

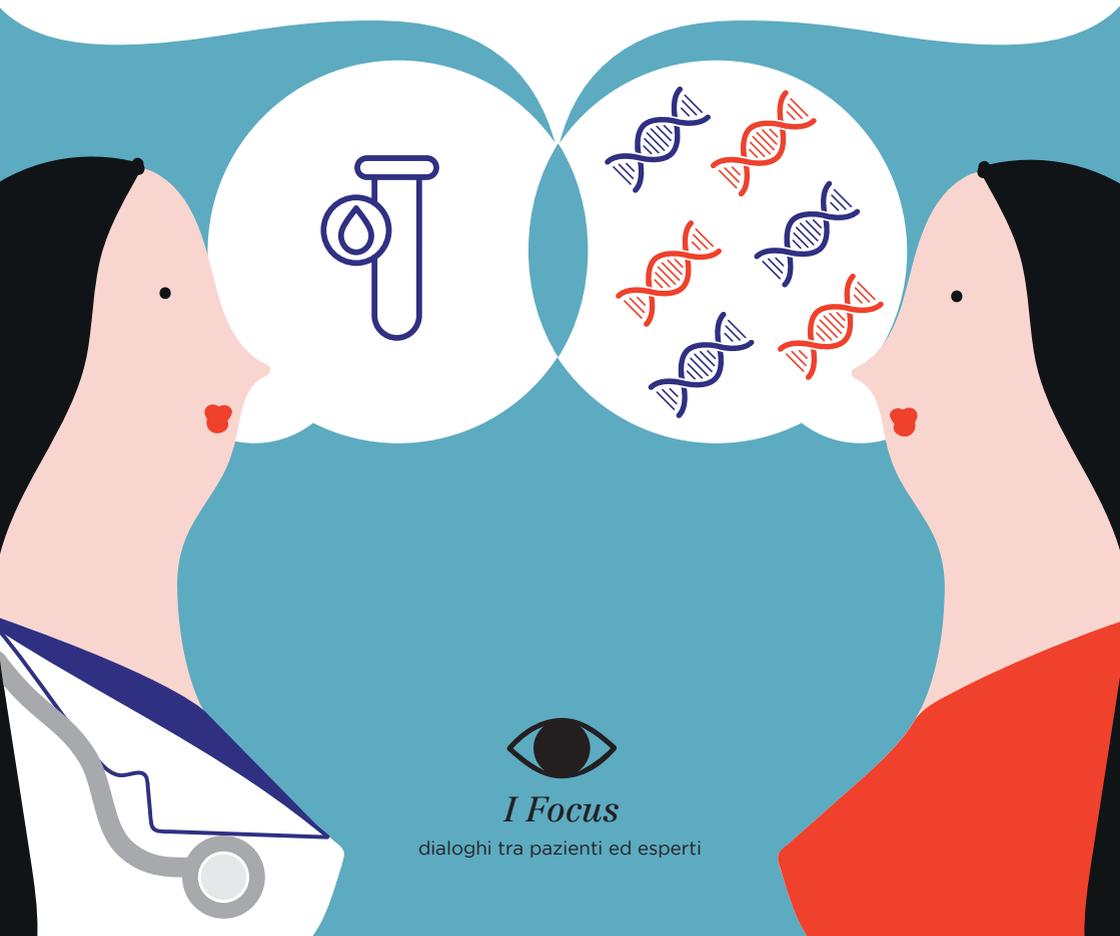


Member: EUROPA DONNA
The European Breast Cancer Coalition

mutazioni di ESR1

e tumore al seno metastatico

Come rilevarle, cosa cambia nella terapia



I Focus

dialoghi tra pazienti ed esperti

Cara Amica,

la collana "I Focus" si arricchisce di una nuova pubblicazione, in linea con l'essenza della nostra attività: rispondere almeno in parte alle mille domande delle donne con tumore al seno.

Questo nostro nuovo lavoro è dedicato alle mutazioni di ESR1 che, come potrai scoprire man mano leggendo il Focus, hanno un loro ruolo nell'ambito del percorso terapeutico del tumore al seno metastatico ER+ e HER2-.

Come tutte le pubblicazioni che fanno parte di questa nostra nuova collana, il Focus "Mutazioni di ESR1 e tumore al seno metastatico" lo puoi scaricare direttamente dal nostro sito, www.europadonna.it

Buona lettura!

Rosanna D'Antona

Presidente Europa Donna Italia

Qualche dato, informazioni e un po' di storia

Le mutazioni ESR1 sono state scoperte nel cancro al seno nel 1997.

Il ruolo significativo delle mutazioni ESR1 è stato stabilito nel 2013, con il sequenziamento genomico del cancro al seno metastatico.

Quasi la metà delle pazienti che ricevono la terapia endocrina, nello specifico con inibitori dell'aromatasi in associazione a inibitori di CDK4/6, sviluppa una mutazione di ESR1.

I test per le mutazioni di ESR1 sono importanti per prendere decisioni cliniche consapevoli in relazione al carcinoma mammario metastatico.

DAL MANIFESTO TSM 2022

Le donne chiedono di avere un accesso agevolato ai farmaci innovativi e a quelli con estensione di indicazione, non ancora disponibili nel nostro Paese. Perché il tumore al seno metastatico è sempre accompagnato da una clessidra. E il fluire della sabbia può essere rallentato da una terapia nuova validata dalla comunità scientifica internazionale.

Le donne chiedono che AIFA acceleri i processi di approvazione dei farmaci, affinché siano prescrivibili più rapidamente. Perché nel resto dell' Europa le pazienti con un tumore al seno metastatico accedono anche con due anni di anticipo ai farmaci innovativi. E questo non deve accadere più.

Tumore al seno metastatico: obiettivo, spezzare la resistenza

Circa il 70% di tutti i casi di tumore al seno avanzato o metastatico, si definiscono ER+ HER2-, perchè presentano recettori ormonali per gli estrogeni positivi (ER+) mentre non esprimono il recettore per HER2. Di solito, queste pazienti sono curate con terapie ormonali, anche dette terapie endocrine.

In una percentuale che oscilla tra il 40 e il 55% di queste pazienti, si può sviluppare un meccanismo di resistenza alla terapia ormonale in corso, che rende il tumore più difficile da trattare. Una situazione, questa, che porta inevitabilmente a una progressione della malattia metastatica.

Molti studi hanno evidenziato che, nel corso del trattamento, si possono verificare cambiamenti nelle informazioni molecolari contenute nel DNA delle cellule tumorali, noti come mutazioni genetiche. I geni che subiscono queste mutazioni e che hanno delle ripercussioni cliniche sono detti “biomarcatori”. Nello specifico, i ricercatori hanno dimostrato, che le mutazioni del gene ESR1, che codifica per il recettore ormonale degli estrogeni, rivestono un’importanza speciale.

IL PUNTO SU

L’obiettivo della medicina di precisione è di ottimizzare l’utilizzo di tutte le terapie, chemio compresa. La diagnosi tradizionale è ancora fondamentale per sapere di che forma tumorale si tratta, il grado di malignità, la sua estensione ed è sufficiente per formulare la terapia più adatta. Ma non sempre i farmaci tradizionali sono i più efficaci e questo può dipendere dalla presenza di alterazioni molecolari, cioè sul DNA della cellula tumorale. La loro identificazione attraverso dei test permette di utilizzare molecole più mirate.

Queste mutazioni che rendono il recettore attivo anche in assenza di estrogeni, consentono al tumore di continuare a crescere in modo incontrollato, nonostante la terapia ormonale.

Le mutazioni ESR1 possono quindi rendere il tumore più difficile da trattare. Fino ad oggi, le uniche soluzioni possibili erano rappresentate da ulteriori terapie endocrine, differenti da quella utilizzata nella prima linea di trattamento, fino ad arrivare in caso di progressione della malattia alla chemioterapia, imprescindibile dopo il fallimento dei farmaci endocrini.

Rilevare queste mutazioni è dunque essenziale per permettere agli oncologi di scegliere trattamenti più mirati, nell'ottica del concetto di Medicina di precisione, come i nuovi farmaci SERD, progettati per degradare selettivamente il recettore degli estrogeni e limitare gli effetti della mutazione. In particolare, il principio attivo elacestrant è il primo SERD orale che ha dimostrato efficacia nelle pazienti con mutazioni ESR1.

Per individuare le pazienti candidate alla terapia innovativa, è necessaria una biopsia che permetta di evidenziare la presenza delle mutazioni ESR1. Elacestrant è il primo farmaco prescrivibile sulla base di un test di biopsia liquida e senza effettuare indagini invasive sul tessuto tumorale.

ESR1: una spia importante

Le mutazioni ESR1 sono definite "acquisite" perché non sono presenti nel tumore primario, ma si sviluppano successivamente, quando il tumore diventa metastatico e ha già subito trattamenti ormonali.

In pratica, nel corso dell'esposizione alla terapia endocrina, alcune cellule tumorali si adattano al farmaco e non reagiscono più come invece dovrebbero. Al contrario, sviluppano queste mutazioni, che permettono alle cellule tumorali stesse di "alzare" barriere alla cura e di rendere la malattia resistente.

Le mutazioni ESR1 si trovano in una parte specifica del recettore degli estrogeni, chiamata 'dominio di legame del ligando', che solitamente si attiva solo in presenza di estrogeni. Con la mutazione, però, il recettore rimane attivo anche in assenza di estrogeni, e questo fa sì che alle cellule tumorali sia permesso di continuare a proliferare.

COSA ACCADRÀ DOMANI

Guardando al futuro, gli studi si concentreranno su due obiettivi principali: da un lato, individuare altre mutazioni che si presentano insieme a ESR1 per comprendere meglio perché alcune terapie funzionano e altre meno. Dall'altro, ottimizzare il tempismo del test per ESR1, cercando di identificare queste mutazioni precocemente e monitorarle durante il trattamento.

ESR1: cosa dicono gli studi

Ci sono diversi lavori scientifici importanti sui nuovi farmaci SERD (*selective estrogen receptor degrader*) orali, una categoria innovativa di principi attivi che mirano a bloccare il recettore degli estrogeni, soprattutto quando ci sono mutazioni ESR1.

Risultati dello studio EMERALD, che ha avuto come oggetto il principio attivo Elacestrant e lo studio SERENA-2, che invece ha esaminato il principio attivo camizestrant, hanno dimostrato una significativa riduzione della progressione della malattia nelle pazienti con tumore mammario metastatico ER+ con mutazioni ESR1.

In particolare, lo studio EMERALD, presentato al congresso mondiale di oncologia ASCO a giugno 2024, ha dimostrato che elacestrant può prolungare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nelle pazienti con questa mutazione. Attualmente, alla luce di questi studi, è un'opzione terapeutica reale per queste pazienti.

CHE COSA SIGNIFICA SOPRAVVIVENZA LIBERA DA MALATTIA

È uno dei parametri per valutare l'efficacia di una terapia. In pratica, è il tempo che trascorre dall'inizio della cura all'eventuale progressione della malattia.

Le vostre domande, le nostre risposte

Il nuovo farmaco è efficace per tutte le forme di tumore al seno metastatico?

No, solo nel tipo con recettori ormonali positivi (ER+) e HER2- quando, a causa delle mutazioni nel gene ESR1, la malattia diventa resistente al trattamento di prima linea che consiste nella terapia ormonale, o endocrina, in associazione a inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6).

Come fa l'oncologo a capire se ho le mutazioni nel gene ESR1?

Deve richiedere l'esecuzione del test ad hoc con la biopsia liquida, che rileva la presenza o meno delle mutazioni attraverso il DNA rilasciato dal tumore nel flusso sanguigno.

È dolorosa la biopsia liquida?

No, perché in questo caso, a differenza di quanto avviene con la biopsia tradizionale, è sufficiente un prelievo di sangue. Inoltre, non è necessaria alcuna preparazione al test, tanto che si può fare in qualsiasi momento della giornata.

Chi prescrive la biopsia liquida?

La prescrizione del test diagnostico delle mutazioni ESR1 deve essere effettuata dalla Breast Unit che ha in carico la paziente, all'interno della Rete Oncologica Regionale, se è attiva. Solo in questo modo è possibile garantire l'esecuzione del test in laboratori con una specifica esperienza nel settore della patologia molecolare e nella profilazione genomica.

I risultati sono immediati?

No, mediamente trascorrono un paio di settimane, in linea con tutti i test di questo genere, che prevedono indagini di carattere molecolare.

Ho mutazioni ESR1 e l'oncologo mi ha prescritto Elacestrant.

Ha effetti collaterali pesanti?

No, gli studi hanno dimostrato che è ben tollerato, con effetti collaterali contenuti, principalmente a livello gastrointestinale. Ha dalla sua anche la via di somministrazione che è orale e consiste in un'unica compressa al giorno. Questi sono vantaggi non indifferenti, perché favoriscono l'adesione alla terapia.

La biopsia liquida ha dato un risultato negativo per la mutazione di ESR1, ma anche la seconda linea di trattamento non sta funzionando: si può ripetere il test?

Il test per ESR1 deve essere prescritto quando viene rilevata la progressione, dopo terapia endocrina comprendente un inibitore di CDK4/6 (seconda linea di trattamento, post inibitori di CDK4/6). Inoltre, in caso di negatività al test, questo dovrebbe essere ripetuto al momento di scegliere le linee di trattamento successive, considerato che la comparsa delle mutazioni è associata alla durata del precedente trattamento ormonale e che quindi pazienti inizialmente negative alla mutazione, potrebbero presentarla successivamente.

*Biopsia liquida:
conosciamola meglio*

Per rilevare le mutazioni nel gene ESR1 nei tumori al seno metastatici, si utilizzano tecnologie avanzate di analisi molecolare. In questo contesto la biopsia liquida è la più indicata, poiché permette di analizzare il DNA tumorale circolante tramite un semplice prelievo di sangue.

La biopsia liquida è particolarmente utile nei tumori metastatici, perché evita di ripetere invasive biopsie sul tessuto metastatico.

Una volta ottenuto il campione, che sia sangue o tessuto, vengono utilizzate tecniche come il sequenziamento di nuova generazione (NGS), che permette di analizzare molte regioni del DNA contemporaneamente, offrendo un quadro completo delle alterazioni genetiche presenti.

Tumore al seno metastatico ER+ e a HER2-: trattamenti ieri e oggi

In circa 7 casi su 10, il tumore al seno metastatico è caratterizzato da recettori ormonali positivi (ER+) e HER2-.

Come per tutte le forme metastatiche, anche in questo caso l'obiettivo dei trattamenti è quello di ritardare la progressione del tumore, prolungare la sopravvivenza e migliorare o preservare la qualità di vita della paziente.

- **La prima strategia** - Consiste nella terapia ormonale, o endocrina, in associazione a inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti o CDK4/6. Il tumore però è soggetto a sviluppare resistenze in circa la metà dei casi, con di conseguenza una ripresa della malattia.

CHE COSA SIGNIFICA DNA TUMORALE CIRCOLANTE

Si tratta di frammenti di DNA che le cellule tumorali rilasciano nel circolo sanguigno.

Da qui, la scelta di un trattamento diverso, che fino ad oggi prevedeva:

● **Trattamento di seconda linea** - Consiste in una diversa terapia endocrina, che viene somministrata in monoterapia, oppure in associazione a una terapia mirata. Si può verificare una ripresa della malattia, che non risponde più neanche a questo secondo trattamento.

● **Trattamento di terza linea** - Quando la progressione della malattia non è più controllabile dalle terapie indicate nella prima e seconda linea di trattamento, la paziente viene sottoposta a una ulteriore terapia, che può essere anche una chemioterapia.

La biopsia liquida ci offre una nuova possibilità di prescrivere una terapia sulla base di un bersaglio molecolare, senza più necessità di un prelievo di materiale dal tumore. A questo si aggiunge la possibilità di disporre di un trattamento personalizzato per le donne con tumore al seno metastatico con recettori ormonali positivi (ER+) e HER2- che presentano mutazioni a carico del gene *ESR1*.

SAVERIO CINIERI
Presidente Fondazione AIOM

Oggi, in caso di resistenza al trattamento di prima linea:

La paziente viene sottoposta alla biopsia liquida, il test che permette di individuare la presenza di mutazioni ESR1. In caso di positività, la soluzione è elacestrant, un degradatore selettivo del recettore degli estrogeni. Al momento questo è l'unico principio attivo specificatamente indicato per il trattamento di tumori ER+ e negativi a HER2-, con mutazioni ESR1.

La terapia si assume per via orale, tutti i giorni ed è caratterizzata da un minore carico di effetti collaterali, cosa che ne favorisce l'aderenza terapeutica.

PAOLA CORNERO

**paziente con tumore al seno metastatico e
Presidente di Amiche Per Mano**

Per chi ha un tumore al seno metastatico il tempo assume una connotazione diversa e va utilizzato al meglio. Per chi ha un tumore al seno metastatico ER+ e HER2-, vivere col pensiero che potrebbe sviluppare una resistenza e che l'unica soluzione possibile potrebbe essere la chemioterapia, sgretola il tempo. E questo, solo al pensiero dei pesanti effetti collaterali.

Ora, il tempo torna ad avere la sua consistenza, nella prospettiva che, nel caso di sviluppo di una resistenza alla terapia, si può contare su una strategia innovativa, mirata alle mutazioni responsabili.

mutazioni di ESR1 e tumore al seno metastatico

Come rilevarle, cosa cambia nella terapia

Revisione scientifica

Nicola Fusco

Direttore della Divisione di Patologia, Istituto Europeo di Oncologia di Milano e Presidente del Comitato di Controllo Qualità e Accreditamento, Società Internazionale di Biopsia Liquida

Nicla La Verde

Direttore Struttura Complessa Oncologia dell'Ospedale Luigi Sacco - ASST Fatebenefratelli di Milano

A cura di

Cinzia Testa, giornalista

Progetto grafico

Cécile Gautier

Progetto realizzato grazie al contributo non condizionante di

 **MENARINI Stemline**

Collana



I Focus

Con il patrocinio di:

AiomFondazione

Europa Donna Italia

Il movimento che tutela i diritti alla prevenzione
e alla cura del tumore al seno

Via Conservatorio 15

20122 Milano

www.europadonna.it