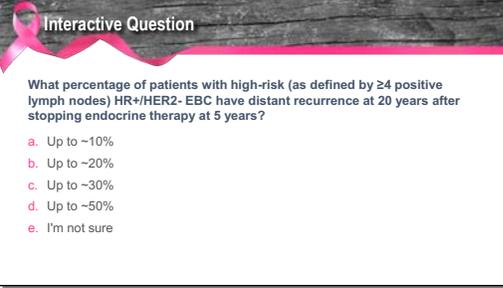
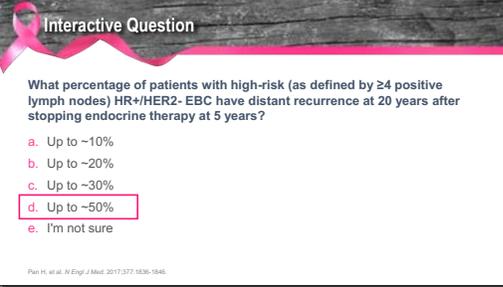


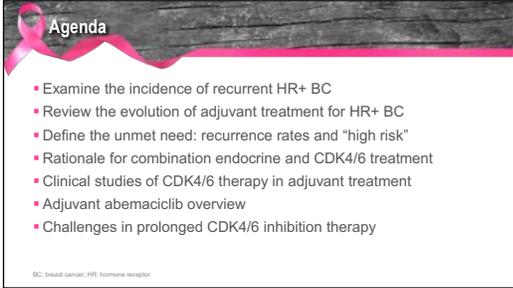
Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

1	 <p>Optimizing Oral Therapy in HR+/HER2- Early Breast Cancer: Nurse-led Strategies to Improve Adherence and Persistence</p>	Salve e benvenuti al modulo sugli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale con recettori ormonali positivi/HER2 negativo. Questo modulo rientra in un programma di aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio.
2	 <p>CDK4/6 Inhibitors in HR+/HER2- EBC: Updates in Adjuvant Therapy Paradigms for High-Risk Disease</p> <p>Mikel Ross, MSN, RN, NP-BC Department of Advanced Practice Providers Memorial Sloan Kettering Cancer Center</p>	Mi chiamo Mikel Ross e sono un infermiere professionista presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Center, servizio di senologia.
3	 <p>Interactive Question</p> <p>What percentage of patients with high-risk (as defined by ≥ 4 positive lymph nodes) HR+/HER2- EBC have distant recurrence at 20 years after stopping endocrine therapy at 5 years?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Up to ~10% b. Up to ~20% c. Up to ~30% d. Up to ~50% e. I'm not sure 	
4	 <p>Interactive Question</p> <p>What percentage of patients with high-risk (as defined by ≥ 4 positive lymph nodes) HR+/HER2- EBC have distant recurrence at 20 years after stopping endocrine therapy at 5 years?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Up to ~10% b. Up to ~20% c. Up to ~30% d. Up to ~50% e. I'm not sure <p><small>Pain H, et al. N Engl J Med. 2017;377:1836-1846.</small></p>	

Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

5	 <p>Agenda</p> <ul style="list-style-type: none">• Examine the incidence of recurrent HR+ BC• Review the evolution of adjuvant treatment for HR+ BC• Define the unmet need: recurrence rates and "high risk"• Rationale for combination endocrine and CDK4/6 treatment• Clinical studies of CDK4/6 therapy in adjuvant treatment• Adjuvant abemaciclib overview• Challenges in prolonged CDK4/6 inhibition therapy <p><small>BC: breast cancer; HR: hormone receptor</small></p>	<p>Nei prossimi minuti, come potete vedere dalla diapositiva con il programma, esamineremo l'incidenza del carcinoma mammario recidivante con recettori ormonali positivi:</p> <p>qual è l'entità di questo problema? Quali proporzioni ha questa esigenza medica non soddisfatta?</p> <p>Passeremo in rassegna l'evoluzione della terapia adiuvante per il carcinoma mammario con recettori ormonali positivi.</p> <p>Quindi, provvederemo a definire questa esigenza non soddisfatta: quali sono i tassi di recidiva? Quali pazienti vengono definite "ad alto rischio"?</p> <p>Esamineremo poi i vantaggi che presenta associare alla terapia endocrina il trattamento con inibitori di CDK4/6.</p> <p>Passeremo in rassegna gli studi clinici sui trattamenti anti-CDK4/6 nella terapia adiuvante.</p> <p>In particolare, guarderemo più da vicino l'abemaciclib, al momento l'unico inibitore di CDK4/6 approvato per la terapia adiuvante del carcinoma mammario in fase iniziale.</p> <p>Analizzeremo anche alcune delle criticità che presentano queste terapie in termini di aderenza e persistenza, in modo da poter ridurre i rischi al minimo.</p>
---	---	--

Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

6	<p>Scope of HR+ Breast Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> Of the 287,850 new BC diagnoses estimated for 2022, =68% (195K) will be HR+/HER2- Approximately 6% present as de novo metastatic disease Translates to >180K patients treated with adjuvant ET each year <p>Percentage of Female BC Cases by Cancer Subtype</p> <table border="1"> <tr><td>HR+/HER2- (68%)</td></tr> <tr><td>HR+/HER2+ (10%)</td></tr> <tr><td>HR-/HER2+ (10%)</td></tr> <tr><td>HR-/HER2- (7%)</td></tr> <tr><td>Unknown (4%)</td></tr> </table> <p><small>ET: endocrine therapy; HER2: human epidermal growth factor receptor type 2 National Cancer Institute. Cancer stat facts: female breast cancer subtypes. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html Reprinted for educational purposes only.</small></p>	HR+/HER2- (68%)	HR+/HER2+ (10%)	HR-/HER2+ (10%)	HR-/HER2- (7%)	Unknown (4%)	<p>Quanto è diffuso, dunque, il carcinoma mammario con recettori ormonali positivi? Ogni anno vengono diagnosticati circa 290.000 casi di cancro al seno, di cui quasi il 70% (68% secondo i dati più recenti) è con recettori ormonali positivi/ HER2 negativo.</p> <p>Se si esclude un 6% di pazienti che presentano metastasi di nuova insorgenza, ciò si traduce in quasi 180.000 casi trattati ogni anno con terapia endocrina adiuvante.</p>
HR+/HER2- (68%)							
HR+/HER2+ (10%)							
HR-/HER2+ (10%)							
HR-/HER2- (7%)							
Unknown (4%)							
7	<p>Adjuvant Endocrine Treatments</p> <p>Timeline showing the introduction of adjuvant endocrine treatments:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tamoxifen (1977) Anastrozole (1995) Letrozole (1997) Exemestane (1999) <p><small>US Food and Drug Administration. Oncology (cancer) therapeutic malpractices approval notifications. https://www.fda.gov/drugs/resources/information-approved-drugs/therapeutic-malpractices-approval-notifications.</small></p>	<p>Ora, quali strumenti abbiamo avuto a disposizione per trattare queste pazienti e garantire loro quell'ulteriore livello di assicurazione del bersagliamento endocrino ormonale? Il primo strumento è stato il tamoxifene, disponibile dal 1977, seguito in rapida successione da 3 inibitori delle aromatasi, prodotti a partire dalla seconda metà degli anni Novanta. Tuttavia, da allora non ci sono stati ulteriori progressi e abbiamo avuto a disposizione solo queste 4 terapie, 2 sole classi di farmaci nostri alleati per i primi vent'anni del XXI secolo.</p>					
8	<p>High Risk for Recurrence in HR+ Disease</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatomical risk: TNM staging Genetic risk: oncotype, PAM50, Breast Cancer Index test, MammaPrint Pathology <ul style="list-style-type: none"> Grade Receptors Molecular profile Age at diagnosis Treatments and response <p><small>PAM50: Prediction Analysis of Microarray 50 Estroffe L. Late recurrence vs. early relapse of breast cancer. https://www.verywellhealth.com/late-recurrence-of-breast-cancer-476608 Perez H, et al. N Engl J Med. 2012;367:1026-1036.</small></p>	<p>Ora, con questi strumenti alla mano, parliamo delle nostre pazienti ad alto rischio, che sono quelle che tengono noi infermieri svegli la notte. In che modo definiamo le pazienti ad alto rischio? Quando parlo con le pazienti, illustro due modi diversi di concepire il rischio. Prima di tutto, c'è il rischio anatomico: quali sono le dimensioni del tumore? Dove si è infiltrato? Questo è il rischio che viene espresso in termini di stadiazione del tumore, dei linfonodi e delle metastasi, quindi T1, T2 eccetera, l'estensione del tumore e il numero di linfonodi coinvolti. Maggiore è l'estensione della malattia, più alto è lo stadio, e maggiore è il rischio anatomico.</p> <p>Oggi esistono anche numerosi metodi per valutare i rischi genetici. Quali sono i geni propri</p>					

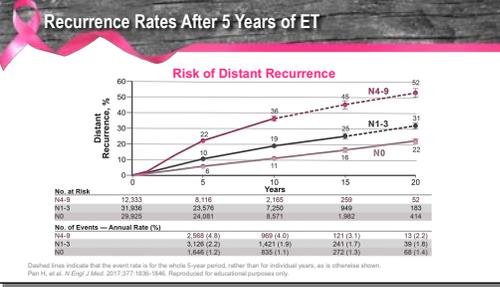
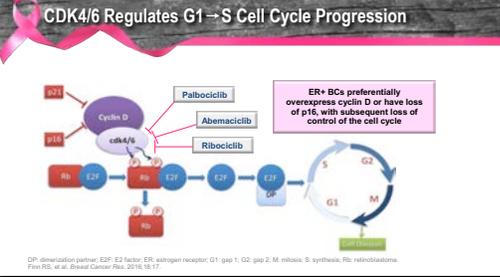
Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

		<p>di questa neoplasia che comportano un rischio maggiore o rendono più probabile una recidiva? Valutiamo quali oncotipi possono beneficiare o meno della chemioterapia, e il PAM50. Recentemente è stato poi aggiunto alle linee guida del NCCN il test del Breast Cancer Index, che indica se la paziente può beneficiare o meno di un prolungamento della terapia adiuvante: occorre continuare per altri 5 anni? E poi abbiamo il MammaPrint.</p> <p>Patologia in termini di grado: il grado più alto, il 3, comporta un rischio maggiore rispetto al grado 1, dove le cellule cancerose assomigliano più a un tessuto mammario normale. Recettori: quanto è positivo il tumore a questo fattore? Quanto è positivo se è sensibile agli estrogeni? Esiste una grande differenza tra un 5% e un 95%. Lo stesso vale per il progesterone. E poi abbiamo il profilo molecolare. Molte persone sanno che, a seconda che il tipo di tumore sia luminale o basale, il rischio derivante cambia. L'età al momento della diagnosi rappresenta un fattore di rischio. Le pazienti più giovani presentano un rischio maggiore di recidiva rispetto a quelle che sviluppano il carcinoma mammario in età più avanzata.</p> <p>Quindi abbiamo le terapie e il grado di risposta delle pazienti. Se ricevono una chemioterapia adiuvante, mostreranno una risposta completa? È importante anche il tempo che intercorre tra la diagnosi e l'inizio delle terapie. Tutti questi elementi consentono di valutare il profilo di rischio per la singola paziente nei suoi vari aspetti: anatomico, genetico, patologico o legato all'età e a fattori individuali.</p>
--	--	--

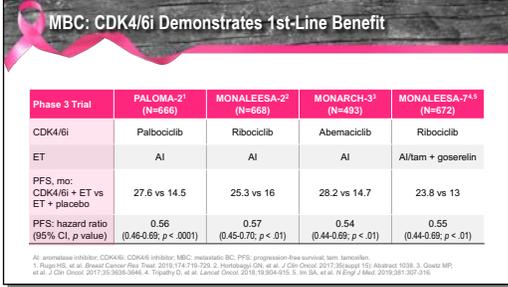
Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

<p>9</p>	 <p>Recurrence Rates After 5 Years of ET</p> <p>Risk of Distant Recurrence</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Years</th> <th>N4-9</th> <th>N1-3</th> <th>N0</th> <th>N0-3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>22</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>36</td> <td>19</td> <td>11</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>46</td> <td>26</td> <td>16</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>52</td> <td>31</td> <td>22</td> <td>22</td> </tr> </tbody> </table> <p>No. at Risk</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Years</th> <th>N4-9</th> <th>N1-3</th> <th>N0</th> <th>N0-3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>12,333</td> <td>8,116</td> <td>2,165</td> <td>259</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>31,898</td> <td>23,576</td> <td>7,260</td> <td>349</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>28,825</td> <td>24,081</td> <td>6,571</td> <td>1,982</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>414</td> </tr> </tbody> </table> <p>No. of Events — Annual Rate (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Years</th> <th>N4-9</th> <th>N1-3</th> <th>N0</th> <th>N0-3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-5</td> <td>2,569 (4.8)</td> <td>969 (4.0)</td> <td>121 (3.1)</td> <td>13 (2.2)</td> </tr> <tr> <td>5-10</td> <td>3,128 (2.2)</td> <td>1,421 (1.9)</td> <td>241 (1.7)</td> <td>39 (1.9)</td> </tr> <tr> <td>10-15</td> <td>1,961 (1.2)</td> <td>836 (1.1)</td> <td>272 (1.2)</td> <td>49 (1.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Dashed lines indicate that the event rate is for the whole 5-year period, rather than for individual years, as is otherwise shown. Perez R, et al. N Engl J Med. 2017;377:1036-1046. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Years	N4-9	N1-3	N0	N0-3	0	0	0	0	0	5	22	10	6	6	10	36	19	11	11	15	46	26	16	16	20	52	31	22	22	Years	N4-9	N1-3	N0	N0-3	0	12,333	8,116	2,165	259	5	31,898	23,576	7,260	349	10	28,825	24,081	6,571	1,982	15				414	Years	N4-9	N1-3	N0	N0-3	0-5	2,569 (4.8)	969 (4.0)	121 (3.1)	13 (2.2)	5-10	3,128 (2.2)	1,421 (1.9)	241 (1.7)	39 (1.9)	10-15	1,961 (1.2)	836 (1.1)	272 (1.2)	49 (1.4)	<p>Nonostante tutti i nostri sforzi con il tamoxifene e gli inibitori delle aromatasi, un certo numero di pazienti andrà comunque incontro a una recidiva. Qui è riportato un contributo illuminante pubblicato sul <i>New England Journal of Medicine</i> che esamina, basandosi sui linfonodi (e dunque sul rischio anatomico), quali sono i tassi di recidiva a lungo termine nell'arco di 20 anni. Come vedete dal grafico, anche in una popolazione con linfonodi negativi, ben il 22% delle pazienti può presentare una recidiva entro 20 anni. Se poi parliamo di T2 e di almeno 4 linfonodi, fino al 50% delle pazienti può presentare una recidiva entro i due decenni successivi.</p> <p>Quindi, se pensiamo a quelle 180.000 pazienti che si avvalgono della terapia endocrina e consideriamo questi tassi di recidiva, è lampante che occorre fare di meglio rispetto a quanto realizzato con gli strumenti disponibili finora.</p>
Years	N4-9	N1-3	N0	N0-3																																																																									
0	0	0	0	0																																																																									
5	22	10	6	6																																																																									
10	36	19	11	11																																																																									
15	46	26	16	16																																																																									
20	52	31	22	22																																																																									
Years	N4-9	N1-3	N0	N0-3																																																																									
0	12,333	8,116	2,165	259																																																																									
5	31,898	23,576	7,260	349																																																																									
10	28,825	24,081	6,571	1,982																																																																									
15				414																																																																									
Years	N4-9	N1-3	N0	N0-3																																																																									
0-5	2,569 (4.8)	969 (4.0)	121 (3.1)	13 (2.2)																																																																									
5-10	3,128 (2.2)	1,421 (1.9)	241 (1.7)	39 (1.9)																																																																									
10-15	1,961 (1.2)	836 (1.1)	272 (1.2)	49 (1.4)																																																																									
<p>10</p>	 <p>CDK4/6 Regulates G1 - S Cell Cycle Progression</p> <p>ER+ BCs preferentially overexpress cyclin D or have loss of p16, with subsequent loss of control of the cell cycle</p> <p><small>DP1: differentiation partner; E2F: E2 factor; ER: estrogen receptor; G1: gap 1; G2: gap 2; M: mitosis; S: synthesis; Rb: retinoblastoma. Frost RS, et al. Breast Cancer Res. 2016;18:17.</small></p>	<p>Perché dunque i CDK4/6 possono essere uno strumento da associare alla terapia endocrina tradizionale? Qui vediamo il meccanismo d'azione di una CDK4/6 o del relativo processo, e dove entrano in gioco gli inibitori di CDK4/6. Qui vediamo palbociclib, abemaciclib e ribociclib e come questi possono integrare e aumentare la difesa in un carcinoma mammario in fase iniziale. Si basa tutto sul ruolo della proteina Rb (quella del retinoblastoma), che svolge un'azione di soppressione tumorale. Se attivata e agganciata all'E2F, un fattore di trascrizione, la proteina Rb ha un effetto soppressore che rallenta e controlla il ciclo cellulare.</p> <p>Ma che cosa succede quando insorge un tumore al seno? Sappiamo che i carcinomi mammari sensibili agli ormoni/positivi agli estrogeni sovraesprimono la ciclina D, che di conseguenza forma un complesso con le</p>																																																																											

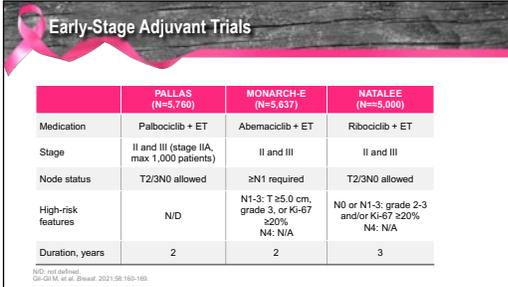
Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

		<p>CDK4/6, le chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6. Nel formare questo complesso, la ciclina D provoca la fosforilazione della proteina Rb, che esce di scena e diventa inattiva. Il fattore di trascrizione EF può a questo punto farsi avanti e comunicare alla cellula di crescere e dividersi.</p> <p>Quindi in questo scenario in cui la ciclina viene sovraespressa, la fosforilazione e inattivazione del gene soppressore avvengono con frequenza eccessiva. Abbiamo dunque segnalazione del fattore di trascrizione e divisione cellulare aberrante e sovrabbondante, segno distintivo del cancro. Gli inibitori di CDK4/6 agiscono bloccando il processo che lega la ciclina alle CDK4/6, arrestando l'inattivazione della proteina soppressore.</p>																									
11	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Phase 3 Trial</th> <th>PALOMA-2¹ (N=666)</th> <th>MONALEESA-2² (N=668)</th> <th>MONARCH-3³ (N=493)</th> <th>MONALEESA-7^{4,5} (N=672)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CDK4/6i</td> <td>Palbociclib</td> <td>Ribociclib</td> <td>Abemaciclib</td> <td>Ribociclib</td> </tr> <tr> <td>ET</td> <td>AI</td> <td>AI</td> <td>AI</td> <td>AI/tam + goserelin</td> </tr> <tr> <td>PFS, mc: CDK4/6i + ET vs ET + placebo</td> <td>27.6 vs 14.5</td> <td>25.3 vs 16</td> <td>28.2 vs 14.7</td> <td>23.8 vs 13</td> </tr> <tr> <td>PFS: hazard ratio (95% CI, p value)</td> <td>0.56 (0.46-0.69; p < .0001)</td> <td>0.57 (0.45-0.70; p < .01)</td> <td>0.54 (0.44-0.69; p < .01)</td> <td>0.55 (0.44-0.69; p < .01)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AI, aromatase inhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 inhibitor; MBC, metastatic; BC, breast cancer; PFS, progression-free survival; tam, tamoxifen. 1. Rupin H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2015;174:719-729. 2. Hortobagyi GN, et al. J Clin Oncol. 2017;35(suppl 15):Abstract 1033. 3. Goss MP, et al. J Clin Oncol. 2017;35:3638-3646. 4. Tripathy D, et al. Lancet Oncol. 2018;19:164-175. 5. Yu JB, et al. N Engl J Med. 2019;381:307-316.</small></p>	Phase 3 Trial	PALOMA-2 ¹ (N=666)	MONALEESA-2 ² (N=668)	MONARCH-3 ³ (N=493)	MONALEESA-7 ^{4,5} (N=672)	CDK4/6i	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Ribociclib	ET	AI	AI	AI	AI/tam + goserelin	PFS, mc: CDK4/6i + ET vs ET + placebo	27.6 vs 14.5	25.3 vs 16	28.2 vs 14.7	23.8 vs 13	PFS: hazard ratio (95% CI, p value)	0.56 (0.46-0.69; p < .0001)	0.57 (0.45-0.70; p < .01)	0.54 (0.44-0.69; p < .01)	0.55 (0.44-0.69; p < .01)	<p>Questo è dunque il meccanismo di azione. Ma la prima conferma che aggiungere un inibitore di CDK4/6 alla terapia endocrina tradizionale funziona davvero l'abbiamo avuta per il carcinoma mammario metastatico di prima linea. Esistono dati anche per la seconda linea e oltre, ma in questa sede vorrei limitarmi alla possibilità di ottenere benefici in caso di metastasi.</p> <p>Qui abbiamo gli studi clinici di fase 3, uno con ciascuno degli inibitori di CDK4/6 disponibili in commercio: PALOMA-2 con palbociclib, MONALEESA-2 con ribociclib, MONARCH-3 con abemaciclib e MONALEESA-7, anch'esso con ribociclib, ma invece di abbinarlo solo a un inibitore delle aromatasi lo studio opera con un IA oppure con tamoxifene, unitamente a soppressione ovarica.</p> <p>Se guardiamo al criterio di successo utilizzato in questi studi, ovvero la sopravvivenza libera da progressione della malattia, tutti (nella misura di circa il 50%) hanno ridotto il rischio di progressione di quasi il 50%. Ad esempio, nello</p>
Phase 3 Trial	PALOMA-2 ¹ (N=666)	MONALEESA-2 ² (N=668)	MONARCH-3 ³ (N=493)	MONALEESA-7 ^{4,5} (N=672)																							
CDK4/6i	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Ribociclib																							
ET	AI	AI	AI	AI/tam + goserelin																							
PFS, mc: CDK4/6i + ET vs ET + placebo	27.6 vs 14.5	25.3 vs 16	28.2 vs 14.7	23.8 vs 13																							
PFS: hazard ratio (95% CI, p value)	0.56 (0.46-0.69; p < .0001)	0.57 (0.45-0.70; p < .01)	0.54 (0.44-0.69; p < .01)	0.55 (0.44-0.69; p < .01)																							

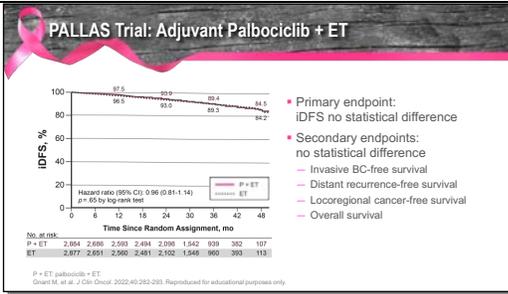
Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

		<p>studio PALOMA è stato registrato un hazard ratio di 0,56: ovvero il rischio di progressione che si ha unendo le due terapie è appena il 56% rispetto al rischio che si ha con una terapia che utilizza il solo inibitore delle aromatasi.</p> <p>Tutti questi studi hanno rappresentato un successo, registrando miglioramenti significativi in termini di PFS e un periodo di sopravvivenza libera da progressione della malattia quasi doppio. Ad esempio, qui nel MONALEESA abbiamo 25,3 mesi contro 16.</p> <p>I CDK4/6, in combinazione con la terapia endocrina tradizionale, offrono dunque un beneficio dimostrato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico di prima linea.</p>																								
12	 <table border="1"> <caption>Early-Stage Adjuvant Trials</caption> <thead> <tr> <th></th> <th>PALLAS (N=5,760)</th> <th>MONARCH-E (N=5,637)</th> <th>NATALEE (N=5,000)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medication</td> <td>Palbociclib + ET</td> <td>Abemaciclib + ET</td> <td>Ribociclib + ET</td> </tr> <tr> <td>Stage</td> <td>II and III (stage IIA, max 1,000 patients)</td> <td>II and III</td> <td>II and III</td> </tr> <tr> <td>Node status</td> <td>T2/3N0 allowed</td> <td>≥N1 required</td> <td>T2/3N0 allowed</td> </tr> <tr> <td>High-risk features</td> <td>N/D</td> <td>N1-3: T ≥5.0 cm, grade 3, or Ki-67 ≥20%; N4: N/A</td> <td>N0 or N1-3: grade 2-3 and/or Ki-67 ≥20%; N4: N/A</td> </tr> <tr> <td>Duration, years</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>N/D: not defined Goss H, et al. Breast. 2021;58:190-199.</small></p>		PALLAS (N=5,760)	MONARCH-E (N=5,637)	NATALEE (N=5,000)	Medication	Palbociclib + ET	Abemaciclib + ET	Ribociclib + ET	Stage	II and III (stage IIA, max 1,000 patients)	II and III	II and III	Node status	T2/3N0 allowed	≥N1 required	T2/3N0 allowed	High-risk features	N/D	N1-3: T ≥5.0 cm, grade 3, or Ki-67 ≥20%; N4: N/A	N0 or N1-3: grade 2-3 and/or Ki-67 ≥20%; N4: N/A	Duration, years	2	2	3	<p>Che cosa succede però con il carcinoma mammario in fase iniziale? Esiste un beneficio in questo caso? Be', stiamo ancora rispondendo a questa domanda clinica. Per alcuni inibitori abbiamo risposto, per altri stiamo ancora decidendo che cosa fare. In termini di studi clinici, il PALLAS ha risposto a questa domanda per il palbociclib, il MONARCH-E per l'abemaciclib e il NATALEE, attualmente in fase di reclutamento, fornirà una risposta per il ribociclib.</p> <p>Ora, esistono alcune differenze tra i tre studi in termini di quali sono le pazienti ad alto rischio a cui fornire un'assicurazione aggiuntiva. Ciascuno di questi studi definisce infatti le pazienti ad alto rischio in modo diverso. Ad esempio, per la stadiazione, tutti e tre gli studi richiedono almeno uno stadio 2. Tuttavia, nello studio PALLAS è stato ammesso lo stadio 2 definito come un tumore piuttosto grande ma non necessariamente una positività dei linfonodi, mentre nello studio sull'abemaciclib MONARCH-E il requisito era un tumore piuttosto grande ma anche un linfonodo</p>
	PALLAS (N=5,760)	MONARCH-E (N=5,637)	NATALEE (N=5,000)																							
Medication	Palbociclib + ET	Abemaciclib + ET	Ribociclib + ET																							
Stage	II and III (stage IIA, max 1,000 patients)	II and III	II and III																							
Node status	T2/3N0 allowed	≥N1 required	T2/3N0 allowed																							
High-risk features	N/D	N1-3: T ≥5.0 cm, grade 3, or Ki-67 ≥20%; N4: N/A	N0 or N1-3: grade 2-3 and/or Ki-67 ≥20%; N4: N/A																							
Duration, years	2	2	3																							

Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

		<p>positivo, quindi una definizione leggermente diversa di paziente ad alto rischio. Nello studio NATALEE è a sua volta ammesso un tumore di grandi dimensioni ma anche la negatività dei linfonodi.</p> <p>Ulteriori aspetti che riguardano la definizione di paziente ad alto rischio: nessun criterio ulteriore in PALLAS; in MONARCH-E, a seconda del numero di linfonodi, il tumore doveva essere molto grande, o di grado 3, oppure con un alto indice di proliferazione (determinato in base al Ki-67). Nello studio NATALEE è richiesto un grado 2 o 3 (quindi un po' meno restrittivo in termini di grado) [e/o] un Ki-67 piuttosto alto.</p> <p>Quali sono dunque i risultati di questi studi? Il beneficio in caso di metastasi di prima linea vale anche per la popolazione ad alto rischio affetta da carcinoma mammario in fase iniziale?</p>
<p>13</p>	 <p>NATALEE Trial: Adjuvant Ribociclib + ET</p> <ul style="list-style-type: none"> Primary endpoint: iDFS Secondary endpoints <ul style="list-style-type: none"> Recurrence-free survival Distant disease-free survival Overall survival <p><i>Results Coming 2025</i></p> <p><small>iDFS: Invasive disease-free survival Mayer IA, Cancer Res. 2022;82(suppl 4): Abstract E59.2</small></p>	<p>Lo studio NATALEE, che analizza il ribociclib adiuvante unito a terapia endocrina, non ha ancora fornito una risposta. Trattandosi di una ricerca triennale, occorre ancora tempo: i risultati arriveranno nel 2025.</p>
<p>14</p>	 <p>PALLAS Trial: Adjuvant Palbociclib + ET</p> <ul style="list-style-type: none"> Primary endpoint: iDFS no statistical difference Secondary endpoints: no statistical difference <ul style="list-style-type: none"> Invasive BC-free survival Distant recurrence-free survival Locoregional cancer-free survival Overall survival <p><small>No. at risk: P = ET 2,684 2,688 2,590 2,494 2,398 1,542 939 382 107 ET 2,897 2,895 2,960 2,981 2,932 1,548 966 393 118 P = ET: palbociclib + ET Green M, et al. J Clin Oncol. 2022;40:250-251. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Diamo un'occhiata allo studio PALLAS con palbociclib e terapia endocrina. In questo studio, che non richiedeva la positività dei linfonodi ma solo un tumore di grandi dimensioni, dopo 4 anni non si è rilevato alcun miglioramento nella sopravvivenza libera da malattia invasiva. La differenza in termini di risultati tra il gruppo di pazienti con aggiunta di palbociclib (80,5) e quello con sola terapia endocrina (84,2) non ha raggiunto la significatività statistica. Per questa popolazione, trattata con questo farmaco, per</p>

Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

		<p>questo periodo di tempo, non è stata rilevata dunque alcuna differenza.</p>																																																																																																								
<p>15</p>	<p>MONARCH-E Trial: Abemaciclib + ET</p> <p>Primary endpoint: iDFS 92.25% vs 88.7%</p> <p>Secondary endpoints: distant relapse-free survival 93.6% vs 90.3% (hazard ratio 0.72; $p = .01$)</p> <p>Hazard ratio (95% CI): 0.75 (0.60-0.93)</p> <p>$p = .01$</p> <p>No. Patients: 2,808 (Abemaciclib + ET), 2,809 (ET)</p> <p>No. Events: 136 (Abemaciclib + ET), 187 (ET)</p> <p>Time, mo</p> <p><small>Atkinson BRD, et al. J Clin Oncol. 2020;38:3867-3878. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Che cosa possiamo dire invece dello studio MONARCH-E con abemaciclib? Esso prevede una definizione un pochino più ristretta e una soglia più elevata per le pazienti ad alto rischio, che impone la positività di un linfonodo e ulteriori criteri, come ad esempio un grado o un indice di proliferazione piuttosto alto. In questo caso, è stato registrato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da malattia invasiva. Dopo 2 anni, o 24 mesi, notiamo una differenza di 92 contro 88/89 e un hazard ratio di 0,75, in altre parole il rischio di un evento invasivo è diminuito del 25%.</p> <p>Quindi in questa situazione e nella popolazione definita da questo studio, la combinazione di CDK4/6 e terapia endocrina tradizionale presenta dunque dei benefici.</p>																																																																																																								
<p>16</p>	<p>MONARCH-E Trial: Adverse Events</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">≥5% in Either Arm</th> <th colspan="3">Abemaciclib + ET (n=2,791)</th> <th colspan="3">ET Alone (n=2,800)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any AE</td> <td>2,731 (97.9)</td> <td>1,200 (43.0)</td> <td>70 (2.5)</td> <td>2,410 (86.1)</td> <td>335 (12.0)</td> <td>19 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>2,294 (82.2)</td> <td>212 (7.6)</td> <td>0</td> <td>199 (7.1)</td> <td>3 (0.1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>1,240 (44.4)</td> <td>501 (18.0)</td> <td>18 (0.6)</td> <td>141 (5.0)</td> <td>10 (0.4)</td> <td>3 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>1,071 (38.4)</td> <td>79 (2.8)</td> <td>0</td> <td>433 (15.5)</td> <td>4 (0.1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Leukopenia</td> <td>1,027 (36.8)</td> <td>301 (10.8)</td> <td>4 (0.1)</td> <td>171 (6.1)</td> <td>10 (0.4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>948 (34.0)</td> <td>37 (1.3)</td> <td>0</td> <td>227 (8.1)</td> <td>9 (0.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>779 (27.9)</td> <td>13 (0.5)</td> <td>0</td> <td>223 (8.0)</td> <td>1 (0.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>628 (22.6)</td> <td>47 (1.7)</td> <td>1 (0.0)</td> <td>90 (3.2)</td> <td>9 (0.3)</td> <td>1 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>571 (20.5)</td> <td>6 (0.2)</td> <td>0</td> <td>878 (31.3)</td> <td>18 (0.6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hot flash</td> <td>393 (14.1)</td> <td>3 (0.1)</td> <td>0</td> <td>587 (21.0)</td> <td>8 (0.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Lymphopenia</td> <td>372 (13.3)</td> <td>140 (4.9)</td> <td>2 (0.1)</td> <td>34 (1.2)</td> <td>1 (0.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>341 (12.2)</td> <td>25 (0.9)</td> <td>6 (0.2)</td> <td>40 (1.4)</td> <td>1 (0.0)</td> <td>2 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>455 (16.3)</td> <td>13 (0.5)</td> <td>0</td> <td>117 (4.2)</td> <td>2 (0.1)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AE, adverse event. Atkinson BRD, et al. J Clin Oncol. 2020;38:3867-3878. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	≥5% in Either Arm	Abemaciclib + ET (n=2,791)			ET Alone (n=2,800)			Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any AE	2,731 (97.9)	1,200 (43.0)	70 (2.5)	2,410 (86.1)	335 (12.0)	19 (0.7)	Diarrhea	2,294 (82.2)	212 (7.6)	0	199 (7.1)	3 (0.1)	0	Neutropenia	1,240 (44.4)	501 (18.0)	18 (0.6)	141 (5.0)	10 (0.4)	3 (0.1)	Fatigue	1,071 (38.4)	79 (2.8)	0	433 (15.5)	4 (0.1)	0	Leukopenia	1,027 (36.8)	301 (10.8)	4 (0.1)	171 (6.1)	10 (0.4)	0	Abdominal pain	948 (34.0)	37 (1.3)	0	227 (8.1)	9 (0.3)	0	Nausea	779 (27.9)	13 (0.5)	0	223 (8.0)	1 (0.0)	0	Anemia	628 (22.6)	47 (1.7)	1 (0.0)	90 (3.2)	9 (0.3)	1 (0.0)	Arthralgia	571 (20.5)	6 (0.2)	0	878 (31.3)	18 (0.6)	0	Hot flash	393 (14.1)	3 (0.1)	0	587 (21.0)	8 (0.3)	0	Lymphopenia	372 (13.3)	140 (4.9)	2 (0.1)	34 (1.2)	1 (0.0)	0	Thrombocytopenia	341 (12.2)	25 (0.9)	6 (0.2)	40 (1.4)	1 (0.0)	2 (0.1)	Vomiting	455 (16.3)	13 (0.5)	0	117 (4.2)	2 (0.1)	0	<p>Gli eventi avversi da menzionare sono evidenziati qui con una cornice. I più comuni a livello clinico sono diarrea e neutropenia. Tutti gli inibitori di CDK4/6 presentano come effetto collaterale la neutropenia, ma come potete vedere la percentuale in qualsiasi grado è del 44% contro il 5%. Esistono regimi di monitoraggio ben definiti che osservano la neutropenia durante i primi 2 cicli di abemaciclib. Penso che tutti voi abbiate familiarità con queste pratiche in virtù della vostra esperienza con lo scenario metastatico.</p> <p>Diarrea, 82% contro 7%. Qui c'è sicuramente una situazione problematica. Nei moduli successivi spiegheremo come ridurre al minimo la diarrea e consentire alle pazienti di trarre il massimo beneficio dall'aggiunta di questa terapia.</p> <p>Altri effetti, più o meno niente da rilevare.</p>
≥5% in Either Arm	Abemaciclib + ET (n=2,791)			ET Alone (n=2,800)																																																																																																						
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4																																																																																																				
Any AE	2,731 (97.9)	1,200 (43.0)	70 (2.5)	2,410 (86.1)	335 (12.0)	19 (0.7)																																																																																																				
Diarrhea	2,294 (82.2)	212 (7.6)	0	199 (7.1)	3 (0.1)	0																																																																																																				
Neutropenia	1,240 (44.4)	501 (18.0)	18 (0.6)	141 (5.0)	10 (0.4)	3 (0.1)																																																																																																				
Fatigue	1,071 (38.4)	79 (2.8)	0	433 (15.5)	4 (0.1)	0																																																																																																				
Leukopenia	1,027 (36.8)	301 (10.8)	4 (0.1)	171 (6.1)	10 (0.4)	0																																																																																																				
Abdominal pain	948 (34.0)	37 (1.3)	0	227 (8.1)	9 (0.3)	0																																																																																																				
Nausea	779 (27.9)	13 (0.5)	0	223 (8.0)	1 (0.0)	0																																																																																																				
Anemia	628 (22.6)	47 (1.7)	1 (0.0)	90 (3.2)	9 (0.3)	1 (0.0)																																																																																																				
Arthralgia	571 (20.5)	6 (0.2)	0	878 (31.3)	18 (0.6)	0																																																																																																				
Hot flash	393 (14.1)	3 (0.1)	0	587 (21.0)	8 (0.3)	0																																																																																																				
Lymphopenia	372 (13.3)	140 (4.9)	2 (0.1)	34 (1.2)	1 (0.0)	0																																																																																																				
Thrombocytopenia	341 (12.2)	25 (0.9)	6 (0.2)	40 (1.4)	1 (0.0)	2 (0.1)																																																																																																				
Vomiting	455 (16.3)	13 (0.5)	0	117 (4.2)	2 (0.1)	0																																																																																																				

Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

17

MONARCH-E Trial: Adverse Events (cont)

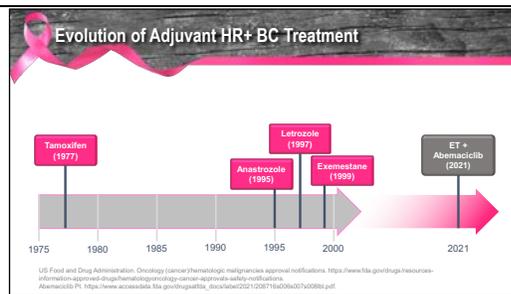
SIRIS in Either Arm	Abemaciclib + ET (n=2,781)			ET Alone (n=2,800)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Constipation	288 (10.3)	1 (0.0)	0	142 (5.1)	0	0
Upper respiratory tract infection	285 (10.2)	6 (0.2)	0	214 (7.6)	0	0
Urinary tract infection	264 (10.2)	13 (0.5)	0	170 (6.1)	4 (0.2)	0
Decreased appetite	312 (11.2)	15 (0.5)	0	54 (1.9)	1 (0.0)	0
Headache	482 (17.3)	6 (0.2)	0	369 (12.8)	3 (0.1)	0
Cough	337 (12.1)	1 (0.0)	0	193 (6.9)	0	0
Lymphedema	285 (10.2)	2 (0.1)	0	208 (7.4)	0	0
Additional AEs of interest						
Aspartate aminotransferase increase	257 (9.2)	43 (1.5)	3 (0.1)	108 (3.8)	13 (0.5)	0
Alanine aminotransferase increase	265 (9.5)	59 (2.1)	5 (0.2)	119 (4.3)	18 (0.6)	0
Alopecia	254 (9.1)	0	0	52 (1.9)	0	0
Venous thromboembolic event	63 (2.3)	27 (1.0)	6 (0.2)	14 (0.5)	4 (0.1)	0
Interstitial lung disease	75 (2.7)	0 (0.0)	0	33 (1.2)	1 (0.0)	0

Johnson BRD, et al. J Clin Oncol. 2020;38:3987-3998. Reproduced for educational purposes only.

Un altro aspetto che vorrei sottolineare, che fa parte del nostro programma di monitoraggio e anche dell'esperienza della paziente, è la presenza di alcuni valori più incrementati nei test di funzionalità epatica; non si tratta di incrementi enormi, ma comunque maggiori rispetto al gruppo di controllo. Inoltre abbiamo un tasso di alopecia del 9% contro il 2% della sola terapia endocrina. Sicuramente le vostre pazienti si lamenteranno con voi per tutto questo.

Ma con un'informazione adeguata e un preciso monitoraggio dell'effetto collaterale clinico più significativo che la paziente sperimenta (non la neutropenia ma la diarrea), è senz'altro possibile ottimizzare questa terapia e fare in modo che venga seguita fedelmente dalle pazienti.

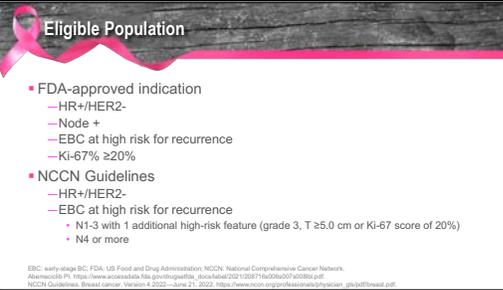
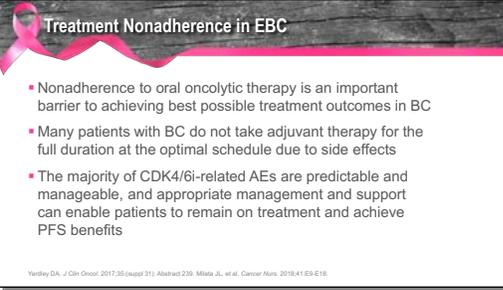
18



Quindi, l'evoluzione della pratica terapeutica continua. Abbiamo avuto uno stallo di vent'anni nel campo delle terapie per pazienti con carcinoma mammario sensibile agli ormoni, in particolare quelle ad alto rischio di recidiva. Ora abbiamo introdotto un nuovo paradigma, che consiste nel combinare la terapia endocrina con un inibitore di CDK4/6. E sappiamo che in questo modo, se dobbiamo credere ai dati (e abbiamo tutte le ragioni per farlo), possiamo diminuire di un ulteriore 25% il rischio di recidiva, che resta assai concreto anche nelle popolazioni con linfonodi negativi, per non parlare di quelle con linfonodi positivi.

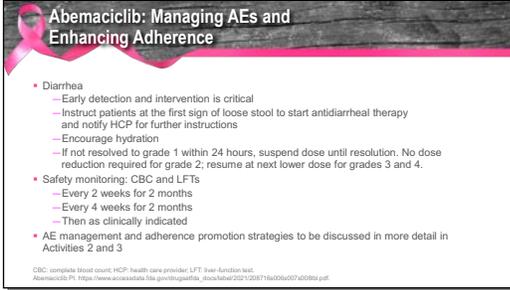
Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

<p>19</p>	 <p>Eligible Population</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FDA-approved indication <ul style="list-style-type: none"> – HR+/HER2- – Node + – EBC at high risk for recurrence – Ki-67% ≥20% ▪ NCCN Guidelines <ul style="list-style-type: none"> – HR+/HER2- – EBC at high risk for recurrence <ul style="list-style-type: none"> • N1-3 with 1 additional high-risk feature (grade 3, T ≥5.0 cm or Ki-67 score of 20%) • N4 or more <p><small>EBC: early-stage BC; FDA: US Food and Drug Administration; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; Breastcancer.org: https://www.breastcancer.org/medication/abiraterone/2022/03/17/6064602-0008040/; NCCN Guidelines, Breast cancer, Version 2.2022—April 21, 2022. https://www.nccn.org/guidelines/pdf/brca/breastcancer_guidelines.pdf</small></p>	<p>Quali sono queste popolazioni idonee? In base all'approvazione, quelle che quando si richiede l'approvazione dell'assicurazione per la copertura di questo farmaco oncologico orale, secondo quanto espressamente autorizzato dall'FDA, è per carcinomi mammari con recettori ormonali positivi/HER2 negativi e con linfonodi positivi, nel carcinoma mammario in fase iniziale ad alto rischio di recidiva; questa definizione comprende un Ki-67 elevato (maggiore o uguale al 20%).</p> <p>Il NCCN è leggermente meno rigido e consente a un numero maggiore di pazienti di rientrare nella categoria di trattamento. Anche in questo caso è richiesta la positività ai recettori ormonali e la negatività all'HER2, ma la definizione di alto rischio si basa su uno di due criteri: 1-3 linfonodi (quindi una patologia N1), più un ulteriore criterio di rischio elevato, come ad esempio un grado elevato (3), un tumore molto grande di almeno 5 cm, o un indice di proliferazione Ki-67 di almeno il 20%. Tuttavia, in presenza di almeno 4 linfonodi positivi, non occorre possedere una di queste caratteristiche di rischio elevato della patologia.</p>
<p>20</p>	 <p>Treatment Nonadherence in EBC</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nonadherence to oral oncolytic therapy is an important barrier to achieving best possible treatment outcomes in BC ▪ Many patients with BC do not take adjuvant therapy for the full duration at the optimal schedule due to side effects ▪ The majority of CDK4/6i-related AEs are predictable and manageable, and appropriate management and support can enable patients to remain on treatment and achieve PFS benefits <p><small>Yentley DA. J Clin Oncol. 2017;35(suppl 31): Abstract 239. Milata J, et al. Cancer Nurs. 2018;41:E9-E18.</small></p>	<p>In tutte le terapie somministrate, siano esse endovenose, per cui abbiamo ottimi dati, ma soprattutto orali, riscontriamo problemi di aderenza. La mancata aderenza alla terapia orale può diventare un ostacolo molto serio, e questo è un aspetto ampiamente studiato in termini di ottimizzazione della terapia per le pazienti.</p> <p>Queste, come emerge dai loro resoconti e dagli studi condotti sul carcinoma mammario, spesso non assumono la terapia adiuvante per l'intera durata del programma, o nei tempi prescritti, a causa degli effetti collaterali. Tuttavia, se vengono adeguatamente informate, se comprendono i benefici derivanti, e questo lo</p>

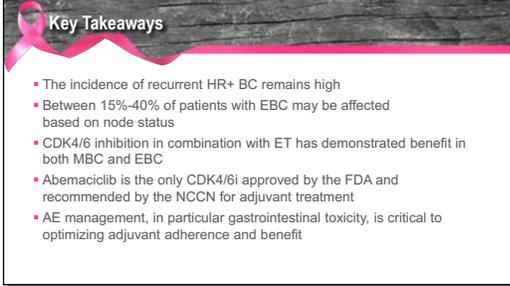
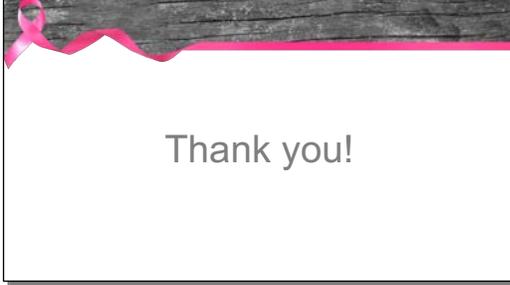
Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

		<p>riscontro soprattutto nelle pazienti che assumono inibitori di CDK4/6, gli effetti collaterali che noi possiamo spiegare loro, pianificare e monitorare attentamente diventano prevedibili e gestibili.</p> <p>Se le sosteniamo da vicino nelle prime 4-6 settimane di terapia, riusciamo a far assumere loro i farmaci che servono. Abbiamo tutti i motivi per credere di poter replicare i risultati degli studi clinici in termini di maggiore sopravvivenza libera da progressione della malattia nella loro esperienza, se forniamo loro un'assicurazione aggiuntiva e un minor rischio di recidiva.</p>
21	 <p>Abemaciclib: Managing AEs and Enhancing Adherence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhea <ul style="list-style-type: none"> – Early detection and intervention is critical – Instruct patients at the first sign of loose stool to start antidiarrheal therapy and notify HCP for further instructions – Encourage hydration – If not resolved to grade 1 within 24 hours, suspend dose until resolution. No dose reduction required for grade 2; resume at next lower dose for grades 3 and 4. • Safety monitoring: CBC and LFTs <ul style="list-style-type: none"> – Every 2 weeks for 2 months – Every 4 weeks for 2 months – Then as clinically indicated • AE management and adherence promotion strategies to be discussed in more detail in Activities 2 and 3 <p><small>CBC: complete blood count; HCP: health care provider; LFT: liver function test. Abemaciclib (P) https://www.accessdata.fda.gov/drugatc/abemaciclib/2017/16/000a/074008a.pdf</small></p>	<p>L'abemaciclib in particolare: ne ho già parlato a lungo in precedenza. Diarrea, e questo è riportato nel foglietto illustrativo: informazione della paziente, individuazione e intervento precoce sono di fondamentale importanza. Nella mia esperienza la diarrea, se compare, tende a iniziare quasi subito: al primo segno di questo problema dico alle pazienti di contattarci. Questo è il piano iniziale che, in base alla vostra esperienza, possiamo modificare parzialmente. Fate quindi iniziare alle vostre pazienti la terapia antidiarroica, ma chiamateci anche per ottimizzare il vostro programma.</p> <p>Raccomandate l'idratazione. Se la situazione non dovesse risolversi in tempi brevi, possiamo sospendere la dose e pensare di ridurla per consentire alle pazienti di proseguire la terapia.</p> <p>Passiamo ora al monitoraggio di sicurezza come da programma. Le prime 8 settimane possono essere molto impegnative. Io dico alle pazienti: "Diventeremo ottimi amici nelle prossime 8 settimane". Ogni 2 settimane per i primi 2 mesi: emocromi e test di funzionalità epatica. Ogni 4 settimane per altri 2 mesi. Poi secondo le indicazioni cliniche.</p>

Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

		<p>La gestione degli eventi avversi e le strategie di promozione dell'aderenza verranno discusse in modo più approfondito nelle attività aggiuntive di questo programma, ovvero la 2 e la 3. Raccomando pertanto di seguirle attentamente.</p>
22	 <p>Key Takeaways</p> <ul style="list-style-type: none"> • The incidence of recurrent HR+ BC remains high • Between 15%-40% of patients with EBC may be affected based on node status • CDK4/6 inhibition in combination with ET has demonstrated benefit in both MBC and EBC • Abemaciclib is the only CDK4/6i approved by the FDA and recommended by the NCCN for adjuvant treatment • AE management, in particular gastrointestinal toxicity, is critical to optimizing adjuvant adherence and benefit 	<p>I punti salienti di questo intervento sono dunque i seguenti: l'incidenza del carcinoma mammario recidivante con recettori ormonali positivi resta elevata e colpisce decine di migliaia di donne ogni anno. Il 15-40% delle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale e sensibile agli ormoni può subire una recidiva che dipende dallo stato dei linfonodi.</p> <p>La combinazione di inibizione delle CDK4/6 e terapia endocrina ha offerto vantaggi nel trattamento metastatico di prima linea e ora in uno studio clinico sul carcinoma mammario in fase iniziale per le pazienti a rischio elevato. L'abemaciclib è attualmente l'unico inibitore di CDK4/6 approvato dalla FDA e indicato dal NCCN per la terapia adiuvante in questa popolazione.</p> <p>Noi garantiamo a queste pazienti i benefici di questa terapia aggiuntiva grazie a una gestione oculata e aggressiva della tossicità, in particolare di quella gastrointestinale, ottimizzando in questo modo l'aderenza e gli esiti.</p>
23	 <p>Thank you!</p>	<p>Voglio ringraziare tutti quanti per l'attenzione dedicatami durante questi pochi minuti. Spero che questa sintesi aiuti a contestualizzare le criticità, ma anche i passi avanti che abbiamo compiuto nel miglioramento degli esiti per le pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale grazie all'introduzione degli inibitori di CDK4/6.</p>

Ottimizzazione della terapia orale nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: strategie infermieristiche per il miglioramento di aderenza e persistenza

Gli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario in fase iniziale HR+/HER2-: aggiornamento dei paradigmi di terapia adiuvante per le pazienti ad alto rischio

		Vi raccomando di seguire i moduli successivi, che forniranno ulteriori approfondimenti su come gestire criticità e opportunità per questa popolazione di pazienti.
--	--	--