seguito della sospensione del trattamento per un periodo superiore a 7 giorni.

<sup>18</sup> FES= 16 $\alpha$ -18F-fluoro-17 $\beta$ -estradiolo

89,1% dei pazienti; questo risultato è simile in entrambe i gruppi di trattamento e non sembra essere influenzata dalla presenza o meno di mutazioni ESR1.



*Figura 11 Analisi tramite scansione FES-PET in un paziente con mutazione del gene ESR1. A sinistra il paziente a inizio trattamento con tumore basale. A destra il paziente dopo trattamento di 14 giorni con elacestrant 400mg[88].*

Il tasso complessivo di risposta oggettiva (ORR) si attesta intorno a 11,1% in 9 dei 16 pazienti trattati; uno dei pazienti ha ottenuto una risposta parziale. Il tempo necessario per notare una risposta è di 7,9 settimane e l'efficacia, è stata mantenuta per circa 22 settimane. Il tasso di beneficio clinico (CBR) è uguale a 30,8%.

La riduzione della concentrazione del recettore per gli estrogeni di almeno il 75% è stata riscontrata nel 62,5% dei pazienti a cui è stato somministrato il dosaggio da 200mg di elacestrant mentre, nel 88% dei pazienti che hanno assunto 400mg del medicinale.

Questo dimostra che il dosaggio inferiore può essere comunque efficace in tutti quei pazienti che, per ragioni di tossicità, hanno necessità di ridurre la quantità di sostanze e che, il dosaggio da 400 mg rappresenta la quantità ottimale di farmaco con cui proseguire



nei successivi studi. È corretto anche sottolineare la dimensione modesta dello studio che non permette di poter trattare delle conclusioni definitive.

In termini di sicurezza, elacestrant si è mostrato, anche in questo caso, ben tollerato in entrambi i gruppi di trattamento. La durata media del trattamento si è attestata intorno ai 4 mesi ed è stata notata una durata maggiore nei pazienti in trattamento con 400 mg di medicinale.

Dei 16 pazienti nello studio, un solo paziente ha dovuto abbandonarlo prima di raggiungere il dosaggio da 400 mg a causa di una esofagite grave (ADR di grado 3); 2 pazienti hanno interrotto il trattamento per nausea, anoressia e affaticamento. In un caso è emersa invece, tosse ed edema periferico (ADR di grado 2). Analizzando gli eventi avversi emersi, è stato stabilito che la maggior parte di questi sono di grado 2 e tra questi, ci sono soprattutto eventi a livello gastrointestinale.

In nessuno dei pazienti si sono verificati effetti collaterali di grado 4 o 5 e cambiamenti significativi in parametri vitali e nell'elettrocardiogramma[88].

## **2.5 Elacestrant: studi clinici di fase II**

Numerosi sono gli studi di fase II su elacestrant ma, molti di questi sono ancora in corso e non presentano risultati o non hanno ancora iniziato la fase di reclutamento dei pazienti. Tra gli studi di fase II che sono maggiormente avanzati e stimano di giungere a dei risultati incoraggianti nei prossimi due anni ve ne sono 3, tutti promossi e finanziati dalla Stemline Therapeutics®.

### **2.5.1 Studio Elcin[89]**

È uno studio svolto in Georgia, negli Stati Uniti, a partire dal 19 maggio 2023 e che, dovrebbe terminare il primo agosto del 2025. Si tratta di uno studio open-label in cui i pazienti sono a conoscenza di quello che viene loro somministrato.

L'obiettivo primario è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di elacestrant dopo 6 mesi di trattamento in pazienti con carcinoma mammario ER+/HER2- che non hanno mai ricevuto inibitori della CDK 4/6.

I pazienti reclutati sono 80 tra donne e uomini di età superiore ai 18 anni; a differenza degli studi precedenti, qui vengono reclutate donne in qualsiasi stati di fertilità, con alcuni

accorgimenti: le donne in età peri e pre-menopausale devono ricevere un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) per almeno 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento con elacestrant. Sono reclutate donne che hanno ricevuto almeno un'altra opzione terapeutica ormonale precedentemente e che, presentano metastasi.

I pazienti reclutati vengono osservati nei 21 giorni precedenti l'inizio del trattamento; quest'ultimo prosegue sino ad una progressione della patologia oppure sino alla comparsa di effetti collaterali avversi che costringono il paziente ad abbandonare il trial. I pazienti sono controllati ed analizzati ogni 3 mesi fino al mese 24 dall'inizio del trattamento e successivamente, fino a 28 giorni dal termine del trattamento con elacestrant per valutare eventuali effetti avversi.

I pazienti sono raggruppati in unico gruppo di trattamento il quale, riceve una singola dose di elacestrant da 400 mg in un'unica compressa assunta, per via orale, per 6 mesi.

In questo studio vengono valutati il tasso di sopravvivenza libero da progressione (PFS), la durata della risposta al trattamento, il tasso di risposta complessivo e il tasso di beneficio clinico[89].

### 2.5.2 Studio Elevate[90]

È uno studio multicentrico di fase 1b/2 che ha avuto inizio nel gennaio 2023 e dovrebbe essere portato a termine nell'agosto del 2026; nella prima fase infatti, si vuole individuare la dose ottimale di fase II (RP2D) di elacestrant che viene abbinato ad alpelisib[91], everolimus, palbociclib, abemaciclib[92] e ribociclib[93]. Nella fase successiva si valuta la sua sicurezza ed efficacia nelle varie combinazioni. I pazienti vengono reclutati con gli stessi criteri di inclusione ed esclusione previsti per lo studio Elcin (precedentemente descritto) e vengono poi suddivisi in più bracci di trattamento:

- *Gruppo A*: costituito da 50 pazienti a cui viene somministrato elacestrant e alpelisib.
- *Gruppo B*: costituito da 50 pazienti a cui viene somministrato elacestrant ed everolimus.
- *Gruppo C*: costituito da 60 pazienti a cui vengono somministrati elacestrant insieme ad abemaciclib e ribociclib.

- *Gruppo D*: costituito da 90 pazienti a cui vengono somministrati elacestrant, palbociclib, abemaciclib e ribociclib.
- *Gruppo E*: costituito da 60 pazienti a cui viene somministrato elacestrant con capivasertib[94].

La fase 1b ha coinvolto 90 pazienti mentre, la fase 2 ben 310.

<b>BRACCIO DI TRATTAMENTO</b>	<b>MEDICINALE SOMMINISTRATO</b>
<u>Gruppo A (Fase 1b)</u>	<i>elacestrant</i> 300 o 400 mg + <i>alpelisib</i> 250 o 300 mg (una volta al giorno in cicli di 28 giorni)
<u>Gruppo B (Fase 1b)</u>	<i>Elacestrant</i> 300 o 400 mg + <i>everolimus</i> 5, 7.5 o 10 mg (una volta al giorno in cicli di 28 giorni)
<u>Gruppo C (Fase 1b)</u>	<i>elacestrant</i> 100, 200 o 300 mg (una volta al giorno per 28 giorni) + 100 o 150 mg di <i>abemaciclib</i> (due volte al giorno per 28 giorni) + 400 o 600 mg di <i>ribociclib</i> (una volta al giorno per 21 giorni, poi 7 giorni di interruzione)
<u>Gruppo D (Fase 1b)</u>	<i>elacestrant</i> 300 o 400 mg (una volta al giorno per 28 giorni) + 100 o 125 mg di <i>palbociclib</i> (una volta al giorno per 21 giorni, poi 7 giorni di interruzione) + 100 o 150 mg di <i>abemaciclib</i> (due volte al giorno per 28 giorni) + 400 o 600 mg di <i>ribociclib</i> (una volta al giorno per 21 giorni, poi 7 giorni di interruzione)
<u>Gruppo E (Fase 1b)</u>	<i>elacestrant</i> 300 o 400 mg (una volta al giorno per 28 giorni) + 200, 320 o 400 mg di <i>capivasertib</i> (due volte al giorno per 4 giorni, poi 3 giorni di interruzione in cicli da 28 giorni)

Nella fase 2 dello studio è stato invece utilizzata la dose raccomandata per la fase 2 (RP2D, recommended phase II dose).

Lo scopo di questo studio è quello di valutare la dose tossica durante il primo ciclo di trattamento, il tasso di beneficio complessivo, il tasso di sopravvivenza libero da progressione e la durata della risposta al farmaco[95].

### 2.5.3 Studio Electra[96]

È uno studio multicentrico, a livello internazionale, open-label di fase 1b/2; viene analizzata l'efficacia di elacestrant insieme ad abemaciclib nel carcinoma mammario

ER+/HER2- in donne e uomini con o senza metastasi cerebrali (fase 1b) per valutare la RP2D; nella fase 2 vengono analizzati pazienti con metastasi cerebrali attive.

I pazienti reclutati sono stati 106 e per poter partecipare allo studio, dovevano aver ricevuto una precedente terapia farmacologica per le metastasi cerebrali e aver registrato, a seguito di questa, una progressione della patologia.

I pazienti sono stati suddivisi in 3 coorti:

- *Gruppo A*: elacestrant 300 mg al giorno + abemaciclib 100 mg due volte al giorno.
- *Gruppo B*: elacestrant 400 mg al giorno + abemaciclib 100 mg due volte al giorno.
- *Gruppo C*: elacestrant 400 mg al giorno + abemaciclib 150 mg due volte al giorno.

Nella fase successiva dello studio ai pazienti è stata somministrata la dose RP2D di entrambi i farmaci.

L'obiettivo di questo studio è quello di raccogliere dati inerenti al tasso di risposta oggettivi, all'efficacia della combinazione dei farmaci sulle metastasi cerebrali, la durata della risposta al trattamento e il tasso di sopravvivenza libero da progressione (PFS).

Come già riferito al San Antonio Breast Cancer Symposium del 2023, i primi risultati di questo studio mostrano un profilo di tolleranza e sicurezza ben gestibile, con un'efficacia promettente indipendentemente dal sito di metastasi; attualmente non sono stati riportati effetti collaterali avversi in grado di far abbandonare lo studio e non sono stati registrati casi di tossicità dose-limitanti [97].

Lo studio ha avuto inizio nell'agosto del 2022 e dovrebbe essere portato a termine nel febbraio del 2025[96].

#### 2.5.4 Studio per valutare la sicurezza e l'efficacia di elacestrant in donne in postmenopausa con sintomi vasomotori da moderati a gravi [98]

Uno studio di fase 2b ha valutato il comportamento di elacestrant relativamente ai sintomi vasomotori da moderati a gravi (ES: vampate di calore), tipici in donne di età postmenopausale. È uno studio avviato nel 2015 e portato a termine nel maggio 2018, di tipo

multicentrico, in doppio cieco<sup>19</sup> e randomizzato, in cui l'efficacia di elacestrant viene comparata a quella di un placebo.

I pazienti aderenti sono in totale 139; questi sono donne in menopausa con un'età compresa tra i 40 e i 65 anni con sintomi vasomotori. Durante il trattamento è stato chiesto loro di interrompere l'utilizzo di eventuali farmaci: ormoni vaginali, estrogeni e progestinici (anche in combinazione) e dispositivi intrauterini (IUD).

Le donne reclutate sono state seguite per 12 settimane in modo tale che un numero uguale di pazienti assumesse sia il farmaco in studio che il placebo e poi, per 2 settimane dall'interruzione della somministrazione del medicinale. I pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi e hanno ricevuto altrettanti trattamenti differenti: elacestrant da 5, 10 e 20 mg/die e l'ultimo gruppo, ha ottenuto il placebo.

Studi pre-clinici avevano individuato un potenziale di elacestrant in questa tipologia di sintomi ottenendo però, anche risultati contrastanti. Questo studio clinico di fase 2b ha dimostrato un'efficacia di elacestrant nel ridurre i sintomi vasomotori da moderati a gravi con un comportamento dose-dipendente: l'efficacia infatti, è stata ottenuta a dosaggi bassi di medicinale mentre, aumentando la concentrazione di farmaco i benefici non sono arrivati o addirittura, si è ottenuta un'azione controproducente rispetto al placebo.

Questo dimostra l'attività dose-dipendente di elacestrant che, al di sotto di certi dosaggi, si comporta come un SERM, vantando un'attività agonista mentre, a dosaggi più elevati diventa un antagonista[99]; l'utilizzo del medicinale per ridurre i sintomi vasomotori da moderati a gravi è stato escluso.

## **2.6 EMERALD trial (Fase III)**

I promettenti risultati registrati negli studi precedenti hanno permesso ad elacestrant di giungere alla fase III degli studi clinici ed entrare così nello studio Emerald a maggio del 2019.

Emerald è un trial clinico multicentrico<sup>20</sup>, open-label e randomizzato che, valuta l'efficacia e la sicurezza di elacestrant mettendolo in relazione alla terapia endocrina

---

<sup>19</sup> Doppio cieco: il paziente e lo sperimentatore/medico non sanno quale trattamento venga somministrato al paziente (Roche.it).

<sup>20</sup> Lo studio ha coinvolto 228 centri in 17 Paesi.

standard (SOC)<sup>21</sup> di riferimento per donne con carcinoma mammario ER+/HER2- localmente avanzato o metastatizzato a seguito di trattamento endocrino con inibitori dell'aromatasi o inibitori della CDK 4/6.

I pazienti reclutati sono donne in menopausa e uomini di età superiore ai 18 anni con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico che abbiano subito un trattamento farmacologico nei 28 giorni precedenti all'inizio dello studio; l'età media dei pazienti si attesta intorno ai 63 anni. Prima dell'inizio del trattamento i pazienti sono stati sottoposti ad analisi attraverso elettrocardiogramma, esame ematologico, esame per valutare la presenza della mutazione ESR1. I dati relativi a questa mutazione sono stati però tenuti nascosti durante lo studio.

Queste analisi sono state condotte prima dell'inizio dello studio e poi, il giorno 1 e 15 del primo ciclo di trattamento, il primo giorno dei cicli di trattamento successivi e al termine dello studio. I partecipanti sono stati seguiti al termine dello studio per un periodo di follow-up di 30 giorni per valutare eventuali effetti collaterali avversi.

Lo studio è organizzato in modo tale che vi sia un'assegnazione casuale del trattamento tra elacestrant e terapia endocrina standard (rapporto 1:1). Il farmaco in studio viene somministrato una volta al giorno in compresse e con un dosaggio di 400 mg; dosi più basse di elacestrant possono essere somministrate a seguito di fenomeni tossici.

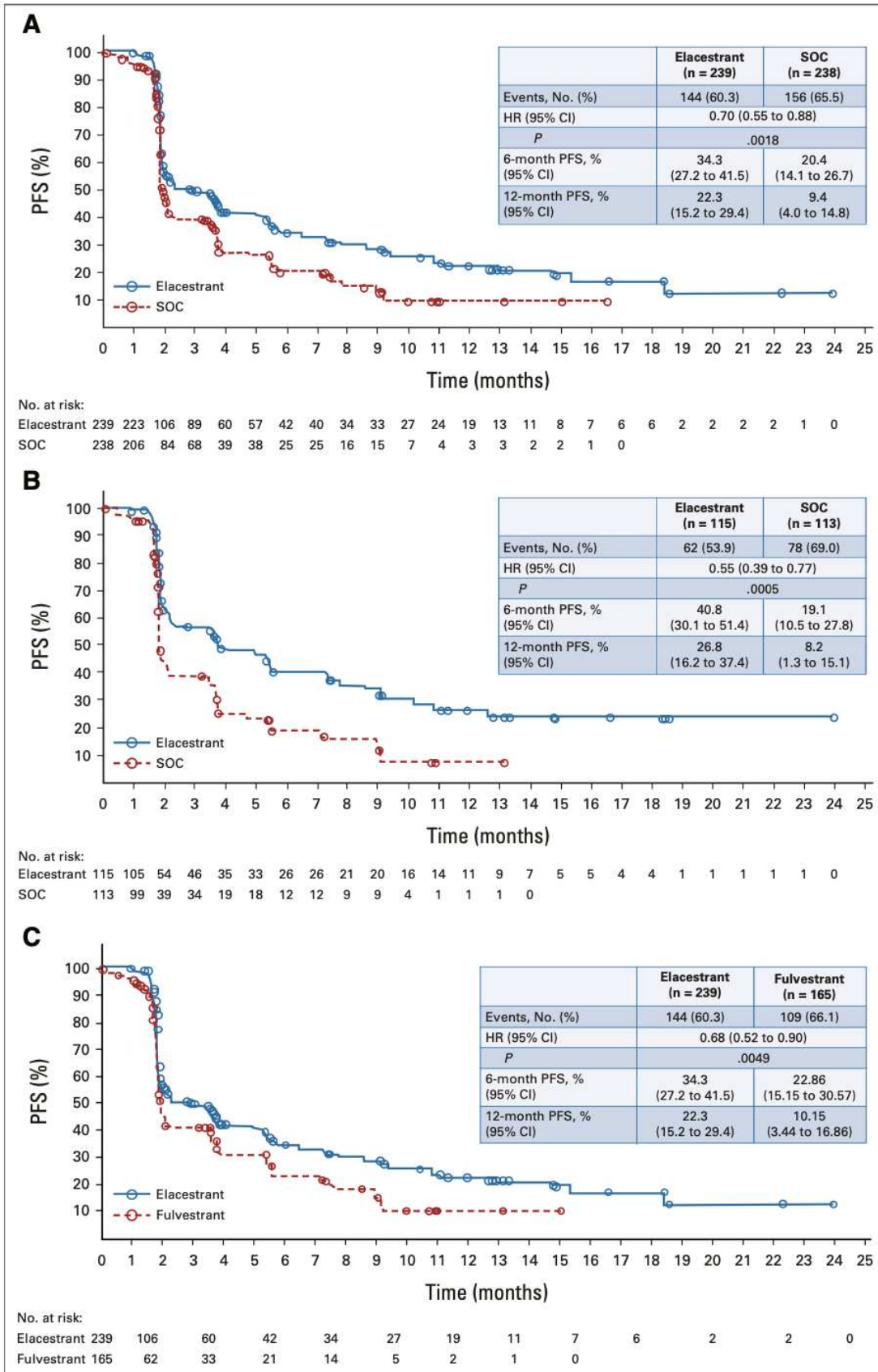
Il medico nello studio provvederà a stabilire il trattamento endocrino standard scegliendo tra alcuni farmaci: fulvestrant, anastrozolo, letrozolo, exemestano; la scelta dovrà tener conto del farmaco precedentemente somministrato al paziente.

A 239 soggetti è stato somministrato elacestrant mentre, a 238 la terapia SOC.

L'obiettivo dello studio era quello di valutare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei vari gruppi; in particolare, era richiesto raggiungere un numero di 340 pazienti (senza mutazione ESR1) con PFS per dimostrare una potenza del 92% di elacestrant e, nel gruppo con mutazioni ESR1 un numero di 160 PFS per un'efficacia pari all'80%. Altri endpoints erano la sopravvivenza globale, il tasso di risposta oggettiva, il tasso di beneficio clinico e la durata della risposta al trattamento.

---

<sup>21</sup> Con terapia endocrina standard si intende il trattamento farmacologico con fulvestrant o con inibitori dell'aromatasi.



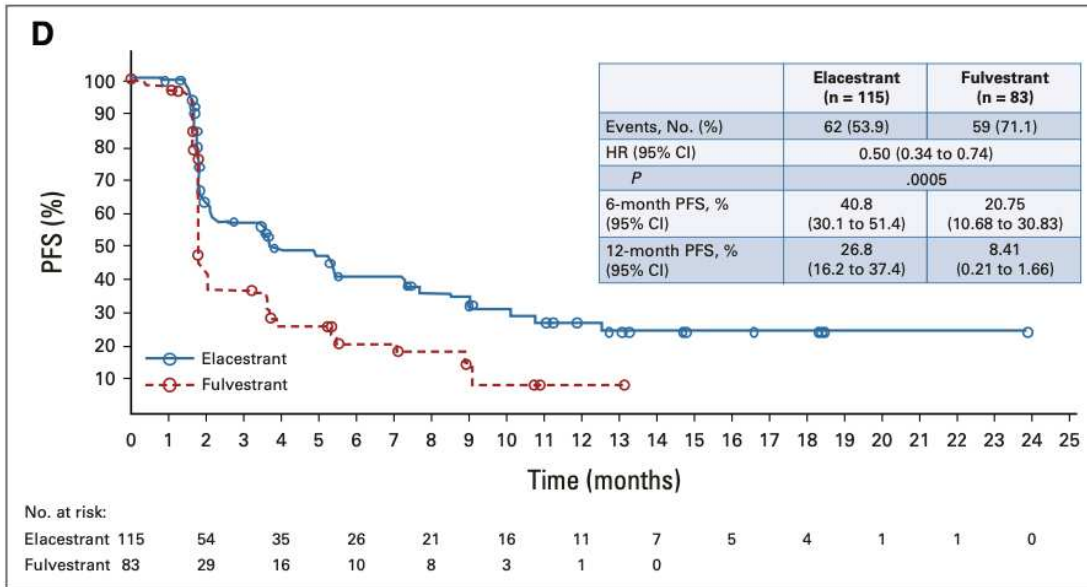


Figura 12. In tutti i grafici viene confrontata la percentuale di PFS. Nel grafico A elacestrant viene paragonato al trattamento con SOC; nel grafico B elacestrant e SOC vengono confrontati nei pazienti con mutazioni ESR1; nel grafico C abbiamo elacestrant da una parte e il fulvestrant dell'altra; infine, nel grafico D elacestrant viene confrontato con il fulvestrant nei pazienti con mutazioni ESR1. I risultati dimostrano una maggiore efficacia di elacestrant in tutti i gruppi in trattamento, con dati particolarmente incoraggianti nella coorte con mutazione ESR1. [100]

Una differenza significativa nella PFS è stata osservata nei vari gruppi; infatti, valutando la PFS a 6 mesi, il gruppo trattato con elacestrant registra un valore di 34,3% mentre, il gruppo trattato con SOC di 20,4%. A supporto di questi dati è l'analisi della PFS a 12 mesi che è pari al 22,3% nel gruppo elacestrant e solo del 9,4% nel gruppo trattato con terapia endocrina standard.

Inoltre, il dato di PFS nel gruppo trattato con elacestrant è stato superiore in quei pazienti che presentavano una mutazione ESR1. Elacestrant ha mostrato un'efficacia superiore rispetto a fulvestrant e agli inibitori dell'aromatasi.

In termini di sicurezza, il gruppo trattato con elacestrant ha portato ad effetti collaterali nel 92% dei pazienti rispetto all'86% del trattamento SOC; è bene sottolineare che gli effetti maggiormente registrati sono di grado 1 o 2: nausea, affaticamento, vomito e diminuzione dell'appetito.

Gli ADR di grado 3 o 4 sono stati valutati nel 27% dei pazienti in trattamento con elacestrant e nel 20,5% dei pazienti con trattamento SOC. Tra questi effetti, i principali sono stati: nausea, mal di schiena e aumento dei valori di alanina amino transferasi (ALT).



In nessun caso sono stati registrati effetti avversi a livello cardiaco o a livello oculare e, nessuno dei pazienti reclutati è deceduto per cause direttamente correlate al trattamento in atto.

AEs <sup>e</sup> Occurring in ≥ 10% of Patients in Any Arm	Elacestrant		Total		Fulvestrant		AI	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Nausea	83 (35.0) <sup>d</sup>	6 (2.5)	43 (18.8)	2 (0.9)	26 (16.1)	0	17 (25.0)	2 (2.9)
Fatigue	45 (19.0)	2 (0.8)	43 (18.8)	2 (0.9)	35 (21.7)	1 (0.6)	8 (11.8)	1 (1.5)
Vomiting	45 (19.0) <sup>e</sup>	2 (0.8)	19 (8.3)	0	12 (7.5)	0	7 (10.3)	0
Decreased appetite	35 (14.8)	2 (0.8)	21 (9.2)	1 (0.4)	12 (7.5)	0	9 (13.2)	1 (1.5)
Arthralgia	34 (14.3)	2 (0.8)	37 (16.2)	0	28 (17.4)	0	9 (13.2)	0
Diarrhea	33 (13.9)	0	23 (10.0)	2 (0.9)	14 (8.7)	1 (0.6)	9 (13.2)	1 (1.5)
Back pain	33 (13.9)	6 (2.5)	22 (9.6)	1 (0.4)	16 (9.9)	1 (0.6)	6 (8.8)	0
AST increased	31 (13.1)	4 (1.7)	28 (12.2)	2 (0.9)	20 (12.4)	2 (1.2)	8 (11.8)	0
Headache	29 (12.2)	4 (1.7)	26 (11.4)	0	18 (11.2)	0	8 (11.8)	0
Constipation	29 (12.2)	0	15 (6.6)	0	10 (6.2)	0	5 (7.4)	0
Hot flush	27 (11.4)	0	19 (8.3)	0	15 (9.3)	0	4 (5.9)	0
Dyspepsia	24 (10.1)	0	6 (2.6)	0	4 (2.5)	0	2 (2.9)	0
ALT increased	22 (9.3)	5 (2.1)	23 (10.0)	1 (0.4)	17 (10.6)	0	6 (8.8)	1 (1.5)

Abbreviations: AE, adverse event; AI, aromatase inhibitor; SOC, standard of care.  
<sup>a</sup>AE severity was graded according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.  
<sup>b</sup>No fatal events were attributed to study drug by the investigator.  
<sup>c</sup>Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0.  
<sup>d</sup>Grade 1 nausea, n = 59 (24.9%); grade 2 nausea, n = 18 (7.6%); grade 3 nausea, n = 6 (2.5%); and no patients experienced grade 4 nausea. Percentages reflect maximum grade experienced.  
<sup>e</sup>Grade 1 vomiting, n = 36 (15.2%); grade 2 vomiting, n = 7 (3.0%); grade 3 vomiting, n = 2 (0.8%); and no patients experienced grade 4 vomiting. Percentages reflect maximum grade experienced.

Figura 13 Effetti collaterali avversi di elacestrant nei vari gruppi di trattamento

In base ai risultati ottenuti è possibile affermare che elacestrant ha un PFS maggiore rispetto al trattamento ad oggi previsto, sia nella coorte generale che in quella con ESR1 mutato; infatti, si registra una riduzione della progressione di patologia o della morte nel 30% dei pazienti senza mutazione e di ben 45% nei pazienti con mutazioni di ESR1.

Il farmaco in studio si presenta come una valida alternativa ai trattamenti ad oggi conosciuti soprattutto, in quei pazienti con carcinoma mammario resistente alle terapie endocrine standard; un ulteriore vantaggio del farmaco in studio è la sua somministrazione per via orale. Elacestrant dimostra di essere un farmaco ben tollerato con una tossicità gestibile[100].

## 2.7 Farmacocinetica, sicurezza ed approvazione di elacestrant

Gli studi su elacestrant hanno voluto valutare anche le sue caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche e la sua sicurezza. In particolare, due studi hanno valutato questi aspetti di elacestrant e sono stati identificati come: 001 e 004[101].

Si tratta di studi che hanno arruolato donne in post-menopausa di età compresa tra 40 e 75 anni, prevalentemente non ispaniche e con un indice di massa corporea simile, compreso tra i 18 e i 30 kg/m<sup>2</sup>.

Lo studio 001 ha somministrato dosi singole di elacestrant che vanno da 1 a 200 mg al giorno e dosaggi multipli da 10 a 200 mg al giorno.

Somministrato a digiuno, elacestrant ha mostrato un rapido assorbimento con un  $t_{max}$  compreso tra 1,6 e 3,3 ore. La concentrazione plasmatica del farmaco ha seguito un andamento proporzionale al dosaggio infatti, è aumentato notevolmente alla dose più alte di medicinale; la concentrazione plasmatica è però aumentata più lentamente nel momento in cui elacestrant è stato somministrato alla fine di un pasto ricco di grassi e ad elevato contenuto calorico mostrando quindi, una influenza nell'assorbimento del farmaco relativamente all'alimentazione.

Lo studio 004 voleva invece, valutare la dose massima tollerata di elacestrant e per questo, è stato dato alle pazienti un dosaggio di elacestrant da 200 fino a 1000 mg al giorno. Al termine del settimo giorno di trattamento e al raggiungimento della dose di 1000 mg giornalieri, lo steady state era già stato raggiunto e la concentrazione plasmatica era elevata.

Per valutare se il farmaco abbia o meno la capacità di attraversare la barriera emato-encefalica, è stata eseguita una scansione PET statica/dinamica che ha valutato il raggiungimento di ER $\alpha$  cerebrale nell'83% dei pazienti a cui è stato somministrato un dosaggio di 200 mg di elacestrant e nel 92% dei pazienti trattati con elacestrant 500mg; le concentrazioni nel liquido cerebrospinale sono però rimaste contenute.

Osservando i dati di entrambi gli studi è possibile osservare un  $t_{max}$  medio compreso tra 1 e 3,9 ore con un rapido assorbimento orale; inoltre, ampio è il volume di distribuzione del farmaco che si attesta intorno ai 25 L/kg; questo, indica un'ottima distribuzione del farmaco dal sangue ai vari distretti del corpo. Il tempo di eliminazione elevato e l'ampia biodisponibilità permettono a questo farmaco di poter essere somministrato un'unica volta al giorno.

In termini di sicurezza, è bene sottolineare che, nello studio 001 tutti i pazienti hanno terminato il trattamento, ad eccezione di un paziente che ha preferito abbandonare al termine della prima somministrazione; nessuno però dei pazienti ha abbandonato a causa

di effetti collaterali direttamente attribuibili al farmaco in studio. In questo studio, 62 pazienti hanno ottenuto il trattamento con elacestrant e 18 quello con un placebo; le reazioni avverse si sono verificate rispettivamente nel 39% e nel 27% dei reclutati. I principali effetti registratisi sono a livello gastrointestinale. Ai dosaggi più elevati (200 mg) sono stati registrati: secchezza delle fauci, dolori, mal di testa, nausea.

Nello studio 004 invece, su 47 soggetti totali, 9 hanno abbandonato il trattamento a causa di effetti collaterali avversi avvenuti tutti a dosaggi superiori di 500 mg al giorno di farmaco. I principali effetti collaterali osservati sono di grado 1 e 2 e comprendono: nausea, diarrea, vomito, dispepsia, ipersecrezione salivare. Gli ADR di grado 3 si sono verificati in 5 pazienti e sono stati: spasmi esofagei, vomito, dolore esofageo e sincope; nessun effetto collaterale di grado 4 è stato registrato.

In entrambi gli studi non si sono registrati morti o ADR gravi e, la maggior parte delle reazioni avverse è stata transitoria e risolta entro 5 giorni.

La dose massima tollerata (MTD) non è stata raggiunta e si è notato che il farmaco rimane ben tollerato se somministrato oralmente con dosaggi  $\leq$  a 500 mg al giorno[102].

Numerosi sono ancora gli studi in corso per valutare elacestrant.

Il problema di questo nuovo SERD orale è sicuramente economico poiché il suo costo è notevolmente più elevato rispetto a quello delle terapie standard già presenti sul mercato; in America infatti, il costo di 30 compresse da 345 mg ciascuna di elacestrant è di 22.511,06 \$.

Uno studio di Zeng et al. [103] ha effettuato un'analisi costo-beneficio su elacestrant negli Stati Uniti d'America; lo studio mette a confronto il nuovo SERD orale con la terapia endocrina standard (SOC), ponendo particolare attenzione al fulvestrant. Lo studio è stato articolato seguendo lo schema dell'EMERALD trial: da una parte abbiamo pazienti trattati con 400 mg di elacestrant o, in caso di tossicità, con dosaggi inferiori mentre, dall'altra ci sono pazienti trattati con SOC: fulvestrant, anastrozolo, letrozolo, exemestano.

Per valutare il reale vantaggio di elacestrant sono stati raccolti dati relativi ai costi sanitari degli americani, includendo i costi per l'acquisto dei farmaci, per le spese amministrative e mediche, per il fine vita e i costi legati agli effetti collaterali gravi; i prezzi di mercato

invece, sono stati ricavati dalle pubblicazioni presenti in letteratura, dal sito dell'FDA e infine, da stime.

I risultati hanno mostrato un aumento in termini di QALY (qualità di vita guadagnata) superiore a 0,08 nel gruppo trattato con elacestrant mentre, il costo incrementale del SERD è stato di 754.158 \$; il rapporto incrementale cost-efficacia (ICER) è aumentato di 8.672.360 dollari/QALY.

Il valore si è dimostrato superiore alla soglia della disponibilità a pagare (WTP) fissata a 150.000 dollari/QALY negli USA, secondo Neumann et al. [104].

Secondo questo studio quindi, nonostante elacestrant dimostri un significativo vantaggio rispetto al fulvestrant, in termini di efficacia e aderenza al trattamento da parte del paziente, non ci sarebbero i dati necessari a dimostrare un vantaggio per gli americani [103]; è bene sottolineare però che lo studio mostra dei limiti: alcuni parametri infatti, sono stati stimati o ipotizzati e spesso non può essere esaustivo della reale pratica clinica comprendente numerosi variabili, eccessive da analizzare in un singolo studio.

Elacestrant è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti il 27 gennaio del 2023[105].

Il gruppo Radius Health possiede tutti i diritti relativi al farmaco e, nel luglio del 2020 è stato stipulato un accordo con l'azienda Menarini per la commercializzazione globale di elacestrant; negli Stati Uniti invece, la commercializzazione è affidata all'azienda Stemline Therapeutics[106].

Il farmaco viene venduto con il nome commerciale di Orserdu® sottoforma di compresse da 345 e da 86 mg contenenti rispettivamente, 400 e 100 mg di elacestrant; è consigliata l'assunzione del medicinale con il cibo per prevenire e ridurre effetti collaterali avversi gastrointestinale come nausea e vomito.

Elacestrant è metabolizzato a livello epatico, principalmente dal citocromo CYP3A4 ma anche, dal CYP2A6 e CYP2C9; per questo motivo, è controindicata la somministrazione del farmaco se si assumono medicinali inibitori del CYP3A4 perché aumenterebbero l'azione di elacestrant esponendo il soggetto ad un maggior rischio di reazioni avverse. Se non si può evitare la somministrazione del forte inibitore del CYP3A4 allora, la dose di elacestrant deve essere ridotta sino a 86 mg al giorno; non è prevista invece una rimodulazione della dose nel caso di uso concomitante di blandi inibitori del CYP3A4.

Sconsigliato è anche l'uso di elacestrant con induttori del CYP3A4 che invece, andrebbero a ridurre la potenza e l'efficacia del medicinale; un breve utilizzo ( $\leq 3$  giorni) di un potente o moderato induttore del CYP3A4 non costringe ad adeguare il dosaggio di elacestrant. Elacestrant interferisce anche con la somministrazione di digossina e rosuvastatina andando ad aumentare l'esposizione di queste ultime.

Inoltre, è sconsigliato l'uso di elacestrant in pazienti con insufficienza epatica grave[107] e con insufficienza renale grave; non è previsto invece, un adeguamento in caso di lievi casi di compromissione.

La somministrazione di elacestrant deve essere valutata con attenzione in quei pazienti a rischio di eventi tromboembolici infatti, frequenti sono i casi di eventi cardiocircolatori in pazienti con carcinoma mammario. La presenza di effetti collaterali avversi di grado 2 può essere seguita da una interruzione temporanea nella somministrazione del farmaco; questo deve assolutamente avvenire nel caso di ADR di grado 3, sino a quando gli effetti avversi non sono rientrati e dopo, il farmaco potrà essere assunto nuovamente con un dosaggio ridotto pari a 258 mg giornalieri; se sono presenti ADR di grado 4 potrebbe essere necessario sospendere definitivamente la somministrazione di elacestrant.

Il dosaggio giornaliero di elacestrant non deve essere di per sé adeguato all'età del paziente ma, particolare attenzione deve essere posta ai soggetti di età superiore ai 75 anni per i quali, non sono stati effettuati studi che dimostrino la sicurezza del farmaco.

Il farmaco non deve essere assunto da donne in gravidanza o in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi; anche se non sono presenti studi *ad hoc* su questa popolazione, elacestrant potrebbe causare problemi al nascituro.

Nello stesso modo, si deve evitare l'allattamento al seno durante il trattamento con questo medicinale e nei successivi 7 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose di elacestrant; anche se non ancora dimostrato con certezza, il nuovo SERD potrebbe causare problematiche relative alla fertilità di uomini e donne.

L'assunzione giornaliera di elacestrant deve essere fatta preferibilmente alla stessa ora del giorno ma, se la dose viene saltata, si ha tempo fino a 6 ore per la consueta assunzione altrimenti, il farmaco verrà assunto il giorno successivo al solito orario[108].

In Europa, l'EMA ha dato il suo parere positivo all'immissione in commercio il 15 settembre 2023[109].

Ad oggi, l'AIFA ha approvato la commercializzazione di elacestrant che resta però un medicinale soggetto a monitoraggio addizionale<sup>22</sup>. Questo tipo di accortezza si rende necessaria in quanto, nonostante i vari studi a supporto della sicurezza e tollerabilità del farmaco, il suo utilizzo da parte di una popolazione notevolmente più ampia di quella testata, potrebbe portare alla luce nuovi effetti collaterali meno comuni[110]; la scelta di elacestrant come terapia farmacologica deve essere fatta da un medico oncologo dopo che il paziente è stato sottoposto ad analisi per valutare le mutazioni di ESR1.

---

<sup>22</sup> I medicinali soggetti a questo monitoraggio richiedono una particolare attenzione in termini di reazioni avverse; si tratta di farmaci contenenti nuove sostanze attive entrate in commercio dopo il 1° gennaio 2011, farmaci biologici o biosimilari per cui non è stato possibile analizzare attentamente i dati post-commercializzazione, farmaci approvati in contesti del tutto eccezionali e medicinali soggetti a studi di sicurezza a seguito dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse possono essere fatte sia dai pazienti che dal personale sanitario. (AUSL Parma).



## CONCLUSIONI

Elacestrant è attualmente l'unico SERD con somministrazione orale approvato nel territorio europeo; gli studi effettuati e conclusi sino ad ora, hanno dimostrato un'ottima efficacia del farmaco, un valore della progressione libera da malattia (PFS) superiore rispetto alle terapie precedentemente presenti in commercio e hanno svelato, una particolare attitudine del medicinale ad essere determinante nelle isoforme con mutazioni ESR1 oltrepassando i risultati già raggiunti con il fulvestrant; proprio nei carcinomi che presentano queste mutazioni, non erano ancora presenti degli agenti specifici ed è in queste neoplasie che il trattamento con elacestrant diventa molto importante.

Il fulvestrant, nonostante rappresenti ancora un caposaldo della terapia mammaria, mostra dei limiti in termini di solubilità e di conseguenza, nella somministrazione; questo invece, rappresenta uno dei grandi vantaggi di elacestrant che permette di ottenere un'efficacia del tutto simile o superiore al fulvestrant con una singola somministrazione giornaliera per via orale.

Inoltre, l'elevata lipofilia di elacestrant permette di attraversare facilmente la barriera emato-encefalica, raggiungere il sistema nervoso ed essere efficace in quelle neoplasie con metastasi cerebrali.

Carcinomi mammari avanzati possono diventare poco o per nulla responsivi al fulvestrant e in questi casi diventa fondamentale la possibilità di utilizzare elacestrant.

I risultati già ottimisti su elacestrant hanno permesso di avviare e sviluppare nuovi studi sul farmaco, includendo in questi anche donne in pre-menopausa, per valutarne l'efficacia e la sicurezza su una coorte più ampia e ottimizzare la strategia terapeutica. Ad oggi infatti, sono presenti vari studi pre-clinici e clinici in corso; uno di questi è lo studio di fase 1b/2 ELONA, che ha iniziato il reclutamento dei pazienti nel 2022 ed è tutt'ora in sviluppo. In questo studio, elacestrant viene somministrato in combinazione con l'onapristone, un farmaco anti-progestinico che agisce impedendo al recettore per il progesterone di andare incontro a dimerizzazione; l'efficacia di questo farmaco nel carcinoma mammario era già stato dimostrato in altri studi.



Lo studio ELONA<sup>23</sup> [111] ha reclutato donne e uomini con un'età superiore ai 18 anni, indipendentemente dalla loro situazione di fertilità, a patto che avessero un carcinoma mammario HR+/HER2- trattato precedentemente con una terapia ormonale e un inibitore CDK 4/6. L'endpoint primario di questo studio è quello di valutare l'efficacia di questa combinazione di farmaci in termini di PFS, ORR e durata della risposta; in secondo luogo verranno analizzate anche la tollerabilità e la sicurezza.

Un altro studio in corso d'opera prevede la collaborazione tra Menarini® e Carrick Therapeutics®<sup>24</sup> in cui, il nuovo SERD verrà somministrato in combinazione con sumuraciclib, un inibitore della CDK7, ciclina importante nella regolazione del ciclo cellulare, nella trascrizione di geni importanti nella carcinogenesi e nelle resistenze alla terapia ormonale; il vantaggio principale di questa combinazione è la somministrazione orale [112]. L'obiettivo sarà valutare l'efficacia e la sicurezza dei due farmaci in co-somministrazione.

Dai risultati fino ad ora ottenuti e dai trials ancora in corso, emerge che elacestrant sia un farmaco in generale ben tollerato e che non presenti degli effetti collaterali molto differenti rispetto a quelli registrati con i farmaci già approvati in passato; infatti, i dati registrati fino ad oggi da Eudravigilance<sup>25</sup>, grazie alle segnalazioni fatte da personale sanitario e non, mostrano come il 98,4% degli ADR si sia verificato nel sesso femminile, coinvolgendo per il 49,2% la fascia d'età compresa tra i 65 e gli 85 anni; le segnalazioni di ADR sono state riportate soprattutto in territorio americano, dove elacestrant è stato registrato prima e riguardano per lo più disturbi generali, stanchezza e disordini gastrointestinali.

Elacestrant non è però l'unico SERD orale di interesse; infatti, numerosi sono gli studi pre-clinici e clinici in corso di altri farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica, che mostrano dei risultati promettenti. Tra questi, *camizestrant* ha dimostrato negli studi di migliorare i valori di PFS rispetto al fulvestrant; inoltre, al dosaggio di 150 mg è riuscito a migliorare il PFS anche in pazienti con mutazioni ESR1 (9,2 mesi rispetto ai 2,2 registrati con il fulvestrant); dimostra di essere ben tollerato con ADR di lieve o media entità come disturbi visivi, nausea e bradicardia [113].

---

<sup>23</sup> Codice identificativo studio: NCT05618613.

<sup>24</sup> Codice identificativo dello studio: NCT05963997

<sup>25</sup> Eudravigilance: database dell'EMA per la segnalazione di sospetti effetti collaterali avversi dei farmaci.

Altri esempi di SERD orali in corso di studio sono il *rintodestrant*, un medicinale che nei primi clinical trial è risultato efficace in pazienti non pre-trattati con inibitori CDK4/6 e sembrerebbe anche efficace in caso di mutazioni ESR1; infine, c'è l'*imlunestrant*, efficace in pazienti di età pre e post-menopausale pre-trattate con altre linee terapeutiche [114].

Non tutti i SERD di nuova generazione hanno però avuto successo; tra questi amcenestrant, nei primi studi di fase I e II, ha mostrato un'efficacia comparabile a quella di elacestrant, con un'azione propensa verso le mutazioni ESR1; ha inoltre riportato risultati simili a quelli di Orserdu®, anche in termini di tossicità e sicurezza. Nonostante i primi risultati fossero ottimisti, il programma di sviluppo clinico di amcenestrant è stato interrotto perché non è riuscito a raggiungere l'endpoint primario nello studio AMEERA-3 [115]; infatti, il SERD in studio non ha mostrato dei risultati migliori in termini di PFS rispetto alla terapia standard effettuata con fulvestrant [116].

Anche il *giredestrant*, in uno studio di fase II, non ha mostrato dei valori di PFS migliori rispetto agli inibitori dell'aromatasi o al fulvestrant [114].

Diversi sono i SERD in studio che potrebbero portare una rivoluzione nella terapia del cancro alla mammella, mostrando un'efficacia superiore alle terapie standard già presenti in commercio, senza aumentare la tossicità e il rischio di effetti collaterali avversi, offrendo al paziente la comodità della somministrazione per via orale.

Il cancro al seno rappresenta quanto mai una patologia attuale; a differenza di quanto accadeva fino a qualche anno fa, adesso questa neoplasia sembra maggiormente superabile. Negli ultimi decenni infatti, numerosi sono stati i passi avanti della ricerca oncologica per il carcinoma mammario; questo ha permesso di registrare tassi di sopravvivenza post-diagnosi che si avvicinano al 90%.

Grazie ai progressi registrati, ad oggi, alcune tipologie di cancro al seno sono completamente affrontabili; per questo motivo, l'attenzione dei ricercatori e delle case farmaceutiche si è spostata verso le neoplasie più difficili da trattare: i carcinomi metastatici<sup>26</sup> e quelli triplo-negativo; è bene sottolineare che diversi miglioramenti terapeutici sono già stati raggiunti tanto che negli ultimi anni la prospettiva di vita di

---

<sup>26</sup> Il tumore alla mammella metastatico rappresenta una fetta importante delle pazienti; sono infatti quasi 40 mila le donne in Italia con questa diagnosi.

donne con cancro metastatico è triplicata [117]; questo è stato possibile grazie ai nuovi anticorpi monoclonali arrivati in commercio e alle terapie ormonali sempre più efficaci.

Da un punto di vista farmacologico, l'approccio terapeutico è andato via via modificandosi nel corso degli anni; infatti, se in passato la chemioterapia era la terapia cardine delle neoplasie, ad oggi, è maggiormente indicata per recidive e tumori maggiormente aggressivi, preferendo trattare tumori benigni con dosaggi più bassi o con altri farmaci, senza mai andare ad inficiare l'efficacia finale della terapia [117].

L'avvento di nuovi SERD orali e farmaci inibitori del checkpoint immunitario rappresenta sicuramente uno dei principali progressi fatti nella terapia mammaria.

Anche il trattamento chirurgico ha subito importanti modifiche ed è stato stravolto nelle sue fondamenta grazie al pensiero di Umberto Veronesi, passando cioè dalla "massima terapia tollerata" alla "minima terapia efficace" e ponendo al centro di ogni trattamento le esigenze della paziente e il suo benessere, senza mai sacrificare l'efficacia terapeutica.

I successi terapeutici ottenuti negli ultimi anni non passano solamente dalle innovazioni farmacologiche, ma sono dovute anche a campagne informative, pubblicazioni ed articoli che hanno permesso al cancro di non essere più un tabù, ma un problema attuale e superabile. È proprio questo cambiamento di mentalità nella società che ha permesso di diagnosticare quanto prima le neoplasie; un obiettivo per il futuro è sicuramente quello di mettere a punto programmi di screening e test diagnostici che permettano di diagnosticare questa patologia nel suo stadio iniziale, più facile da trattare. La sfida è quella di avvicinare sempre più le donne allo screening preventivo, con particolare attenzione alle donne in giovane età, e far sì che gli strumenti diagnostici permettano un'analisi sempre più precisa, ma anche il meno invasiva possibile.

A tal proposito, l'intento futuro è anche quello di eliminare le disuguaglianze tra i vari Paesi; ad oggi infatti, non tutti i cittadini nel mondo possono accedere agli stessi strumenti diagnostici. Uno studio effettuato dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) ha rilevato che, nel loro studio, in America e Canada solo il 6% delle donne aveva diagnosi di tumore metastatico o avanzato, mentre nell'Africa sub-sahariana questo avveniva per il 24% delle donne, mostrando una netta disuguaglianza tra i Paesi, che poi si ripercuote sul tasso di sopravvivenza e sulla qualità di vita delle donne [118].

Diventa fondamentale anche mettere a punto delle linee guida sempre più precise e dettagliate per le donne che hanno sconfitto il cancro. Per queste pazienti risulta fondamentale il follow-up comprendente tutti gli esami necessari per poter monitorare lo stato di salute ed evitare ricadute; da un punto di vista fisico, è necessario che queste donne siano attente all'alimentazione e allo stile di vita, evitando del tutto sostanze potenzialmente cancerogene e inserendo l'attività fisica nella loro "nuova" vita.

Il processo di riabilitazione non è però solamente fisico; una delle sfide più difficile e complesse è rappresentata dal fornire un supporto psicologico adeguato alle donne, sia durante il decorso della patologia che nel processo di guarigione.

Una diagnosi di cancro, indipendentemente dalla gravità e dalle prospettive di guarigione, genera sicuramente apprensione e preoccupazione nella donna e questi elementi, se non adeguatamente trattati con il supporto di un esperto, possono trasformarsi in ansia e depressione; è stato dimostrato in vari studi che una situazione di questo tipo può rendere la terapia farmacologica meno efficace ed è strettamente correlata ad un tasso di sopravvivenza più basso [119].

Il supporto psicologico non deve mancare nella fase di remissione dalla patologia, in cui la donna può sentirsi "persa" e andare incontro facilmente ad un deterioramento cognitivo, disturbi del sonno, depressione e ansia; tutti fattori che tendono ad abbassare la qualità di vita.

Le pazienti che hanno sconfitto il cancro devono potersi reinserire a pieno nella società. Il processo di guarigione comprende anche il ritorno in ambito lavorativo della donna [120]; questo evento risulta essere tanto importante quanto delicato e potrebbe risultare determinante per tornare ad una vita "normale".

In questo contesto è molto attuale una nuova Legge che garantisce il *Diritto all'oblio oncologico* ai malati in via di guarigione; questo consentirebbe loro di non dover più dichiarare la loro precedente patologia in ambito lavorativo.

Elisabetta Iannelli<sup>27</sup> afferma che il cancro alla mammella è definitivamente sconfitto quando ad una guarigione clinica corrisponde una guarigione sociale [121].

---

<sup>27</sup> Elisabetta Iannelli, avvocatessa e Segretaria generale della Federazione Italiana Associazioni Volontariato in Oncologia (FAVO)



## BIBLIOGRAFIA

- [1] W. B. Cannon e L. Torossi, *La saggezza del corpo*. Bompiani, 1956.
- [2] «2023\_AIOM\_NDC-web\_def.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2024/02/2023\\_AIOM\\_NDC-web\\_def.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2024/02/2023_AIOM_NDC-web_def.pdf)
- [3] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, e A. Jemal, «Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries», *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, fasc. 6, pp. 394–424, nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [4] «ACS\_CA3\_Book.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: [https://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2019/10/ACS\\_CA3\\_Book.pdf](https://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2019/10/ACS_CA3_Book.pdf)
- [5] «2023\_AIOM\_NDC-web.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023\\_AIOM\\_NDC-web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf)
- [6] L. Mangone *et al.*, «Breast Cancer in Italy: Stage and Region Distribution», *Breast Cancer Targets Ther.*, vol. Volume 14, pp. 125–131, apr. 2022, doi: 10.2147/BCTT.S360244.
- [7] M. Zuradelli, C. B. Ripamonti, M. Autuori, R. Aldi, C. Andreoli, e G. Angiolucci, «PREDISPOSIZIONE GENETICA AL TUMORE MAMMARIO E GENI BRCA1 E BRCA2», 2019.
- [8] «Rischio eredo-familiare di tumore al seno», Salute. Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/mammografico/rischio-eredo-familiare>
- [9] «Crescono i casi sotto i 45 anni». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/news/crescono-i-casi-sotto-i-45-anni>
- [10] F. M. Alkabban e T. Ferguson, «Breast Cancer», in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
- [11] V. Bagnardi *et al.*, «Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis», *Br. J. Cancer*, vol. 112, fasc. 3, pp. 580–593, feb. 2015, doi: 10.1038/bjc.2014.579.
- [12] M. E. Jones, M. J. Schoemaker, L. B. Wright, A. Ashworth, e A. J. Swerdlow, «Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort», *Breast Cancer*

- Res.*, vol. 19, fasc. 1, p. 118, dic. 2017, doi: 10.1186/s13058-017-0908-4.
- [13] «Risk Factors: Hormones - NCI». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones>
- [14] H. D. Nelson, M. Pappas, B. Zakher, J. P. Mitchell, L. Okinaka-Hu, e R. Fu, «Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation», *Ann. Intern. Med.*, vol. 160, fasc. 4, pp. 255–266, feb. 2014, doi: 10.7326/M13-1684.
- [15] M. Gage, D. Wattendorf, e L. R. Henry, «Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes», *J. Surg. Oncol.*, vol. 105, fasc. 5, pp. 444–451, apr. 2012, doi: 10.1002/jso.21856.
- [16] J. M. Varley, «Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome», *Hum. Mutat.*, vol. 21, fasc. 3, pp. 313–320, mar. 2003, doi: 10.1002/humu.10185.
- [17] A. Di Gennaro *et al.*, «Correction to: A p53/miR-30a/ZEB2 axis controls triple negative breast cancer aggressiveness», *Cell Death Differ.*, vol. 26, fasc. 11, pp. 2493–2493, nov. 2019, doi: 10.1038/s41418-018-0249-6.
- [18] F. J. Couch *et al.*, «Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer», *JAMA Oncol.*, vol. 3, fasc. 9, p. 1190, set. 2017, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0424.
- [19] «Speciale seno». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/prevenzione-donna/seno-autopalpazione-visita-senologica>
- [20] «Screening per il tumore del seno». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/guida-agli-screening/seno-mammografia>
- [21] «Ecografia mammaria». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-agli-esami/ecografia-mammaria>
- [22] «Aiutare le donne ad alto rischio di cancro al seno». Consultato: 5 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/news/come-aiutare-le-donne-ad-alto-rischio-di-sviluppare-un-cancro-al-seno>
- [23] D. L. Wickerham *et al.*, «Final updated results of the NRG Oncology/NSABP Protocol P-2: Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) in preventing breast cancer.», *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, fasc. 15\_suppl, pp. 1500–1500, mag. 2015, doi:

10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.1500.

[24] Y. Shieh e J. A. Tice, «Medications for Primary Prevention of Breast Cancer», *JAMA*, vol. 324, fasc. 3, p. 291, lug. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.9246.

[25] «Nanofenretinide: una nuova formulazione di un promettente farmaco antitumorale». Consultato: 6 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/traguardi-dei-ricercatori/nanofenretinide-una-nuova-formulazione-promettente-farmaco-antitumorale>

[26] «La mastectomia preventiva». Consultato: 6 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/prevenzione-donna/mastectomia-preventiva>

[27] «Metastatic Cancer: Q&A; - National Cancer Institute». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://web.archive.org/web/20080827093333/http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/metastatic>

[28] massimovergine, «PET nel Tumore al Seno», Prof. Massimo Vergine. Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://massimovergine.it/2023/12/26/pet-nel-tumore-al-seno/>

[29] S. H. Jafari *et al.*, «Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers», *J. Cell. Physiol.*, vol. 233, fasc. 7, pp. 5200–5213, lug. 2018, doi: 10.1002/jcp.26379.

[30] «Antigene carboidratico 15-3 (CA 15-3): cosa misura il test?» Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.santagostino.it/it/santagostinopedia/antigene-carboidratico>

[31] G. Cserni, E. Chmielik, B. Cserni, e T. Tot, «The new TNM-based staging of breast cancer», *Virchows Arch.*, vol. 472, fasc. 5, pp. 697–703, mag. 2018, doi: 10.1007/s00428-018-2301-9.

[32] «Carcinoma duttale in situ (DCIS)», Infoseno.org. Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.infoseno.org/il-tumore-del-seno/diagnosi/tipi-di-tumore/carcinoma-duttale-situ-dcis/>

[33] «IT-Dolore-da-Cancro-Guida-per-il-Paziente.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.esmo.org/content/download/303254/6033095/1/IT-Dolore-da-Cancro-Guida-per-il-Paziente.pdf>



- [34] «Inflammatory Breast Cancer - NCI». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.cancer.gov/types/breast/ibc-fact-sheet>
- [35] M. Akram, M. Iqbal, M. Daniyal, e A. U. Khan, «Awareness and current knowledge of breast cancer», *Biol. Res.*, vol. 50, fasc. 1, p. 33, dic. 2017, doi: 10.1186/s40659-017-0140-9.
- [36] Z. Li, H. Wei, S. Li, P. Wu, e X. Mao, «The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer», *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. Volume 16, pp. 305–314, gen. 2022, doi: 10.2147/DDDT.S336643.
- [37] L. Guida, «CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO», 2023.
- [38] J. J. Gao e S. M. Swain, «Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review», *The Oncologist*, vol. 23, fasc. 5, pp. 556–565, mag. 2018, doi: 10.1634/theoncologist.2017-0535.
- [39] M. D. Laurentiis e F. Puglisi, «Neoplasie della mammella 8».
- [40] R. Dent, W. M. Hanna, M. Trudeau, E. Rawlinson, P. Sun, e S. A. Narod, «Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer», *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 115, fasc. 2, pp. 423–428, mag. 2009, doi: 10.1007/s10549-008-0086-2.
- [41] «La chirurgia per il cancro della mammella - Aimac - Associazione Italiana Malati di Cancro». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.aimac.it/libretti-tumore/cancro-mammella-seno/chirurgia-cancro-mammella>
- [42] «Prof. Massimo Vergine - Chirurgo Senologo Roma», Prof. Massimo Vergine. Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://massimovergine.it/>
- [43] D. D. Palli, «UO Chirurgia Senologica di Piacenza».
- [44] M. Pezzella, «IL PERCORSO DELLA PAZIENTE IN CHIRURGIA SENOLOGICA».
- [45] «SEN06\_Quadrantectomia\_10062022.pdf». Consultato: 6 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: [https://admin.policlinicocampusbiomedico.it/wp-content/uploads/2022/11/SEN06\\_Quadrantectomia\\_10062022.pdf](https://admin.policlinicocampusbiomedico.it/wp-content/uploads/2022/11/SEN06_Quadrantectomia_10062022.pdf)
- [46] «veronesi.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.unipi.it/ateneo/comunica/cerimonie/inaugura/veronesi.pdf>
- [47] «Come si svolge l'intervento di quadrantectomia? | Fondazione Umberto Veronesi». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/lesperto-risponde/come-si-svolge->

l'intervento-di-quadrantectomia

- [48] «Biopsia cutanea». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-agli-esami/biopsia-cutanea>
- [49] D. Amadori *et al.*, «COORDINATORI DEI GRUPPI DI LAVORO».
- [50] «percorso\_cura\_seno.pdf». Consultato: 6 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: [https://asufc.sanita.fvg.it/export/sites/asufc/it/strutture/ASUIUD/asuiud-santamaria/ud-dip-chirurgia-generale/ud-chirurgia-senologica/percorso\\_cura\\_seno.PDF](https://asufc.sanita.fvg.it/export/sites/asufc/it/strutture/ASUIUD/asuiud-santamaria/ud-dip-chirurgia-generale/ud-chirurgia-senologica/percorso_cura_seno.PDF)
- [51] FMedicA2022, «Fisioterapia Post Mastectomia», F-Medical Group. Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://f-medicalgroup.it/fisioterapia-post-mastectomia/>
- [52] F. D. Rose *et al.*, «LA RADIOTERAPIA NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA - INDICAZIONI E TECNICHE -», 2019.
- [53] «Tumore seno: quando serve la radioterapia intraoperatoria?», Fondazione Umberto Veronesi. Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/lesperto-risponde/radioterapia-intraoperatoria-il-tumore-al-seno-quando-la-si-usa>
- [54] «2023\_AIOM\_NDC\_def.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023\\_AIOM\\_NDC\\_def.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC_def.pdf)
- [55] M. P. Goetz *et al.*, «MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer», *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, fasc. 32, pp. 3638–3646, nov. 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
- [56] G. W. Sledge *et al.*, «MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy», *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, fasc. 25, pp. 2875–2884, set. 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
- [57] L. Guida, «NEOPLASIE DELLA MAMMELLA», 2020.
- [58] «TESI PDF A (1).pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: [https://tesi.univpm.it/retrieve/185e7438-d3e0-4806-b7ac-7bfdc6a2074f/TESI%20PDF%20A%20\(1\).pdf](https://tesi.univpm.it/retrieve/185e7438-d3e0-4806-b7ac-7bfdc6a2074f/TESI%20PDF%20A%20(1).pdf)
- [59] G. Von Minckwitz *et al.*, «Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer», *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, fasc. 2, pp. 122–131, lug. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1703643.

- [60] M. E. Robson *et al.*, «OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer», *Ann. Oncol.*, vol. 30, fasc. 4, pp. 558–566, apr. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz012.
- [61] G. N. Hortobagyi *et al.*, «Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer», *N. Engl. J. Med.*, vol. 386, fasc. 10, pp. 942–950, mar. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2114663.
- [62] D. J. Slamon *et al.*, «Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3», *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, fasc. 24, pp. 2465–2472, ago. 2018, doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
- [63] J. K. Litton *et al.*, «Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial», *Ann. Oncol.*, vol. 31, fasc. 11, pp. 1526–1535, nov. 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098.
- [64] «Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer», AIOM. Consultato: 1 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.aiom.it/sacituzumab-govitecan-in-metastatic-triple-negative-breast-cancer/>
- [65] A. Bardia *et al.*, «Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer», *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, fasc. 16, pp. 1529–1541, apr. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2028485.
- [66] K.-T. Hwang *et al.*, «Impact of Breast Cancer Subtypes on Prognosis of Women with Operable Invasive Breast Cancer: A Population-based Study Using SEER Database», *Clin. Cancer Res.*, vol. 25, fasc. 6, pp. 1970–1979, mar. 2019, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2782.
- [67] G. Franci, A. Weisz, e G. D'Alessio, «Proteomica funzionale del recettore degli estrogeni in cellule umane di cancro alla mammella ormono responsive».
- [68] «TESI DOTTORATO ANNA CIRAIOLO.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://iris.unipa.it/retrieve/handle/10447/95426/123117/TESI%20DOTTORATO%20ANNA%20CIRAIOLO.pdf>
- [69] «Cap13.pdf». Consultato: 6 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <http://www.luigifilocamo.it/public/Cap13.pdf>

- [70] N. Bhatia, S. Hazra, e S. Thareja, «Selective Estrogen receptor degraders (SERDs) for the treatment of breast cancer: An overview», *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 256, p. 115422, ago. 2023, doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115422.
- [71] PubChem, «Elacestrant». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23642301>
- [72] D. Bafna, F. Ban, P. S. Rennie, K. Singh, e A. Cherkasov, «Computer-Aided Ligand Discovery for Estrogen Receptor Alpha», *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, fasc. 12, p. 4193, giu. 2020, doi: 10.3390/ijms21124193.
- [73] N. Bhatia e S. Thareja, «Elacestrant: a new FDA-approved SERD for the treatment of breast cancer», *Med. Oncol.*, vol. 40, fasc. 6, p. 180, mag. 2023, doi: 10.1007/s12032-023-02045-2.
- [74] «PdfDownloadServlet.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005285\\_050896\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005285_050896_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)
- [75] K. Venetis *et al.*, «ESR1 mutations in HR+/HER2-metastatic breast cancer: Enhancing the accuracy of ctDNA testing», *Cancer Treat. Rev.*, vol. 121, p. 102642, dic. 2023, doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102642.
- [76] redazione5, «Tumore seno metastatico, la Commissione europea approva elacestrant per i pazienti ER+ HER2- con mutazione ESR1», AboutPharma. Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.aboutpharma.com/legal-regulatory/tumore-seno-metastatico-la-commissione-europea-approva-elacestrant-per-i-pazienti-er-her2-con-mutazione-esr1/>
- [77] «Effetti degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6) su modelli pre-clinici di metastasi ossee da tumore mammario», UCBM. Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.unicampus.it/progetto-di-ricerca/effetti-degli-inibitori-delle-chinasi-ciclina-dipendenti-cdk4-6-su-modelli-pre-clinici-di-metastasi-ossee-da-tumore-mammario-87001/>
- [78] U. federale della sanità pubblica UFSP, «Inibitori delle CDK4/6 nel cancro al seno in stadio avanzato». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/hta/hta-projekte/cdk46inhibitoren.html>
- [79] «Progettazione e sviluppo di un farmaco - Farmaci - Manuale MSD, versione per

- i pazienti». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su:  
<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/farmaci/panoramica-sui-farmaci/progettazione-e-sviluppo-di-un-farmaco>
- [80] S. E. Wardell, E. R. Nelson, C. A. Chao, H. M. Alley, e D. P. McDonnell, «Evaluation of the pharmacological activities of RAD1901, a selective estrogen receptor degrader», *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 22, fasc. 5, pp. 713–724, ott. 2015, doi: 10.1530/ERC-15-0287.
- [81] F. Garner, M. Shomali, D. Paquin, C. R. Lyttle, e G. Hattersley, «RAD1901: a novel, orally bioavailable selective estrogen receptor degrader that demonstrates antitumor activity in breast cancer xenograft models», *Anticancer. Drugs*, vol. 26, fasc. 9, pp. 948–956, ott. 2015, doi: 10.1097/CAD.0000000000000271.
- [82] H. K. Patel *et al.*, «Elacestrant (RAD1901) exhibits anti-tumor activity in multiple ER+ breast cancer models resistant to CDK4/6 inhibitors», *Breast Cancer Res.*, vol. 21, fasc. 1, p. 146, dic. 2019, doi: 10.1186/s13058-019-1230-0.
- [83] «Tesi.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su:  
<https://etd.adm.unipi.it/theses/available/etd-10202016-112752/unrestricted/Tesi.pdf>
- [84] T. Bihani *et al.*, «Elacestrant (RAD1901), a Selective Estrogen Receptor Degradar (SERD), Has Antitumor Activity in Multiple ER+ Breast Cancer Patient-derived Xenograft Models», *Clin. Cancer Res.*, vol. 23, fasc. 16, pp. 4793–4804, ago. 2017, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2561.
- [85] Stemline Therapeutics, Inc., «A Phase I, Multicenter, Open-Label, Multi-Part, Dose-escalation Study of RAD1901 in Postmenopausal Women With Advanced Estrogen Receptor Positive and HER2-Negative Breast Cancer», [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT02338349, ago. 2022. Consultato: 1 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02338349>
- [86] A. Bardia *et al.*, «Phase I Study of Elacestrant (RAD1901), a Novel Selective Estrogen Receptor Degradar, in ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer», *J. Clin. Oncol.*, vol. 39, fasc. 12, pp. 1360–1370, apr. 2021, doi: 10.1200/JCO.20.02272.
- [87] Stemline Therapeutics, Inc., «A Phase IB Study to Evaluate the Effect of RAD1901 on the Availability of Estrogen Receptor Binding Sites in Metastatic Breast Cancer Lesions Using  $^{16}\alpha$ - $^{18}\text{F}$ -Fluoro- $^{17}\beta$ -Estradiol Positron Emission Tomography Imaging», [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT02650817, ago. 2022.

Consultato: 1 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02650817>

[88] A. Jager *et al.*, «A phase 1b study evaluating the effect of elacestrant treatment on estrogen receptor availability and estradiol binding to the estrogen receptor in metastatic breast cancer lesions using 18F-FES PET/CT imaging», *Breast Cancer Res.*, vol. 22, fasc. 1, p. 97, dic. 2020, doi: 10.1186/s13058-020-01333-3.

[89] Stemline Therapeutics, Inc., «ELACESTRANT in Women and Men With CDK4/6 Inhibitor-Naive Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer: An Open-Label Multicenter Phase 2 Study (ELCIN)», [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT05596409, gen. 2024. Consultato: 1 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05596409>

[90] Stemline Therapeutics, Inc., «A Phase 1b/2, Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer», [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT05563220, feb. 2024. Consultato: 1 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05563220>

[91] «Tumore al seno. Alpelisib migliora la sopravvivenza nella mutazione genetica PIK3CA - Quotidiano Sanità». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: [https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo\\_id=88169](https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=88169)

[92] «anx\_138469\_it.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx\\_138469\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx_138469_it.pdf)

[93] «anx\_138469\_it.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx\\_138469\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx_138469_it.pdf)

[94] ESMO, «FDA Approves Capivasertib with Fulvestrant for Breast Cancer». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.esmo.org/oncology-news/fda-approves-capivasertib-with-fulvestrant-for-breast-cancer>

[95] Stemline Therapeutics, Inc., «A Phase 1b/2, Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer», [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT05563220, feb. 2024. Consultato: 1 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05563220>

[96] Stemline Therapeutics, Inc., «An Open-label Multicenter Phase 1b-2 Study of Elacestrant in Combination With Abemaciclib in Women and Men With Brain Metastasis From Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Breast Cancer», [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT05386108, gen. 2024. Consultato: 1 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05386108>

[97] M. I. F. Riunite, «Il Gruppo Menarini ha presentato al 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium i dati iniziali di sicurezza ed efficacia degli studi di combinazione di fase 1b/2 ELEVATE ed ELECTRA su ORSERDU® (elacestrant) nei pazienti con carcinoma mammario metastatico (mBC) ER+, HER2-». Consultato: 4 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.prnewswire.com/it/comunicati-stampa/il-gruppo-menarini-ha-presentato-al-2023-san-antonio-breast-cancer-symposium-i-dati-iniziali-di-sicurezza-ed-efficacia-degli-studi-di-combinazione-di-fase-1b2-elevate-ed-electra-su-orserdu-elacestrant-nei-pazienti-con-carcinom-302014021.html>

[98] Radius Pharmaceuticals, Inc., «A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RAD1901 in Postmenopausal Women With Moderate to Severe Vasomotor Symptoms», [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT02653417, mar. 2019. Consultato: 1 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02653417>

[99] Radius Pharmaceuticals, Inc., «A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 2, Multi-Center, Dose-Finding Study to Evaluate the Effects of RAD1901 in the Treatment of Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women», [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT00875420, ago. 2018. Consultato: 1 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT00875420>

[100] F.-C. Bidard *et al.*, «Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial», *J. Clin. Oncol.*, vol. 40, fasc. 28, pp. 3246–3256, ott. 2022, doi: 10.1200/JCO.22.00338.

[101] M. G. Conlan, E. F. J. De Vries, A. Glaudemans, Y. Wang, e S. Troy, «Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies of Elacestrant, A Novel Oral Selective Estrogen Receptor Degradar, in Healthy Post-Menopausal Women», *Eur. J. Drug*

*Metab. Pharmacokinet.*, vol. 45, fasc. 5, pp. 675–689, ott. 2020, doi: 10.1007/s13318-020-00635-3.

[102] Y.-C. Chen *et al.*, «Latest generation estrogen receptor degraders for the treatment of hormone receptor-positive breast cancer», *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 31, fasc. 6, pp. 515–529, giu. 2022, doi: 10.1080/13543784.2021.1983542.

[103] W. Zeng *et al.*, «Cost-effectiveness analysis of elacestrant versus standard endocrine therapy for second-/third-line treatment of patients with HR+/HER2-advanced or metastatic breast cancer: a US payer perspective», *Front. Oncol.*, vol. 13, p. 1272586, dic. 2023, doi: 10.3389/fonc.2023.1272586.

[104] P. J. Neumann, J. T. Cohen, e M. C. Weinstein, «Updating Cost-Effectiveness — The Curious Resilience of the \$50,000-per-QALY Threshold», *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, fasc. 9, pp. 796–797, ago. 2014, doi: 10.1056/NEJMp1405158.

[105] C. for D. E. and Research, «FDA approves elacestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer», *FDA*, gen. 2023, Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-elacestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast-cancer>

[106] «Dettaglio articoli - Menarini Group», Menarini Corporate. Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.menarini.com/en-us/news/news-archive/article-details/menarini-group-and-radius-health-announce-global-license-agreement-for-the-development-and-commercialization-of-elacestrant-1>

[107] S. M. Hoy, «Elacestrant: First Approval», *Drugs*, vol. 83, fasc. 6, pp. 555–561, apr. 2023, doi: 10.1007/s40265-023-01861-0.

[108] «PdfDownloadServlet.pdf». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su:

[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005285\\_050896\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005285_050896_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

[109] «Orserdu | European Medicines Agency». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orserdu>

[110] «Medicines under additional monitoring | European Medicines Agency». Consultato: 27 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su:



<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring>

[111] Context Therapeutics Inc., «An Open-Label, Phase 1b-2 Study of Elacestrant, in Combination With Onapristone in Patients With Estrogen Receptor-Positive, Progesterone Receptor-Positive, HER2-negative Advanced or Metastatic Breast Cancer (ELONA)», [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT05618613, mar. 2023.

Consultato: 1 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05618613>

[112] «Carrick Therapeutics Announces First Patient Dosed in Phase 2 Clinical Trial of Samuraciclib in Combination with Elacestrant in Patients with Advanced Breast Cancer», Carrick Therapeutics Limited. Consultato: 4 marzo 2024. [Online].

Disponibile su: <https://www.carricktherapeutics.com/news-media/press-releases/detail/21/carrick-therapeutics-announces-first-patient-dosed-in-phase>

[113] M. Oliveira *et al.*, «Abstract GS3-02: GS3-02 Camizestrant, a next generation oral SERD vs fulvestrant in post-menopausal women with advanced ER-positive HER2-negative breast cancer: Results of the randomized, multi-dose Phase 2 SERENA-2 trial», *Cancer Res.*, vol. 83, fasc. 5\_Supplement, pp. GS3-02-GS3-02, mar. 2023, doi: 10.1158/1538-7445.SABCS22-GS3-02.

[114] L. Varella e M. Cristofanilli, «Evaluating Elacestrant in the Management of ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Evidence to Date», *Oncotargets Ther.*, vol. 16, pp. 189–196, dic. 2023, doi: 10.2147/OTT.S400563.

[115] «Press Release: Sanofi provides update on amcenestrant clinical development program». Consultato: 5 marzo 2024. [Online]. Disponibile su:

<https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2022/2022-08-17-05-30-00-2499668>

[116] S. M. Tolaney *et al.*, «212MO AMEERA-3, a phase II study of amcenestrant (AMC) versus endocrine treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with endocrine-resistant ER+/HER2- advanced breast cancer (aBC)», *Ann. Oncol.*, vol. 33, pp. S634–S635, set. 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.251.

[117] «Le ultime novità che possono cambiare la storia del tumore al seno».

Consultato: 7 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/news/le-ultime-novita-che-possono-cambiare-la-storia-del-tumore-al-seno>

- [118] «Obiettivo: ridurre le disuguaglianze». Consultato: 7 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/news/obiettivo-ridurre-le-disuguaglianze-gen20>
- [119] «Depressione e cancro al seno, una relazione da tenere sotto controllo». Consultato: 7 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/news/depressione-e-cancro-al-seno-una-relazione-da-tenere-sotto-controllo>
- [120] «La riabilitazione oncologica è utile a tutti i malati», Fondazione Umberto Veronesi. Consultato: 7 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/oncologia/la-riabilitazione-oncologica-e-utile-a-tutti-i-malati-ma-poco-applicata>
- [121] «Sì della Camera al progetto di legge per il diritto all'oblio oncologico», Fondazione Umberto Veronesi. Consultato: 7 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: [https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/oncologia/si-alla-camera-al-progetto-di-legge-per-il-diritto-alloblio-oncologico?gad\\_source=1&gclid=CjwKCAiA6KWvBhAREiwAFPZM7oh6dR\\_5gFffXYT7Ock0VVbUPkkcfVyAmOAd93cN9qEyQ5xiJAN6vxoCbhMQAvD\\_BwE](https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/oncologia/si-alla-camera-al-progetto-di-legge-per-il-diritto-alloblio-oncologico?gad_source=1&gclid=CjwKCAiA6KWvBhAREiwAFPZM7oh6dR_5gFffXYT7Ock0VVbUPkkcfVyAmOAd93cN9qEyQ5xiJAN6vxoCbhMQAvD_BwE)



## RINGRAZIAMENTI

Desidero innanzitutto ringraziare il mio relatore, il prof. Terrazzino che, con la sua disponibilità e professionalità mi ha permesso di portare a termine il lavoro di tesi.

Sono arrivato a Novara portando con me l'educazione che mi è stata data e gli insegnamenti di vita che ho ricevuto dai miei genitori, dai quali, ho imparato che i sacrifici ripagano sempre. L'amore e il sostegno da parte di tutta la mia famiglia non sono mai mancati; in particolare l'appoggio dei miei genitori che, nonostante i continui "stai studiando?" oppure "e adesso quando hai il prossimo?", hanno sempre creduto, esame dopo esame, che io potessi giungere all'obiettivo finale, incoraggiandomi a non considerare nessun ostacolo insormontabile.

Un ringraziamento particolare va ai miei nonni, esempio di forza e tenacia nella mia vita, a chi oggi è qui con me, a chi non ha potuto esserci e a chi purtroppo non c'è più ma che, non si sarà perso un evento così speciale e, sono sicuro, in questo momento sarà orgoglioso di me.

Fondamentale nella mia vita e in particolare in questo cammino universitario è Federica che mi ha accompagnato in questo percorso sin dal primo giorno, rimanendomi accanto in ogni situazione e condividendo con me sorrisi e pianti, senza mai farmi sentire solo; in questo percorso siamo cresciuti tanto, abbiamo imparato tanto e, in ogni situazione, c'è sempre stato il suo supporto incondizionato. Mi rendo conto che doverle dedicare solo poche righe è riduttivo e non può realmente dimostrare la sua centralità nella mia vita concludo quindi, dicendole una nostra frase ricorrente: "noi sappiamo". Vorrei poi dedicare due righe anche alla sua famiglia, per ringraziarla di tutto quello che ha fatto per me in questi anni universitari, per avermi sempre aiutato, per il calore che mi ha dato, senza mai farmi sentire un "ospite".

Non posso non ringraziare gli amici di sempre, Vito e Giuseppe; negli ultimi anni tante cose sono cambiate ma, nonostante tutto, loro sono stati centrali in questo percorso, rimanendomi vicini in ogni momento. Grazie per aver dimostrato di essere un porto sicuro dove potersi rifugiare per ridere spensieratamente, sfogarsi nelle giornate buie o semplicemente, per scambiare due chiacchiere.

Un grande grazie va poi alle persone che ho conosciuto qui, amici speciali con cui ho trascorso tanto tempo e condiviso momenti bellissimi. Devo sicuramente anche a loro le

risate e la leggerezza di questi anni; sappiate che, nonostante la distanza che ci separa, occuperete sempre un posto nel mio cuore.

Ringrazio tutti quanti per esserci stati e per essere qui oggi a condividere con me un traguardo così importante della mia vita.

GRAZIE.