

**Antonella Ferro ▪ Martin Fleischer**

# Il taccuino blu

Guida tascabile al trattamento sistemico  
del carcinoma mammario in fase precoce

**2a edizione**

...scaricato da [www.martin-fleischer.com/](http://www.martin-fleischer.com/)

## Indice

Indice	2
<b>PRIMA PARTE: LA TEORIA</b>	<b>5</b>
<b>1. NOTE INTRODUTTIVE</b>	<b>6</b>
Intento della terapia e i suoi bersagli	6
Cosa guida la scelta della terapia?	7
La stratificazione del rischio	8
Stratificazione genetica	9
Rapporto rischi / benefici e Decision Making	13
<b>2. DEFINIZIONI</b>	<b>15</b>
Ormonoresponsività ALTA	15
Ormonoresponsività INCOMPLETA	15
NON - Ormonoresponsività	16
Stato di HER-2	17
Rischio BASSO	18
Rischio INTERMEDIO	19
Rischio ALTO	20
Bibliografia Note & Definizioni	21
<b>3. CHEMIOTERAPIA</b>	<b>22</b>
Introduzione	22
Impatto della CT in funzione dell'età	24
Impatto della CT in funzione dello stato recettoriale	26
Le generazioni di Chemioterapia	31
La PRIMA generazione	32
Impatto delle ANTRACICLINE	35
La SECONDA generazione	40
I regimi DOSE-DENSE	44
La TERZA generazione	46
Integrazione dopo SABCS 2008	55
Efficacia TAXANI e stato recettoriale	56
Impatto globale dei TAXANI	60
Tumori triple negative	64
Linee guida e raccomandazioni degli esperti	70
La CT neoadiuvante	72
Conclusioni	90
Bibliografia CT	93

## Indice

<b>4. ORMONOTERAPIA</b>	101
4.1 Soppressione ovarica	102
Sinossi degli studi con LHRH	104
Studi di confronto LHRH vs. nulla	105
Studi di confronto LHRH vs. CT	106
Studi di confronto LHRH +/- TAM vs. TAM	107
Studi di confronto LHRH vs. CT +/- TAM	108
Considerazioni	109
Bibliografia SO	112
<b>4.2 Tamoxifen</b>	114
Impatto su ricadute e mortalità	115
Considerazioni	116
Metabolismo	119
Tossicità	120
Bibliografia TAM	121
4.3 Inibitori dell'aromatasi	122
Modalità di utilizzo degli IA	123
Lo studio ATAC	124
Lo studio BIG-98	126
Efficacia degli AI e parametri biologici	128
Lo studio IES	131
Gli studi ABSCG 8/ARNO	133
Lo studio TEAM	135
Lo studio MA.17	136
Lo studio NSABP B-33	137
Considerazioni	138
In sintesi.	145
Tossicità degli IA	147
Bibliografia IA	148

## Indice

<b>5. TERAPIA BIOLOGICA</b>	150
5.1. Trastuzumab	150
Studi NSABP B-31- N9831 & FinHER	151
Lo studio HERA	155
Lo studio BCIRG006	157
Lo studio PACS 04	158
Considerazioni	159
5.2. Lapatinib	161
5.3. Bevacizumab	162
Bibliografia IT	163
<b>SECONDA PARTE: LA TERAPIA</b>	165
<b>1. PREMENOPAUSA</b>	167
TAVOLA sinottica delle terapie (HER-2 negativi)	169
TAVOLA sinottica delle terapie (HER-2 positivi)	171
Specifiche SCHEDE sinottiche...	173
<b>2. POSTMENOPAUSA</b>	201
TAVOLA sinottica terapie (HER-2 negativi)	203
TAVOLA sinottica terapie (HER-2 positivi)	205
Specifiche SCHEDE sinottiche...	207
SCHEDULE CHEMIOTERICHE	235
Schedule di PRIMA generazione	235
Schedule di SECONDA generazione	236
Schedule Dose-Dense	238
Schedule di TERZA generazione	239
Schedule concomitanti	241
Bibliografia Schedule	243

# Prima Parte:

---

# La teoria

### ***Intento della terapia e i suoi bersagli***

- Il trattamento del carcinoma mammario in fase precoce è un processo complesso che può comprendere varie fasi e coinvolgere diverse specialità. Infatti, oltre alla fase loco-regionale della cura (chirurgia mammaria e ascellare, radioterapia) esiste un momento dedicato alla terapia sistemica, inteso come eradicazione di eventuale malattia micro-disseminata, già presente al momento della terapia locale. Tale residuo microscopico, qualora presente, si presume avere le stesse caratteristiche e la stessa responsività delle cellule del tumore primitivo che lo ha generato. La fase sistemica della terapia consiste nella chemioterapia e ormonoterapia (intesa come: soppressione ovarica e/o tamoxifen in premenopausa e tamoxifen o inibitori dell'aromatasi in post-menopausa) "adiuvanti", nonché, negli ultimi anni, nella terapia biologica (in particolare, farmaci anti-HER-2, quali il trastuzumab e il lapatinib).

### **Quale è l'obiettivo di tale terapia?**

- Ridurre la probabilità di ripresa della malattia e, conseguentemente, di morte a causa di essa.

### ***Cosa guida la scelta della terapia?***

- Prima della Conferenza di St. Gallen del 2005 la scelta veniva operata in base alla definizione del livello di rischio. Successivamente ad essa, il livello di rischio ha assunto un ruolo secondario, seppur non marginale, nell'algoritmo decisionale, al cui primo posto sta la definizione del bersaglio (target) della terapia. I *bersagli* ad oggi individuati e utilizzati nella pratica clinica sono rappresentati :

dalla espressione dei recettori ormonali  
(dalla quale dipende la ormonoresponsività)

dalla sovra-espressione/amplificazione di  
HER-2/neu (dalla quale dipende la responsività  
a trastuzumab o altri farmaci anti-HER-2)

- La ormonoresponsività è rappresentata dalla capacità più o meno spiccata delle pazienti con tumori esprimenti recettori ormonali (**ER e PgR**) di trarre un vantaggio dalla terapia ormonale. Tale capacità è maggiore nei tumori che esprimono entrambi i recettori ormonali e/o un più alto livello degli stessi.
- D'altro canto, le pazienti con tumori sovra-esprimenti **HER-2** hanno mostrato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza libera da ricadute qualora alla loro terapia venisse aggiunto il trastuzumab (*bersaglio: HER-2*).
- La determinazione di questi bersagli permette, quindi, di stratificare tutti i tumori della mammella in 3 categorie di ormonoresponsività (assente, incompleta e alta) che, associata alla sovraespressione o meno di HER-2, guidano approcci terapeutici differenti nell'ambito dei vari livelli di rischio.

### ***La stratificazione del rischio***

- La stratificazione del rischio, in base ad una serie di variabili clinico-patologiche (età, T, N, HER-2, invasione vascolare, grado di proliferazione), permette, infine:
  - a) di selezionare le pazienti che presumibilmente necessitano, nell'ambito di una malattia ormonoresponsiva, di una chemioterapia;
  - b) di orientare la scelta del tipo e dell'intensità della chemioterapia stessa nell'ambito della malattia ormonoirresponsiva.

Sono state assegnate **3 categorie di rischio:**

**rischio basso,  
rischio intermedio e  
rischio alto.**

- Quanto più alto è il grado di ormonoresponsività, tanto maggiore è il presunto beneficio sostenuto dalla ormonoterapia e tanto meno quello apportato da una eventuale chemioterapia.
- Nei casi di ormonoresponsività alta e basso/intermedio rischio, la ormonoterapia può essere considerata un'opzione esclusiva.
- Nei casi di ormonoresponsività incompleta e rischio intermedio/alto la ormonoterapia va effettuata in sequenza rispetto ad una chemioterapia (ma sempre dopo quest'ultima).
- Nei casi di ormonoirresponsività il trattamento è costituito da un approccio chemioterapico.

### ***La stratificazione e profili genetici***

- Nonostante l'espressione dei recettori ormonali, non tutti i tumori rispondono alla terapia ormonale. Ciò può dipendere dalle altre caratteristiche intrinseche del tumore, dalla sua eterogeneità clonale così come da fattori inerenti all'ospite. L'analisi del profilo di espressione genetica va acquisendo sempre più importanza nell'identificare subtipi con diverse implicazioni prognostiche. In particolare, una nuova classificazione molecolare tenta di stratificare i subtipi intrinseci in:

**Luminal A:** alta espressione di geni specifici delle cellule luminali, in particolare il gene per ER, altri geni ER-correlati e cheratine usualmente espresse in cellule luminali (CK8).

**Luminal B (e C):** più bassa espressione dei geni specifici delle cellule luminali e altri geni solitamente espressi in tumori HER-2 positivi e basal-type

**Basal-like tumors:** assente espressione del gene ER, HER-2/Neu non amplificato; presenza di cheratine basali, tipo CK5/6, CK14, CK 17 ed espressione di EGFR

**HER2-positive:** HER2-positivi ma anche ER-negativi. [SORKIN, PEROU]

- Attualmente la classificazione molecolare e il profilo genetico pur destando grande interesse non sono ancora entrati nella pratica clinica di routine.
- La possibilità di poter caratterizzare delle peculiarità ben definite potrebbe aiutare a formulare una strategia terapeutica individualizzata e più efficace.

- Sulla base di queste nuove conoscenze sono stati sviluppati una serie di metodi, basati sull'identificazione di un complesso di geni coinvolti nei processi di proliferazione, invasione e metastatizzazione. Questi strumenti, rappresentati da

*Oncotype Dx* (21-gene recurrence score assay)

*Amsterdam-signature* (70-gene prognostic sig.) e

*Rotterdam-signature* (76-gene prognostic sig.),

possono definire differenti profili genetici che identificano le intrinseche proprietà del tumore e ne caratterizzano le capacità di crescere e diffondersi. [\[PICCART \(07\)\]](#)

- Questi strumenti sono stati testati e validati in modo retrospettivo su studi di terapia adiuvante, in particolare, di pazienti con linfonodi negativi, recettori ormonali positivi riceventi o no terapia ormonale con Tamoxifen (NSABP B14) [\[PAIK \(04\)\]](#), o riceventi chemioterapia (CMF) + Tamoxifen vs. Tamoxifen (NSABP B20) [\[PAIK \(06\)\]](#) o con linfonodi ascellari positivi e recettori ormonali positivi riceventi Tamoxifen vs chemioterapia (CAF). [\[ALBAIN\]](#)

- Recentemente, al SABCS 2008, è stata riportata la prima valutazione del dell'Oncotype RS assay su una casistica di pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi (studio ATAC). [\[DOWSE ET \(08\)\]](#)
- Tutte queste evidenze hanno condotto all'approvazione di Oncotype Dx all'interno delle linee guida dell'ASCO [\[HARRIS\]](#) e dell'NCCN 2008 [\[NCCN\]](#) e del Mammaprint da parte dell'FDA.
- Mancano, al momento, studi prospettici nei quali queste metodiche siano state validate. Sono in corso, infatti, vari studi prospettici con l'uso di questi tests (per es. TAILORx, MINDACT).

- Sembra, tuttavia, che queste metodiche molecolari possano essere sfruttate, non in alternativa, ma in aggiunta alla valutazione istopatologica completa inclusa della misurazione del Ki67, qualora quest'ultima da sola non sia in grado definire il rischio individuale, al fine di aggiungere o no un trattamento chemioterapico a pazienti con recettori positivi.
- In questo senso, il Panel di St Gallen 2009, dopo un lungo dibattito, ha accettato questi metodi nei casi di indecisione (per es. grado di ormonoresponsività non completa) per evitare o aggiungere una chemioterapia alla terapia ormonale.

### ***Rapporto rischi / benefici e Decision Making***

- Per quanto detto prima, la decisione terapeutica un tempo stabilita soprattutto o addirittura esclusivamente sul TNM, sta evolvendo verso l'approfondita conoscenza delle caratteristiche biologiche e molecolari della neoplasia, dovendo fare i conti con l'eterogeneità delle cellule tumorali, dei targets da essa espressi, del metabolismo e della risposta dell'ospite (es. farmaco- genetica etc.).
- Nonostante tutto questo, quando parliamo di terapia adiuvante ci riferiamo ad un trattamento volto a ridurre un eventuale rischio di ricaduta (valutazione delle caratteristiche cliniche del paziente e biologiche del tumore), a fronte di possibili effetti collaterali (variabili in base al tipo di trattamento proposto e alla reazione dell'ospite), con l'obiettivo di trarre possibili benefici (la cui conoscenza ci deriva da studi clinici randomizzati o di elevata rilevanza clinica, da metanalisi e da linee guida che derivano dai primi), in un paziente (più o meno anziano, con un determinato Performance status e con eventuali co-morbidità che possono avere ripercussioni sulla tolleranza del trattamento e sull'aspettativa di vita).
- Non sempre gli studi clinici, seppur prospettici e/o randomizzati, le metanalisi o le linee guida riescono a dare delle risposte certe e tante sono le zone cosiddette grigie, in cui alla mancanza di sicure evidenze cliniche riguardo ai benefici di un approccio, si associa la preoccupazione di dare effetti collaterali più o meno importanti, in relazione ai tipi di trattamento offerto o alla diversità tra un individuo e un altro.

- Un buon modello di decision making in base al rapporto rischio/beneficio è rappresentato da Adjuvant! ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)).
- Si tratta di un programma Web-based in cui la stima dei rischi di ricaduta e morte deriva dai dati del registro SEER (Surveillance, Epidemiology and End-Results), mentre quella dell'impatto del trattamento riflette la riduzione del rischio proporzionale calcolato sulla base delle metanalisi. Chiaramente come ogni sistema che si basi su stime e proiezioni ha dei limiti, in quanto non tiene conto dell'individuo in sé, costruito com'è su evidenze provenienti da studi e metanalisi in cui vengono considerati tumori e individui estremamente eterogenei tra loro, in cui alcune variabili biologiche vengono richieste come dicotomiche (es: recettori ormonali positivi o negativi) o in modo categorico (grading, T).
- Un altro aspetto importante è che il rischio calcolato di recidiva e morte da Adjuvant! si ferma ai primi 10 anni, mentre sappiamo che il tumore della mammella, soprattutto quando c'è l'espressione dei recettori ormonali, si contraddistingue per la possibilità di recidive tardive, anche al di là dei primi 10 anni.
- Questo strumento può dare, pertanto, una stima del rischio basale individuale, della riduzione del rischio in base ai trattamenti a disposizione (e del conseguente rischio residuo) e dell'impatto delle condizioni del paziente sui risultati.
- Questi dati, insieme alla valutazione dei possibili effetti collaterali a breve e lungo termine, non possono prescindere dal coinvolgimento della paziente al fine di giungere alla definizione dell'approccio terapeutico

### ***Ormonoresponsività ALTA***

Tipicamente si tratta di tumori le cui cellule esprimono i recettori ormonali (ER e PGR). Il Panel durante St Gallen 2009 ha votato affinché l'alta ormonoresponsività presupponga la espressione di entrambi i recettori ormonali ad un livello superiore al 50%, pur ribadendo il fatto che la ormonoresponsività è un continuum. Questa categoria ha un'alta probabilità di trarre vantaggio dalla ormonoterapia, potendo essere tale terapia anche l'unica necessaria.

### ***Ormonoresponsività INCOMPLETA***

Si tratta di tumori che esprimono scarsamente i recettori per gli estrogeni (ER) e/o per il progesterone (PgR) determinati con l'immunoistochimica. La presenza di altri fattori, quali la maggiore ampiezza del nodulo, il coinvolgimento linfonodale, il grading alto, nonché la presenza di una invasione peritumorale estesa, indicano la possibilità di cloni resistenti e, pertanto, una responsività alla terapia ormonale incompleta e non certa. In questi casi la terapia ormonale esclusiva può non essere sufficiente e va somministrata in sequenza ad una chemioterapia

### ***NON - Ormonoresponsività***

Tumori che NON esprimono i recettori per gli estrogeni (ER) e per il progesterone (PgR) determinati con l'immunoistochimica. La terapia ormonale è inutile. La chemioterapia è efficace indipendentemente dallo stato menopausale, almeno per tumori superiori a 1 cm. Le linee guida americane (NCI e NCCN), a differenza di St Gallen, tendevano fino a poco tempo fa a considerare i tumori inferiori al centimetro (pT1a e b) con linfonodi negativi a rischio basso nonostante il grading alto, altre variabili biologiche sfavorevoli o la giovane età. Nelle ultime linee guida dell'NCCN ([www.nccn.org](http://www.nccn.org), 1/2009) per i tumori sotto ai 5 mm con recettori negativi e linfonodi negativi continua a non essere proposta alcuna terapia adiuvante (anche nel caso di positività dell'HER-2). Nei tumori sopra i 5 mm può essere presa in considerazione la chemioterapia adiuvante. Nei casi HER-2 positivi non viene presa in considerazione l'aggiunta alla chemioterapia del trastuzumab. Infatti, tutti gli studi condotti e in corso con trastuzumab o altro agente anti-HER-2 in regime adiuvante hanno escluso le pazienti con tumore inferiore a 1 cm. Pertanto, in questa categoria non è chiaro se il trastuzumab può ridurre la possibilità di recidive e di morte che sono superiori a quelle dei tumori HER-2 negativi sempre inferiori al centimetro. [NORRIS, BAKKHTI]

### ***Stato di HER-2***

Lo stato di HER-2 può essere valutato misurando la sovraespressione del recettore HER-2 sulla membrana cellulare tramite metodica immunoistochimica (in particolare, DAKO) o determinando l'amplificazione del gene HER-2/neu tramite metodica FISH (Fluorescence in situ Hybridation) o CISH.

Un tumore viene definito HER-2 positivo quando presenti una colorazione intensa e omogenea (score 3+) in più del 30% delle cellule tumorali misurata con metodo immunoistochimico.

Quando lo score è moderato (2+) è necessario stabilire l'amplificazione genica tramite FISH. La FISH viene definita amplificata quando il numero di geni HER-2 è superiore a 6 copie geniche per nucleo o la ratio tra il numero di geni e i centromeri (HER2/CEP) è superiore a 2,2 [WOLFF].

***Rischio BASSO*****Linfonodi ascellari negativi (N0) con presenza di tutti i seguenti criteri:**

- $pT \leq 2$  cm
- Grado 1
- Assenza di invasione vascolare peritumorale estesa (L0)
- Assenza di sovraespressione o amplificazione di HER-2/neu
- Età  $\geq 35$  anni
- Recettori ormonali presenti (ER e/o PgR)
- Indici di proliferazione (es. ki-67  $< 20\%$ ) bassi\*

\* il Panel di St Gallen 2009 ha concordato che i marcatori di proliferazione (e uno di questi è il ki-67) hanno un ruolo nel definire la categoria di rischio. Ciononostante, il ki-67 non dovrebbe essere utilizzato per selezionare il tipo di terapia ormonale (es. inibitori dell'aromatasi in donne in post-menopausa con Ki-67 alto). Secondo alcuni membri del Panel il Ki-67 alto indicherebbe una situazione di ormonoresponsività incompleta anche in presenza di alta espressione dei recettori ormonali.

### ***Rischio INTERMEDIO***

#### **Linfonodi ascellari negativi (N0) con presenza di almeno 1 dei seguenti criteri:**

- pT>2 cm
- Grado 2-3
- Presenza di invasione vascolare peritumorale estesa (L1)\*
- Presenza di sovraespressione o amplificazione di HER-2/neu
- Età < 35 anni
- Recettori ormonali assenti (ER e PgR)

#### **Linfonodi ascellari positivi (N1-3) con presenza di tutti i seguenti criteri:**

- Assenza di sovraespressione o amplificazione di HER-2/neu
- Recettori ormonali presenti (ER e/o PgR)

\* l'invasione vascolare estesa (per esempio, emboli neoplastici documentati in 2 o più blocchi del tumore) è stata riconosciuta come parametro per definire un rischio intermedio per pazienti con N0; mentre in pazienti N+ non influenza la categoria di rischio.

***Rischio ALTO***

**Linfonodi ascellari positivi (N1-3) con presenza di almeno 1 dei seguenti criteri:**

- Presenza di sovraespressione o amplificazione di HER-2/neu
- Recettori ormonali negativi

**Linfonodi ascellari positivi (N≥4)**

### **Bibliografia**

*Le definizioni sono tratte da:*

[St. Gallen \(05\)](#): "Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005"  
Goldhirsch, Annals of Oncology 2005; 16: 1569-1583 6

*"First - select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients"*  
Goldhirsch, Annals of Oncology 2006; 17: 1772-1776

[St. Gallen \(07\)](#): "Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007"  
Goldhirsch, Annals of Oncology 2007; 18: 1133-1144

*Altra letteratura utile:*

[The Lancet \(07\)](#): "Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials"  
LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, The Lancet 2007; 369: 1711-23

[The Lancet \(05\)](#): "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials"  
EBCTG (05) (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), The Lancet 2005; 365:1687-1717

*Genetica tumori & gene-assay / recurrence score:*

[Sorlis](#), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001; 98: 10869-10874

[Paik \(04\)](#), New England Journal of Medicine, 2004; 351: 2817-2826

[Paik \(06\)](#), Journal of Clinical Oncology, 2006; 24: 3726-3734

[Albain](#), San Antonio Breast Cancer Symposium 2007: **abstract 10**

[Dowsett \(08\)](#), San Antonio Breast Cancer Symposium 2008: **abstract 53**

[Norris](#), San Antonio Breast Cancer Symposium 2006: **abstract 2031**

[Rakkar](#), San Antonio Breast Cancer Symposium 2008: **abstract 701**

[Perou](#), Nature 2000; 40: 747-752

[Piccart \(07\)](#), Annals of Oncology 2007; 18 (Suppl.12): xii2-xii7

### **Introduzione**

- La chemioterapia adiuvante significativamente migliora la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS) nelle donne con neoplasia mammaria, come riportato dalla meta-analisi del 2005 <sup>[EBCTCG (05)]</sup> e ribadito da Peto durante l'educational del *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)* del 2007.
- I benefici devono essere, però, bilanciati dai rischi a breve e lungo termine (induzione della menopausa e sintomi correlati ad essa, effetti cardiaci tardivi, neuropatie e leucemie).
- Nonostante i tentativi di rendere la scelta del trattamento quanto più aderente ("tailored") alle caratteristiche biologiche del tumore e alla valutazione clinica della paziente nel suo complesso, c'è pur sempre una certa quota di pazienti trattate che recidiverà nonostante la chemioterapia e un'altra quota che non avrebbe recidivato indipendentemente da essa.
- La storia della chemioterapia adiuvante della mammella nasce con regimi di monoterapia ben presto soppiantati dalla polichemioterapia (4.000 pazienti trattate con monoterapia nei trials dell'**EBCTCG** contro le 29.000 trattate con polichemioterapia). <sup>[EBCTCG (05)]</sup>
- In particolare, il CMF è stato uno dei primi schemi utilizzati nella fase adiuvante. La sua efficacia è stata testata nello studio di Bonadonna del 1976 (CMF x 12 cicli vs. niente) su donne con linfonodi positivi. <sup>[MILAN]</sup>

- Da allora molti trials sono stati effettuati per rispondere ad alcune domande:

***Quale è il numero ottimale di cicli?***

***Altri regimi alternativi possono migliorare i risultati?***

***Quale è il timing ottimale della chemioterapia adiuvante?***

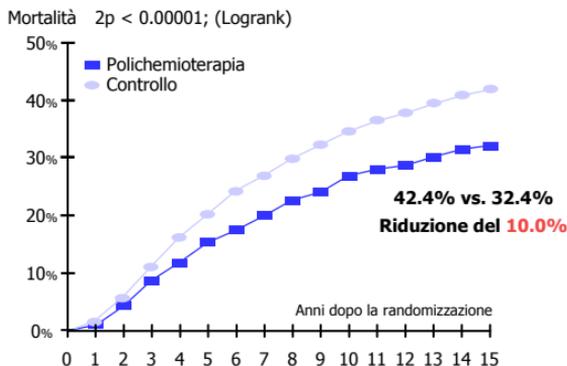
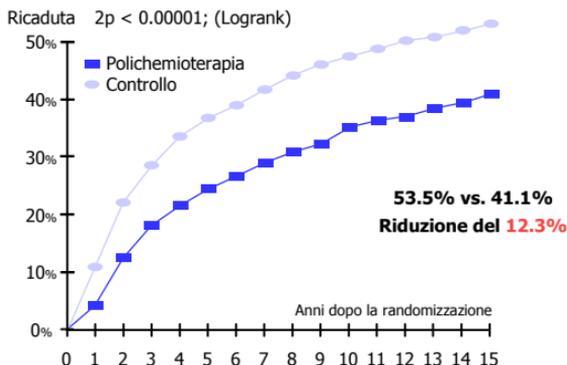
***E' importante mantenere l'intensità di dose ?***

- Questi trials hanno consentito di accorciare la somministrazione di CMF da 12 a soli 6 cicli.
- Hanno riportato la superiorità dei regimi contenenti antracicline, qualora fossero incorporate nel CMF al posto del methotrexate (es. FEC, FAC) o se somministrate da sole prima del CMF (adriamicina/epirubicina x 4 seguito da CMF x 4).
- La somministrazione "in doppietta" dell'antraciclina (adriamicina) con ciclofosfamide, invece, è risultata solo equivalente al CMF in termini di OS e DFS. Ma forse quest'equivalenza è da imputare alla breve durata di somministrazione del regime AC (4 cicli contro 6 di CMF). [[NSABP B-15](#), [NSABP B-73](#)]
- Infine, negli ultimi anni si è venuto affermando il ruolo dei taxani nel trattamento adiuvante. Questi vengono quasi esclusivamente utilizzati in sequenza o in combinazione con antracicline, fatta eccezione per lo studio di Jones nel quale il docetaxel è associato alla ciclofosfamide (TC), sostituendo l'antraciclina e dimostrando la superiorità rispetto al regime AC. [[US ONCOLOGY \(09\)](#)]
- Due taxani (paclitaxel e docetaxel) vengono utilizzati nei regimi adiuvanti con vari schemi che li combinano con somministrazione settimanali o trisettimanali.

## Impatto globale in funzione dell'età

- Seguono due grafici dalla metanalisi **EBCTCG '05** inerenti all'impatto della CT su ricadute e morte in donne con età inferiore ai **50 anni**:

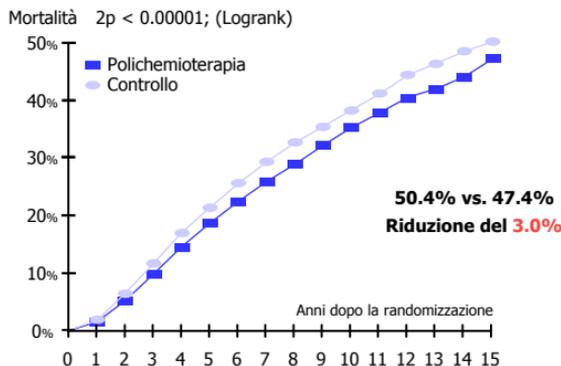
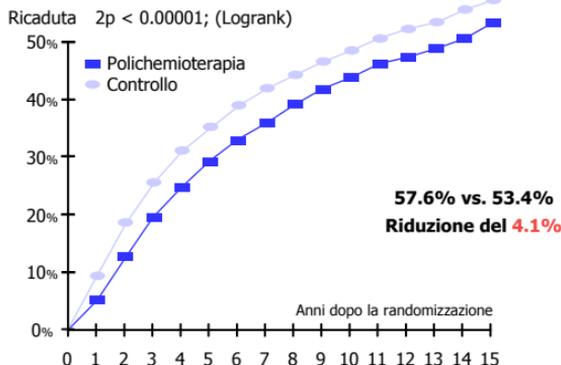
### Impatto sulle ricadute



### Impatto sulla mortalità

- Seguono due grafici dalla metanalisi **EBCTCG '05** inerenti all'impatto della CT su ricadute e morte in donne con età superiore ai 50 anni:

### Impatto sulle ricadute



### Impatto sulla mortalità

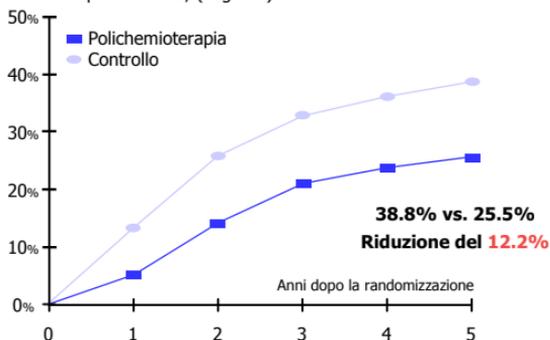
Grafici modificati da: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, *The Lancet* 2005; 365: 1687-1717

### ***Impatto in funzione dei recettori***

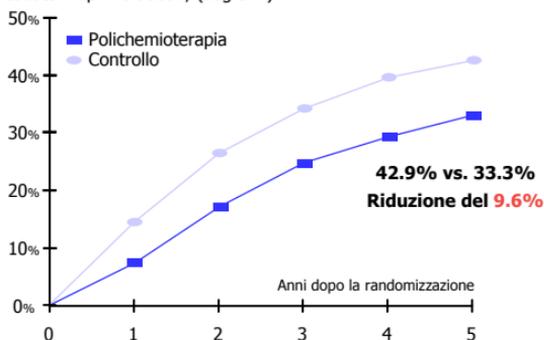
- Dalla stessa metanalisi segue l'impatto della CT sulle ricadute in donne con espressione debole o assente del recettore ormonale ER:

#### **< 50 anni, ER debole**

Ricaduta 2p < 0.00001; (Logrank)



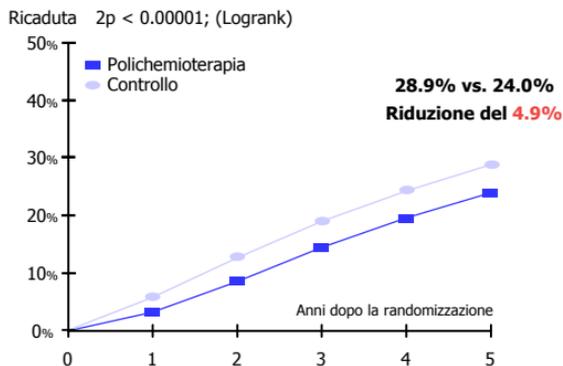
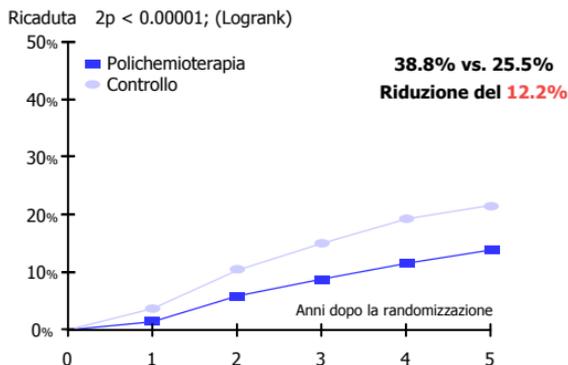
Ricaduta 2p < 0.00001; (Logrank)



#### **50-69 anni, ER debole**

- E, infine, l'impatto della CT (sempre tratto da **EBCTCG '05** ), l'impatto sulle ricadute in donne con espressione dei recettori ormonali:

#### < 50 anni, ER +



#### 50-69 anni, ER +

### 3. CHEMIOTERAPIA

- Tra le pazienti sotto i 50 anni l'uso di poli-chemioterapia (PCT) rispetto a nessuna terapia sistemica dopo la terapia loco-regionale riduce il rischio di recidive di circa il 12-13% (in termini assoluti). Tale riduzione si mantiene pressoché invariata anche a 5, 10 e 15 anni ed è indipendente dallo stato recettoriale.
- Il beneficio della PCT sulle recidive si evidenzia anche tra le donne tra 50 e 69 anni, ma soprattutto in caso di stato recettoriale negativo o debole.
- Quindi, nelle pazienti con espressione dei recettori scarsa o assente, il beneficio è evidente indipendentemente dall'età, mentre in caso di recettori positivi il beneficio è dipendente anche dall'età.
- Questi dati sono stati ulteriormente confermati dall'update della metanalisi del 2005-6 presentata da Peto al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2007*, così come dall'analisi da parte del EBCTCG effettuata sul gruppo di pazienti con tumore a scarsa espressione recettoriale (*ER poor*). In particolare, nelle pazienti sotto i 50 anni con scarsa espressione recettoriale (*ER poor*) la riduzione del rischio relativo di recidive, di morte per neoplasia mammaria e per qualunque causa è rispettivamente di 27, 27, 25% [EBCTCG (08)] a 10 anni.
- E' stato ipotizzato che nelle donne giovani con recettori ormonali positivi l'efficacia della chemioterapia possa dipendere, oltre che dall'effetto citotossico vero e proprio, anche da un effetto ormonale generato dalla chemioterapia (amenorrea chemio-indotta) [PETREK]

- Un recente studio randomizzato pubblicato dall'**IBCSG** su una casistica molto piccola ha dimostrato simili DFS e OS a 10 anni in pazienti in premenopausa con recettori e linfonodi positivi (N=1-3) trattate con terapia ormonale contenente soppressione ovarica e tamoxifen ± chemioterapia (AC x 4). [THURLIMANN]
- In effetti, sono stati riportati, al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2008*, i dati di un'analisi del sottogruppo di pazienti in premenopausa trattate all'interno dello studio dell'**NSABP B-30**. Tale analisi confermava che l'ottenimento di una amenorrea a seguito della chemioterapia può migliorare sia la DFS sia la OS. [SWAIN (08)]
- In conclusione, per quanto riguarda le pazienti con recettori ormonali positivi, non c'è accordo nelle linee guida su chi sottoporre a chemioterapia e chi no.
- Sembra essere, infatti, un rapporto inversamente proporzionale tra chemiosensibilità ed espressione dei recettori ormonali. [EBCTCG (05)]
- Infatti, tanto maggiore è il livello di espressione dei recettori ormonali tanto minore è il livello di responsività del tumore alla chemioterapia.
- Evidenze di questa correlazione ci provengono soprattutto dalla fase neoadiuvante della terapia; in tali studi la maggior parte delle risposte complete patologiche si verifica nei casi con recettori negativi o scarsi. [KING, BERK]

- In realtà, mentre abbiamo sufficienti dati per definire altamente ormonoresponsiva una malattia quando esprime intensamente i recettori ormonali, non abbiamo altrettanti dati per definire una neoplasia *non* o scarsamente chemioresponsiva.

#### *Le generazioni di Chemioterapia*

- Per meglio comprendere il valore relativo delle singole schedule terapeutiche e poterne confrontare l'efficacia, i vari regimi chemioterapici utilizzati nel trattamento sistemico postchirurgico (adiuvante) del carcinoma mammario vengono raggruppati in "**GENERAZIONI**", definite dalla loro efficacia. <sup>[ESTIV22]</sup>

1<sup>a</sup> generazione : CMF o equiefficace

2<sup>a</sup> generazione : più efficace di CMF

3<sup>a</sup> generazione : più efficace di UNA schedule della 2<sup>a</sup>

1a generazione (CMF o equiefficace)	2a generazione (più efficace di CMF o AC)	3a generazione (più efficace di almeno UNA schedule della 2a)
<b>CMF</b>		
4AC / EC (doppietta)		
schedule "dose- dense"	6FAC / FEC (triplette)	
	4A/E → 4CMF	
	4T <sub>doc.</sub> C <sub>riciclast.</sub>	
	4AC → 4T <sub>pacil.</sub>	
	4A → 4T <sub>pacil.</sub> → 4C (dose-dense bisettimanale)	
	4AC/EC → 4T <sub>pacil.</sub> (dose-dense bisettimanale)	
	6CEF (tripletta canadese)	
	4FEC → 8WT <sub>pacil.</sub>	
	4AT <sub>pacil.</sub> → 4CMF	
	3A → 3T <sub>doc.</sub> → 3CMF	
4E → 4T <sub>doc.</sub> → 4CMF		
6T <sub>doc.</sub> AC (N° & N°)		
3FEC → 3D <sub>doc.</sub>		
4D <sub>doc.</sub> → 4EC		

### 3. CHEMIOTERAPIA

#### La PRIMA generazione

- Nel seguente grafico (tree-plot) sono riportati i risultati dei principali studi di fase III e di diverse meta-analisi inerenti la riduzione del rischio relativo di ricaduta.

In particolare si confronta la chemioterapia (CMF) con il solo follow-up e le doppiette (ACx4) contenenti antracicline con il regime CMF :

#### 1976: MILAN (Bonadonna)

12CMF vs. obs.

DFS: HR= 0,65 (95% CI: 0,51 - 0,83)



#### 2006: Gennari-META (OS) (Gennari)

Doublet (A / E + C) vs. CMF(iv)

OS: HR= 1,10 (95% CI: 0,77 - 1,61)



#### 2006: Gennari-META (OS) (Gennari)

Doublet (A / E + C) vs. CMF(oral)

OS: HR= 0,93 (95% CI: 0,83 - 1,05)



#### 2001: Brussels (Piccart)

8EC(high) vs. 6CMF

DFS: HR= 0,96 (95% CI: 0,70 - 1,31)



#### 1990: NSABP B-15 (Fisher)

4AC vs. 6CMF

DFS: HR= NON disponibile nella pubblicazione

#### 2001: NSABP B-23 (Fisher)

4AC vs. 6CMF

DFS: HR= NON disponibile nella pubblicazione

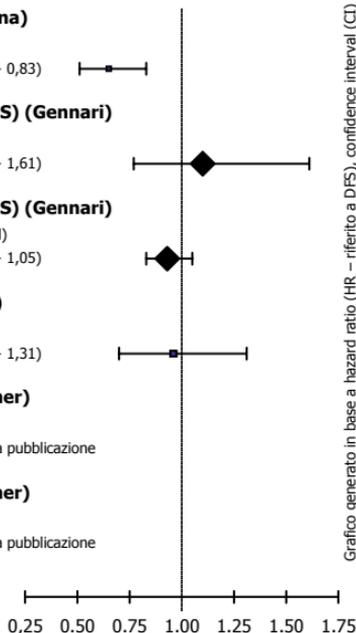


Grafico generato in base a hazard ratio (HR – riferito a DFS), confidence interval (CI) e numero dei pazienti trattati nello studio – si considerano solo dati pubblicati

### 3. CHEMIOTERAPIA

33

- Il regime CMF è stato valutato inizialmente negli anni '80. Le meta-analisi di studi randomizzati mostrano una riduzione del rischio annuale di morte del 34% in donne più giovani di 50 anni e del 20% in donne tra 50 e 69 anni. [EBCTCG (05)]
- Vari schemi si sono dimostrati equivalenti al CMF o superiori a nessuna terapia e definiti, pertanto, di primo gruppo o generazione.
- Per esempio, i regimi costituiti dalla doppietta antraciclina-ciclofosfamide (AC) per 4 cicli hanno mostrato lo stesso vantaggio del CMF per 6 cicli e vengono, attualmente, riservati soprattutto alle pazienti con linfonodi negativi, con ormonoresponsività alta o incompleta e/o a rischio intermedio. [NSABP B-15, NSABP B-23]
- Anche il trial del gruppo belga ha fallito nel dimostrare un beneficio dalla doppietta, seppur con dosi intensificate di antracicline (epirubicina 100 mg/mq), sul CMF. Gli autori ipotizzano che ciò possa dipendere dalla non selezione delle pazienti, nonché dalla esigua numerosità del campione. [BRUSSELS]

- E' stato recentemente presentato all'ASCO 2008 lo studio **CALGB/CTSU 49907** <sup>[CALGB/CTSU]</sup>, che confrontava la capecitabina con CMF o AC in donne con età superiore o uguale a 65 anni. Lo studio nasce dalla necessità di indagare l'effetto della chemioterapia adiuvante in una popolazione di pazienti (quelle anziane) solitamente poco rappresentata negli studi clinici. Il trattamento con capecitabina è risultato inferiore alla chemioterapia standard con CMF o AC sia per quanto riguarda la RFS che la OS. Ad un'analisi di sottogruppo non pianificata, il maggior beneficio del trattamento con CMF o AC si è verificato nelle pazienti con tumori HR negativi:

RFS : HR 5.1 (95% CI: 2.4 – 10.6)

OS : HR 6.1 (95% CI: 2.1 – 18.0)

## ***Impatto delle ANTRACICLINE***

- Come dimostrato da Gennari nella sua prima metanalisi, presentata all'ASCO 2006, l'entità del vantaggio apportato dalle antracicline dipende dalle schedule utilizzate.

Esiste un beneficio se l'antraciclina viene somministrata in sequenza al CMF o se l'antraciclina sostituisce il metotrexate nel CMF.

Il beneficio è maggiore se il braccio di confronto è rappresentato da CMF i.v.. [\[GENNARI \(06\)\]](#)

### **2006: Metanalisi Gennari**

Doppietta (A/E + C) vs. CMF(oral)

**OS:** HR= 0,93 (95% CI: 0,83 - 1,05)

### **2006: Metanalisi Gennari**

Doppietta (A/E + C) vs. CMF(iv)

**OS:** HR= 1,10 (95% CI: 0,77 - 1,61)

### **2006: Metanalisi Gennari**

Sequenziale vs. CMF(oral)

**OS:** HR= 0,70 (95% CI: 0,58 - 0,88)

### **2006: Metanalisi Gennari**

Sequenziale vs. CMF(iv)

**OS:** HR= 0,64 (95% CI: 0,43 - 0,96)

### **2006: Metanalisi Gennari**

Tripletta FAC/ FEC vs. CMF(oral)

**OS:** HR= 0,88 (95% CI: 0,58 - 1,34)

### **2006: Metanalisi Gennari**

Tripletta FAC/ FEC vs. CMF(iv)

**OS:** HR= 0,76 (95% CI: 0,67 - 0,88)

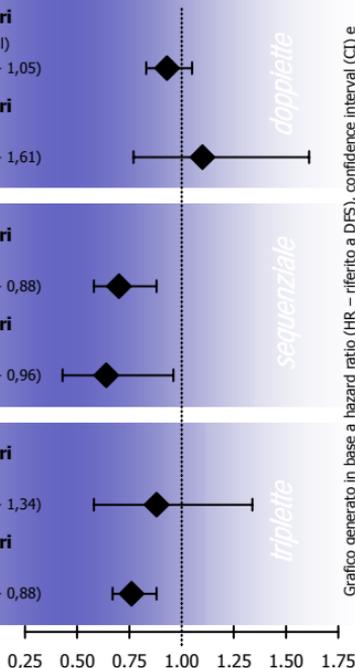


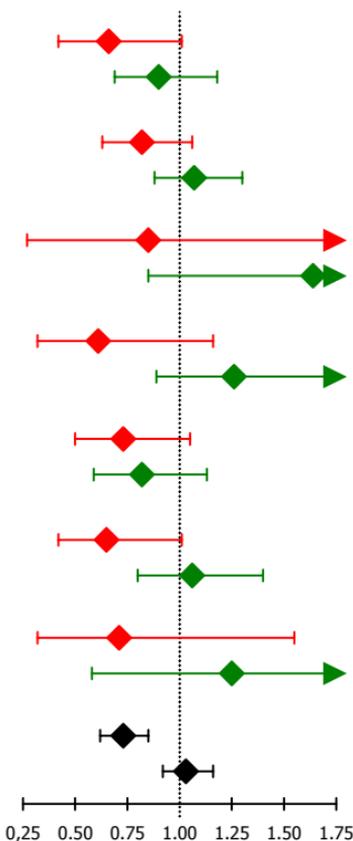
Gráfico generato in base a hazard ratio (HR – riferito a DFS), confidence interval (CI) e numero dei pazienti trattati nello studio – si considerano solo dati pubblicati

### 3. CHEMIOTERAPIA

- Alcuni studi [PRITCHARD (06), MUSS (94)] e tre meta-analisi recenti [GENNARI (08), DE LAURENTIIS, DHESEY-THIND] suggeriscono che il beneficio risultante dai regimi contenenti antracicline sia legato al trattamento dei tumori HER-2 positivi. Sembra, infatti, che tali tumori abbiano una maggiore responsività alle antracicline rispetto al CMF, come si può vedere nel grafico presentato nella pagina successiva dai dati della metanalisi di Gennari.
- Anche la revisione di otto studi retrospettivi suggerisce che le pazienti con tumori HER-2 negativi non traggano vantaggio da regimi di terapia adiuvante a base di antracicline. [PRITCHARD (08)]  
Comunque, queste analisi sono limitate dal fatto di essere state condotti su dati già pubblicati e inoltre dalla mancanza di una revisione centralizzata dello stato di HER-2. Altri studi riportati già dal 2002 hanno suggerito che il predittore di risposta alle antracicline sia rappresentato dall' amplificazione del gene che codifica per la proteina Topoisomerasi II, che è il bersaglio molecolare principale degli inibitori delle topoisomerasi, come le antracicline.
- Il maggiore di questi studi [KNOOP] e altri analisi hanno riportato una correlazione tra la responsività alle antracicline e la sovraespressione della Topoisomerasi II il cui gene è amplificato nel 35% dei tumori HER-2 positivi. [SLAMON, O'MALLEY]

Questa coamplificazione può trovare spiegazione nel fatto che entrambi i geni si trovino sul cromosoma 17 in loci molto vicini.

HR (DFS) Anthracycline vs. NO Anthracycline

**NSABP B-11**HR (HER-2 pos.)= 0,66  
(95% CI: 0,42 - 1,01)HR (HER-2 neg.)= 0,90  
(95% CI: 0,69 - 1,18)**NSABP B-15**HR (HER-2 pos.)= 0,82  
(95% CI: 0,63 - 1,06)HR (HER-2 neg.)= 1,07  
(95% CI: 0,88 - 1,30)**GUN**HR (HER-2 pos.)= 0,85  
(95% CI: 0,27 - 2,69)HR (HER-2 neg.)= 1,64  
(95% CI: 0,85 - 3,15)**MILAN**HR (HER-2 pos.)= 0,61  
(95% CI: 0,32 - 1,16)HR (HER-2 neg.)= 1,26  
(95% CI: 0,89 - 1,79)**BCCG 89D**HR (HER-2 pos.)= 0,73  
(95% CI: 0,50 - 1,05)HR (HER-2 neg.)= 0,82  
(95% CI: 0,59 - 1,13)**NCIC MAS**HR (HER-2 pos.)= 0,65  
(95% CI: 0,42 - 1,01)HR (HER-2 neg.)= 1,06  
(95% CI: 0,80 - 1,40)**GOIRC**HR (HER-2 pos.)= 0,71  
(95% CI: 0,32 - 1,55)HR (HER-2 neg.)= 1,25  
(95% CI: 0,58 - 2,67)**Overall**HR (HER-2 pos.)= 0,73  
(95% CI: 0,62 - 0,85)HR (HER-2 neg.)= 1,03  
(95% CI: 0,92 - 1,16)

Grafici modificati da: Gemari, Journal of the National Cancer Institute, 2008; 100: 14-20 - HR (DFS) Anthracycline vs. NO Anthracycline

### 3. CHEMIOTERAPIA

- Questi dati sono in realtà speculativi e non conclusivi, anche perché in molti di essi la correlazione tra la sovraespressione della topoisomerasi II e l'amplificazione del gene che la codifica non è stato trovato in maniera univoca. [\[PRITCHARD \(06\)\]](#)
- Ulteriormente, al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2008* Di Leo ha riportato l'analisi ad interim di una metanalisi di dati individuali riguardanti quattro studi randomizzati di fase III di confronto tra Antracicline e CMF con disponibilità di campioni del tumore primitivo su cui sono stati valutati i geni HER-2 e TOPO II. I dati, pur se non conclusivi, assegnano a TOPO II e HER-2 un valore predittivo modesto e statisticamente borderline nella responsività alle antracicline.
- Il problema delle interazioni Topo II alfa e sensibilità alle antracicline è reso ancor più complesso dalla possibilità che i livelli di proteina siano regolati indipendentemente dall'amplificazione genica. Infatti, anche i casi in cui era presente una delezione anziché un'amplificazione del gene Topo II, mostravano un significativo beneficio dalle antracicline [\[DI LEO\]](#):

HR: 0,55 (CI 95% = 0.36 - 0.83) p=0.004

- Un'ipotesi interessante è quella riportata da Bartlett, sempre al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2008*, secondo cui l'instabilità del cromosoma 17, espressa soprattutto dalla polisomia dello stesso, possa rappresentare un criterio di predizione di risposta alla chemioterapia con antracicline. Infatti, la polisomia del cromosoma 17 è predittiva di migliore RFS in caso di trattamento con antracicline (Epirubicina seguita da CMF) rispetto al regime CMF nell'ambito dello studio **NEAT**. [BARTLETT]

## La **SECONDA** generazione

- Nel seguente grafico (tree-plot) sono riportati i risultati dei principali studi di fase III e di diverse meta-analisi inerenti alla riduzione del rischio relativo di ricaduta dipendente dai regimi di II generazione.
- In particolare si confrontano chemioterapie contenenti antracicline o taxani con schedule di prima generazione (CMF o equiefficaci):

### 2006: Gennari-META

Triplet FAC / FEC vs. CMF(iv)

OS: HR= 0,76 (95% CI: 0,67 - 0,88)



### 2006: Gennari-META

Sequential vs. CMF(iv)

OS: HR= 0,64 (95% CI: 0,43 - 0,96)



### 2006: NEAT (Poole)

4E ⇒ 4CMF vs. 6CMF

DFS: HR= 0,69 (95% CI: 0,58 - 0,82)



### 1998: NCIC MA-5 (Levine)

6CEF vs. 6CMF

DFS: HR= 0,77 (95% CI: 0,61 - 0,96)



### 2006: US Oncology (Jones)

4TC vs. 4AC

DFS: HR= 0,67 (95% CI: 0,50 - 0,94)



### 2003: CALGB 9344 (Henderson)

4AC ⇒ 4PTX vs. 4AC

DFS: HR= 0,83 (95% CI: 0,73 - 0,94)



### 2005: NSABP B-28 (Mamounas)

4AC ⇒ 4PTX vs. 4AC

DFS: HR= 0,83 (95% CI: 0,72 - 0,95)

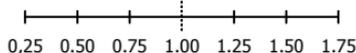


Grafico generato in base a hazard ratio (HR – riferito a DFS), confidence interval (CI) e numero dei pazienti trattati nello studio – si considerano solo dati pubblicati

- Secondo i dati della metanalisi **EBCTCG** 2005 i regimi contenenti antracicline, comparati al regime CMF, procurano una riduzione ulteriore del 12% nel rischio annuale di recidiva ( $p=0.006$ ) e dell'11% nel rischio annuale di morte. Questo si verifica nei regimi a "tripletta" o quando le antracicline vengono aggiunte prima o dopo al CMF per un minimo di 6 cicli totali. [[GENNARI 06](#), [NEAT](#)]
- In termini assoluti, i risultati presentati da Peto al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)* 2007 ribadiscono un guadagno a 10 anni del 4,7% sulle recidive e del 4,5 % sulla morte quando si usano regimi di II generazione rispetto a quelli di prima generazione. Il vantaggio è ancora più evidente quando si considerano le pazienti con scarsa espressione recettoriale, in cui il vantaggio assoluto in termini di mortalità a 10 anni è del 6,1%, mentre nelle pazienti con recettori positivi è del 4,1%. [[SABCS webcast](#)]
- Un vantaggio in DFS e OS delle antracicline è stato evidenziato anche nello studio canadese in cui il CMF classico veniva confrontato al CEF con dosi intensificate di epirubicina in donne in premenopausa con linfonodi positivi (cosiddetto CEF canadese). [[NCIC MA-5](#)]
- Il livello di dose delle antracicline si è dimostrato importante nello studio francese che comparava due dosaggi dell'epirubicina (50 mg/mq vs 100 mg/mq) nelle pazienti in pre- e post-menopausa con linfonodi positivi. Il dosaggio più alto si è dimostrato più vantaggioso in termini di DFS a 5 anni (55% vs. 66%;  $p=0.03$ ) OS a 5 anni (65% vs. 76%;  $p=0.007$ ). [[FASG-05](#)]

### 3. CHEMIOTERAPIA

- Il confronto tra adriamicina/docetaxel x 4 (AT) e adriamicina/ciclofosfamide x 4 (AC) ha riportato dati sovrapponibili in termini di recidive e morte tra i due gruppi di pazienti con linfonodi positivi o negativi ad alto rischio. [\[ECOG E2197\]](#)
- La DFS a 79,2 mesi di follow up mediano risultava essere dell'85% senza differenze tra i 2 gruppi di trattamento con  
HR: 1.02 (95% CI: 0.86-1.22; p=.78)
- C'era un'interazione statisticamente significativa tra stato recettoriale e trattamento, soprattutto per quanto riguardava le pazienti con espressione di ER e PgR negativi o ER positivo e PgR negativo.
- La tossicità, soprattutto midollare, era significativamente superiore nel gruppo di pazienti trattate con AT rispetto a AC. [\[ECOG E2197\]](#)
- Viceversa, un recente studio ha utilizzato la doppietta combinante un taxano (docetaxel) con ciclofosfamide x 4 (TC) in confronto ad AC x 4 cicli, ottenendo un vantaggio nella DFS a 5 anni (86% vs. 80%; p=0.015). [\[US ONCOLOGY \(06\)\]](#)  
L'aggiornamento del follow up dopo 7 anni è stato presentato al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2007* e recentemente pubblicato [\[US ONCOLOGY \(09\)\]](#), riportando una significativa differenza in:  
DFS (TC 81%; AC 75%; p=.033; HR: 0.74)  
OS (TC 87%; AC 82%; p=.032; HR: 0.69)

- TC si dimostrava superiore in pazienti più anziane piuttosto che in quelle più giovani. Non c'era interazione tra stato recettoriale o di HER-2 e il trattamento. Questo regime non contenente antracicline potrebbe essere utilizzato in pazienti non sottoponibili, per problemi cardiologici, alle antracicline ed è stato inserito come opzione terapeutica nelle guidelines del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. [\[NCCN\]](#)
- E' in corso uno studio (**USO 06090**) per valutare il confronto tra un regime di III generale ottimale (TAC x 6 cicli) e il regime TC protratto per 6 cicli.
- I risultati di questo studio potranno rispondere al quesito se le antracicline sono indispensabili nella terapia adiuvante
- Recentemente la tripletta (CEF) si è rivelata più efficace del regime AC ⇒ paclitaxel, sebbene gravata da maggiore tossicità. [\[NCIC CTG MA.21\]](#)
- Infine, gli studi **CALGB 9344** e **NSABP B-28** hanno riportato un significativo vantaggio dall'aggiunta sequenziale del paclitaxel all'AC x 4 in termini di DFS, mentre solo **CALGB 9344** ha confermato un beneficio sulla sopravvivenza (OS). [\[CALGB 9344, NSABP B-28\]](#)

### ***I regimi DOSE-DENSE***

- Nel seguente grafico (tree-plot) sono riportati i risultati dei principali studi di fase III inerenti alla riduzione del rischio relativo di ricaduta.
- In particolare si confrontano chemioterapie "dose-dense" (ad alta densità di dose) con regimi che hanno, a loro volta, dimostrato superiorità a schedule di prima generazione (CMF o equiefficaci):

#### **2005: Citron (Citron)**

(4A ⇒ 4T ⇒ 4C // 4AC ⇒ 4T) 2w vs. 3w

**DFS:** HR= 0,74 (95% CI: 0,59 - 0,93)



#### **2007: NCIC CTG MA.21 (Burnell)**

6CEF vs. 4AC ⇒ 4PTX

**DFS:** HR= 0,67 (95% CI: 0,50 - 0,89)



#### **2007: NCIC CTG MA.21 (Burnell)**

4ECdd ⇒ 4PTX vs. 4AC ⇒ 4PTX

**DFS:** HR= 0,60 (95% CI: 0,44 - 0,80)

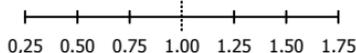


Grafico generato in base a hazard ratio (HR – riferito a DFS), confidence interval (CI) e numero dei pazienti trattati nello studio – si considerano solo dati pubblicati

- Uno studio randomizzato fattoriale 2 x 2 ha valutato su 2.005 pazienti l'uso di chemioterapia sequenziale vs. concomitante

Adriamicina  $\Rightarrow$  Paclitaxel  $\Rightarrow$  Ciclofosfamide vs.  
Adriamicina + Ciclofosfamide  $\Rightarrow$  Paclitaxel

somministrata ogni 2 (dose-dense) o 3 settimane. I risultati non hanno mostrato significative differenze tra i due regimi (sequenziale vs. concomitante), ma hanno rilevato un beneficio significativo della modalità dose-dense sia sulla percentuale di recidive (riduzione del 26%) che di morte (31%). [\[CITRON\]](#)

- Lo studio **NCIC CTG MA.21** presentato da Burnell all'ASCO 2007 ha confermato la superiorità di un regime dose-dense contenente epirubicina e ciclofosfamide seguito da paclitaxel settimanale rispetto ad AC seguito da paclitaxel trisettimanale. [\[NCIC CTG MA.21\]](#)

Lo stesso studio mostra la superiorità del CEF canadese sul regime AC  $\Rightarrow$  paclitaxel. Nessun risultato è attualmente disponibile del confronto tra CEF con regime dose-dense. [\[NCIC CTG MA.21\]](#)

- Non sono stati finora resi noti i dati dello studio **GIM-2** del *Gruppo Italiano Mammella* che confronta l'EC seguito da paclitaxel somministrati ogni 3 settimane allo stesso regime somministrato ogni 2 settimane.

## La TERZA generazione

- Nel seguente grafico (tree-plot) sono riportati i risultati dei principali studi di fase III inerenti alla riduzione del rischio relativo di ricaduta:

### 2005: ECTO (Gianni)

4AT ⇒ 4CMF vs. 4A ⇒ 4CMF

DFS: HR= 0,65 (95% CI: 0,48 - 0,90)



### 2008: BIG 2-98 (Francis)

3A ⇒ 3T ⇒ 3CMF vs. 4A ⇒ 3CMF

DFS: HR= 0,79 (95% CI: 0,64 - 0,98)



### 2006: TAXIT 216 (Bianco)

4E ⇒ 4T ⇒ 4CMF vs. 4E ⇒ 4CMF

DFS: HR= 0,78 (95% CI: 0,61 - 1,00)



### 2005: BCIRG 001 (Martin)

6TAC vs. 6FAC

DFS: HR= 0,72 (95% CI: 0,59 - 0,88)



### 2008: GEICAM 9805 (Martin)

6TAC vs. 6FAC (linfonodi negativi)

DFS: HR= 0,66 (95% CI: 0,46 - 0,94)



### 2006: PACS-01 (Roché)

3FEC ⇒ 3T100 vs. 6FEC

DFS: HR= 0,82 (95% CI: 0,69 - 0,99)



### 2005: GEICAM 9906 (Martin)

4FE90C ⇒ 8wP100 vs. 6FE90C

DFS: HR= 0,77 (95% CI: 0,62 - 0,95)

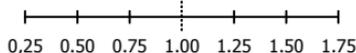


Grafico generato in base a hazard ratio (HR – riferito a DFS), confidence interval (CI) e numero dei pazienti trattati nello studio – si considerano solo dati pubblicati

- Dalla fine degli anni '90 una serie di studi sono stati pubblicati, concernenti l'aggiunta dei taxani (paclitaxel e docetaxel) ai regimi contenenti antracicline nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario.
- Quest'aggiunta ha portato ad una ulteriore riduzione del rischio annuale di recidiva e morte che raggiunge il 28-30% nei singoli studi.
- Nell'aggiornamento della metanalisi **EBCTG** presentata da Peto al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2007* l'introduzione di taxani comportava una riduzione proporzionale del rischio relativo di ricadute e morte in donne sotto i 50 anni del 16% e del 14% rispettivamente e, in donne sopra, i 50 anni del 18% e del 16% rispettivamente. [\[SABCS webcast\]](#) La superiorità è documentata sia con regimi di somministrazione in sequenza che in combinazione alle antracicline.
- Una recente metanalisi di 13 studi randomizzati ha mostrato un beneficio assoluto del 5% nel rischio di recidiva e del 3% nel rischio di morte con l'impiego dei taxani rispetto ai regimi con antracicline senza taxani [\[DE LAURENTIIS\]](#)

### 3. CHEMIOTERAPIA

- Il gruppo GEICAM ha riportato i dati dell'analisi finale dello studio **GEICAM 9906** in cui 1.246 donne con linfonodi positivi venivano randomizzate a FEC<sub>90</sub> (epirubicina a 90 mg/m<sup>2</sup>) per 6 cicli versus 4 cicli dello stesso schema seguiti da paclitaxel (FEC-wP) per otto settimane.
- I risultati sulla DFS a 5 anni erano i seguenti:

DFS (FEC <sub>90</sub> -wP)	: 78.5%
DFS (FEC <sub>90</sub> )	: 72.1%
riduzione assoluta	: 6.4% [GEICAM 9906]

Il regime FEC-wP produceva una riduzione del rischio di ricaduta del 23% (HR: 0.77, 95% CI: 0.62-0.95; p=.022). La differenza assoluta di OS stimata a 5 anni era del 2,8% tra i 2 bracci. Non è stata trovata un'interazione statisticamente significativa tra lo stato recettoriale o di HER-2 e il trattamento con taxano. [GEICAM 9906]

- Lo studio **PACS-01** ha mostrato la superiorità, sempre in soggetti con linfonodi positivi, dell'aggiunta di docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) per 3 cicli dopo 3 cicli di FE<sub>100</sub>C (epirubicina a 100 mg/m<sup>2</sup>) rispetto a sei cicli di FE<sub>100</sub>C con:

DFS (FEC <sub>100</sub> -D)	: 78%	
DFS (FEC <sub>100</sub> )	: 73%	p=.011
riduzione assoluta	: 5%	
riduzione relativa	: 18%	[PACS-01]
OS (FEC <sub>100</sub> -D)	: 91%	
OS (FEC <sub>100</sub> )	: 87%	p=.014

Nel braccio contenente docetaxel, a fronte di un aumento delle neutropenie febbrili, c'era una minore incidenza di eventi cardiaci (p = .03), attribuibili a una minore dose cumulativa dell'antraciclina.

- Anche il regime TAC nello studio **BCIRG 001** (docetaxel, adriamicina e ciclofosfamide) ha mostrato una netta superiorità rispetto al FAC (5-fluoruracile, adriamicina e ciclofosfamide) in 1.491 pazienti con linfonodi positivi.

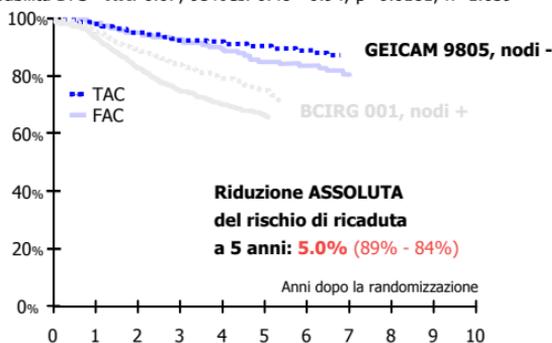
DFS <sub>5a</sub> (TAC)	: 75%	
DFS <sub>5a</sub> (FAC)	: 68%	p=.001
riduzione assoluta	: 7%	
riduzione relativa	: 28%	[BCIRG 001]
OS <sub>5a</sub> (TAC)	: 87%	
OS <sub>5a</sub> (FAC)	: 81%	p=.008

- All'ASCO 2008 sono stati riportati i dati a 5 anni di uno dei pochi studi in cui la somministrazione del docetaxel precedeva quella delle antracicline (FE<sub>75</sub>C vs. docetaxel ⇒ EC)
- DFS (T ⇒ EC): 74,8% // DFS (FEC): 68,9% con p=.029. [GREEK] Nessuna differenza significativa per quanto riguarda OS
- All'ASCO 2008 è stato presentato sempre da Martin lo studio **GEICAM 9805** che indagava la superiorità dell'aggiunta del taxano su 1.059 pazienti con linfonodi negativi ma rischio alto (secondo i criteri di St Gallen 1998), utilizzando lo stesso regime del **BCIRG 001** [GEICAM 9805]:

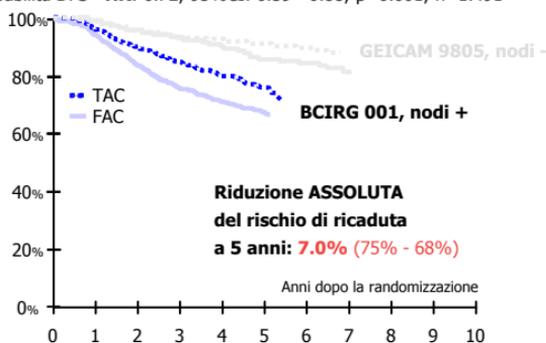
DFS <sub>5a, stimata</sub> (TAC)	: 91%	
DFS <sub>5a, stimata</sub> (FAC)	: 86%	p=.0202
[HR <sub>DFS</sub> = 0.77; 95% CI: 0.62 - 0.95]		
OS <sub>5a, stimata</sub> (TAC)	: 97%	
OS <sub>5a, stimata</sub> (FAC)	: 95%	p=.2677

- Di seguito si riportano le curve di Kaplan-Meier (DFS) degli Studi **GEICAM 9805** e **BCIRG 001**, riferito al confronto delle stesse schedule chemioterapiche (TAC vs. FAC) in due tipologie di pazienti differenti (N<sup>+</sup>/N<sup>-</sup>). [GEICAM 9805, BCIRG 001]

Probabilità DFS **HR: 0.67; 95%CI: 0.48 - 0.94; p=0.0181; n=1.059**



Probabilità DFS **HR: 0.72; 95%CI: 0.59 - 0.88; p=0.001; n=1.491**



- Lo studio **E1199** aveva l'obiettivo di valutare *quale* sia il miglior taxano da usare in fase adiuvante e con *quale modalità* di somministrazione, in una popolazione di 4.950 pazienti con linfonodi positivi (88%) o negativi ad alto rischio (12%).
- Se da un lato non è riuscito a definire un taxano migliore dell'altro, per converso ha evidenziato che il paclitaxel settimanale e il docetaxel trisettimanale mostrano un miglior impatto su DFS e OS. Infatti, la DFS stimata a 5 anni era del:
  - 76.9% x paclitaxel trisettimanale
  - 81.5% x paclitaxel settimanale
  - 81.2% x docetaxel trisettimanale
  - 77.6% x docetaxel settimanale [\[SPARANO\]](#)
- E' stato recentemente pubblicato lo studio **BIG 02-92**, in cui pazienti con linfonodi positivi (2.887) venivano randomizzate a:
  - (1)  $4 \times A_{75} \Rightarrow 4 \times \text{CMF}$
  - (2)  $4 \times A_{75}C_{600} \Rightarrow 4 \times \text{CMF}$
  - (3)  $3 \times A_{75} \Rightarrow 3 \times T_{\text{docetaxel}, 100} \Rightarrow 3 \times \text{CMF}$
  - (4)  $4 \times A_{75}T_{\text{docetaxel}, 100} \Rightarrow 4 \times \text{CMF}$

DFS (5 anni) nei bracci controllo (1,2) era 73%.
- Il docetaxel portava ad un miglioramento in DFS di significato borderline (HR: 0.86; 95% CI: 0.74-1.00; p=.05). Comunque, la DFS nel braccio (3) era migliore che nel braccio (4) con HR=0.83 e del braccio (1) con HR=0.79.

### 3. CHEMIOTERAPIA

- Infine, al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)* 2008 sono stati presentati 3 studi riportati di seguito. Il primo è lo studio **NSABP B-30** che confronta, in pazienti (5.321) con linfonodi positivi:

$$(1) 4 \times A_{60}C_{600} \Rightarrow 4 \times T_{\text{docetaxel, 100}}$$

$$(2) 4 \times A_{50}T_{\text{docetaxel, 75}}$$

$$(3) 4 \times T_{75}A_{50}C_{600}$$

- L'obiettivo principale dello studio era valutare l'OS. Il braccio sequenziale (1) riduce del 14% (beneficio marginale;  $p=.086$ ) la mortalità rispetto a TAC x 4 (3), mentre la riduce significativamente del 17% ( $p=.034$ ) rispetto a AT x 4 cicli (2). In termini di DFS (endpoint secondario) il braccio sequenziale (1) è superiore in modo significativo del 17% ( $p=.006$ ) su TAC x 4 (3) e del 20% ( $p=.001$ ) su AT. AT (1) sembra equiefficace rispetto a TAC x 4 cicli (3) sia in termini di OS ( $p=.67$ ) che di DFS ( $p=.58$ ).
- Lo studio ha il limite di confrontare una sequenza validata (vedi studio **E1199**), quale 4AC  $\Rightarrow$  4T a due regimi di durata decisamente inferiore e, quindi, verosimilmente subottimali.
- Infine, come già accennato in precedenza, un sottostudio ha valutato la storia mestruale delle 2.445 pazienti in premenopausa, concludendo che le pazienti che andavano incontro ad amenorrea duratura ( $\geq 6$  mesi) avevano una migliore OS e DFS. L'incidenza di amenorrea era superiore (82% e 86%) nei due bracci contenenti ciclofosfamide (TAC e 4AC  $\Rightarrow$  4T) rispetto ad AT (69%). [\[SWAIN, 08\]](#)

### 3. CHEMIOTERAPIA

53

- Il secondo studio presentato da Eiermann al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2008* è lo studio **BCIRG 005** che confronta, in pazienti (3.298) con tumore HER-2 negativo e linfonodi positivi, fronte a fronte due schemi di trattamento la cui efficacia è stata dimostrata precedentemente :

$4 \times A_{60}C_{600} \Rightarrow 4 \times T_{\text{docetaxel, 100}} (=24 \text{ sett.})$

$6 \times T_{75}A_{50}C_{600} (=18 \text{ sett.})$

- I risultati sono sovrapponibili in termini di DFS a 5 anni (TAC: 78.6% e 4AC  $\Rightarrow$  4T: 78.9% rispettivamente con HR di 1.002) e di OS, pur mostrando un differente profilo di tossicità (TAC: maggiori tossicità ematologica e minore problemi neurologici/muscolari).
- Lo studio dei diversi sottogruppi (N < o > 4; triple negative) non evidenziava alcuna differenza tra i 2 trattamenti. [\[EIERMANN \(08\)\]](#)

### 3. CHEMIOTERAPIA

- L'ultimo studio presentato da Nitz al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2008* aveva l'obiettivo di confermare la superiorità dell'aggiunta sequenziale del docetaxel in un gruppo di pazienti (2.011) con linfonodi positivi (N 1-3) ma rischio intermedio. Sono stati confrontati i regimi:

6 x FE<sub>100</sub>C

4 x E<sub>90</sub>C  $\Rightarrow$  4 x T<sub>docetaxel, 100</sub>

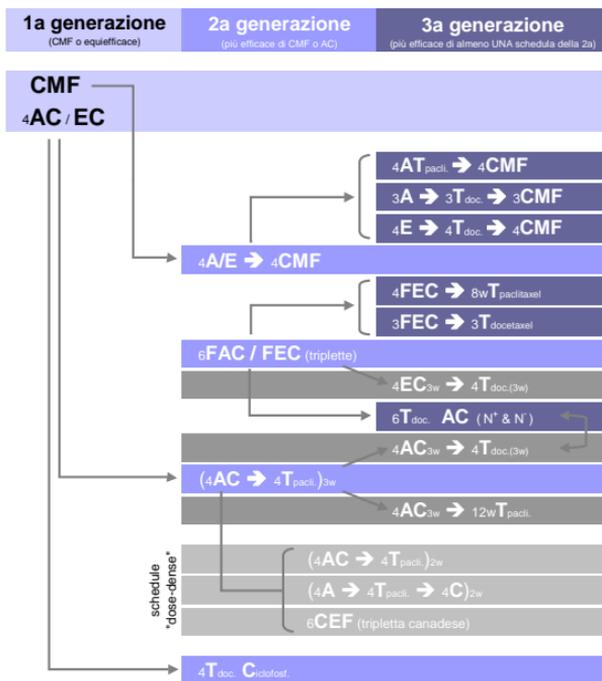
- Questo studio ha dimostrato che anche in una popolazione a rischio di ricaduta intermedio uno schema contenente docetaxel e antracicline risulta superiore a un buono standard contenente antracicline, sia in termini di EFS (91% vs. 86%; p = .005) che di OS (95% vs. 90%; p = .004).
- L'efficacia si è dimostrata simile nelle varie sottopopolazioni (recettori positivi vs. negativi; età: <50 vs. >50 anni). [\[NITZ\]](#)

### 3. CHEMIOTERAPIA

55

#### **Le generazioni dopo SABCS 2008**

- Il grafico sottoriportato rappresenta le 3 generazioni di regimi chemioterapici arricchiti dagli ultimi studi presentati al SABCS.



### **Efficacia TAXANI e stato recettoriale**

- E' stato ipotizzato, come precedentemente riportato, che l'espressione dei recettori ormonali potrebbe modulare la risposta alla chemioterapia adiuvante in generale e, in particolare, ai taxani.
- Nessuno dei primi studi era disegnato per valutare la differente efficacia dei taxani in popolazioni con recettori ormonali positivi o negativi.
- Recentemente, dopo la presentazione all'ASCO 2007, è stato pubblicato un lavoro di una "pooled analysis" degli studi **PACS-01 & BCIRG 001** per valutare l'efficacia dei taxani (docetaxel in entrambi) in base allo stato recettoriale. I risultati, hanno confermato che il docetaxel era associato ad una riduzione del rischio di recidiva e di morte del 21% e 30% rispettivamente nelle pazienti con tumori ER positivi; e nelle pazienti con ER<sup>-</sup> la riduzione era del 31% sia per le recidive che per la morte. [\[ANDRE JCO 08\]](#)

#### **2007: PACS-01 & BCIRG 001 (Andre)**

FEC ⇒ D & TAC (ER+) vs. No Taxane (ER+)

**OS:** HR= 0,70 (95% CI: 0,54 - 0,91)



#### **2007: PACS-01 & BCIRG 001 (Andre)**

FEC ⇒ D & TAC (ER-) vs. No Taxane (ER-)

**OS:** HR= 0,69 (95% CI: 0,52 - 0,94)

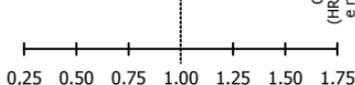



Grafico generato in base a hazard ratio (HR - riferito a DFS), confidence interval (CI) e numero dei pazienti trattati nello studio - si considerano solo dati pubblicati

- Questo è in apparente contrasto con valutazioni retrospettive di alcuni studi consecutivi del CALGB; in particolare, il **CALGB 8541**, **CALGB 9344 / INT 0148** e **CALGB 9741**. In tali analisi veniva confrontata l'efficacia della chemioterapia (contenente o no taxani) in pazienti riceventi terapia ormonale per malattia ormonoresponsiva e in pazienti ormono-irresponsive. [\[NCCN, BERRY\]](#) In particolare nello studio **CALGB 9344 / INT 0148** il beneficio apportato dall'aggiunta di paclitaxel è risultato minimo nel caso di recettori ormonali positivi e recettori HER-2 negativi. [\[HAYES\]](#)
- Nello studio **GEICAM 9906** non è stata trovata alcuna interazione statisticamente significativa tra lo stato di HER-2 o dei recettori ormonali. [\[GEICAM 9906\]](#) In una sottoanalisi presentata all'ASCO 2007 le pazienti con fenotipo triple negative traevano il maggior beneficio dall'aggiunta del paclitaxel (HR=0.58). Le pazienti con HER-2 negativo e recettori ormonali positivi, invece, mostravano un HR di 0.71, mentre quest'analisi non supportava il vantaggio del regime contenente taxani nelle pazienti con HER-2 sovraespresso. [\[RODRIGUEZ-LESCURE\]](#)
- Nello studio **E1199** una valutazione sul sottogruppo HER-2 negativo ha trovato simili miglioramenti in DFS e OS con Paclitaxel settimanale indipendentemente dai recettori ormonali. [\[SPRATNIN\]](#)

### 3. CHEMIOTERAPIA

- Una recente pubblicazione su JCO ha riportato la correlazione tra sottotipi biologici di tumore della mammella (triple negative, HER-2<sup>+</sup>, luminal B e A) e risposta al docetaxel nello studio **BCIRG 001**. [\[HUGH\]](#)
- Nessun vantaggio è stato evidenziato dall'aggiunta di docetaxel nel gruppo luminal A (ER<sup>+</sup> e/o PgR<sup>+</sup> senza sovraespressione di HER-2 e/o Ki-67 basso).
- Invece il docetaxel ha dimostrato una buona efficacia nei luminal B (ER<sup>+</sup> e/o PgR<sup>+</sup> con sovraespressione di HER-2 e/o Ki67 alto) e nei triple negative. [\[HUGH\]](#)
- E' stata recentemente pubblicata una valutazione del valore predittivo di Ki-67, HER-2, and PgR in un campione di 798 pazienti con ER positivi arruolate nello studio **PACS01**.
- Il Ki-67 identificava un sottogruppo di pazienti con ER positivi che potrebbero essere sensibili al docetaxel.
- Infatti, la DFS a 5 anni era 81% (95% CI: 76% - 86%) e 84% (95% CI: 75% - 93%) rispettivamente in pazienti con ER<sup>+</sup>/Ki-67<sup>-</sup> e ER<sup>+</sup>/Ki-67<sup>+</sup> trattati con docetaxel; le pazienti trattate con FEC, invece, mostravano una DFS di 81% (95% CI: 76% - 86%) se ER<sup>+</sup>/Ki-67<sup>-</sup> e 62% (95% CI: 52% - 72%) se ER<sup>+</sup>/Ki-67<sup>+</sup>.  
HR associato a docetaxel (ER<sup>+</sup>/Ki-67<sup>-</sup>) : 1.01  
HR associato a docetaxel (ER<sup>+</sup>/Ki-67<sup>+</sup>) : 0.51  
Interazione 0.53 [\[PENAULT-LLORCA 09\]](#)

- Infine, l'efficacia dei taxani indipendentemente dallo stato recettoriale è stata ribadita dalla metanalisi di DeLaurentis che valuta 13 studi randomizzati contenenti taxani. Nei 10 dei 13 studi che riportavano il dato recettoriale (per un totale di 17.324 pazienti) i taxani (paclitaxel o docetaxel) riducevano significativamente il rischio di recidiva. [\[DE LAURENTIS\]](#)
- Nonostante tutte queste evidenze le pazienti con recettori ormonali positivi rappresentano una categoria in cui il ruolo dei regimi contenenti taxani continua a rimanere oggetto di controversia.

## Impatto globale dei TAXANI

- Nel seguente grafico (tree-plot) sono riportati i dati delle due meta-analisi inerenti all'impatto dei due taxani sulla DFS (*disease free survival*):

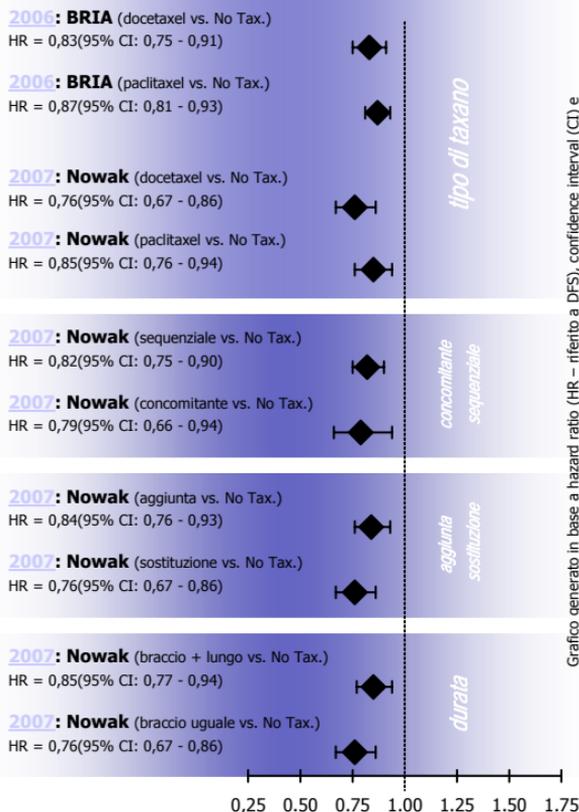


Grafico generato in base a hazard ratio (HR - riferito a DFS), confidence interval (CI) e numero dei pazienti trattati nello studio - si considerano solo dati pubblicati

- La metanalisi pubblicata da **Bria** su Cancer 2006 dimostrava un beneficio assoluto dall'introduzione dei taxani sulla DFS e OS (fino a 4.6 e 2.8 punti percentuali). [\[BRIA\]](#)
- Anche la meta-analisi presentata da **Nowak** all'ASCO 2007 mostrava chiaramente il beneficio su OS e DFS esercitato dai taxani (HR=0.87). I risultati sono omogenei tra i vari studi e verosimilmente non subivano modifiche con il prolungamento del follow up o con l'inclusione di studio negativi, come l' **MA-21**. [\[NOWAK, FERGUSON\]](#)
- La metanalisi di De Laurentis, infine, pubblicata su *Journal of Clinical Oncology* nel 2008, costruita su 13 studi (lo studio di Jones in cui il taxano sostituiva l'antraciclina, è stato escluso) confermava i dati precedentemente descritti con:
  - HR per DFS : 0.83 (p < .00001)
  - HR per OS : 0.85 (p < .00001).

La riduzione del rischio non è influenzata dallo stato recettoriale, dal numero di linfonodi coinvolti o dall'età o stato menopausale della paziente. [\[DE LAURENTIIS\]](#)

## 3. CHEMIOTERAPIA

**MD Anderson**

HR (ER pos.)= 0,81  
(95% CI: 0,45 - 1,47)

HR (ER neg.)= 0,81  
(95% CI: 0,43 - 1,52)

**CALGB 9344**

HR (ER pos.)= 0,91  
(95% CI: 0,78 - 1,07)

HR (ER neg.)= 0,72  
(95% CI: 0,60 - 0,87)

**BCIRG 001**

HR (ER pos.)= 0,72  
(95% CI: 0,56 - 0,92)

HR (ER neg.)= 0,69  
(95% CI: 0,49 - 0,97)

**ECOG E 2197**

HR (ER pos.)= 1,01  
(95% CI: 0,77 - 1,33)

HR (ER neg.)= 0,83  
(95% CI: 0,63 - 1,09)

**GEICAM 9906**

HR (ER pos.)= 0,66  
(95% CI: 0,47 - 0,92)

HR (ER neg.)= 0,48  
(95% CI: 0,26 - 0,88)

**HeCOG**

HR (ER pos.)= 0,90  
(95% CI: 0,63 - 1,29)

HR (ER neg.)= 0,69  
(95% CI: 0,37 - 1,30)

**NSABP B-28**

HR (ER pos.)= 0,77  
(95% CI: 0,65 - 0,92)

HR (ER neg.)= 0,90  
(95% CI: 0,72 - 1,12)

**BIG 2-98**

HR (ER pos.)= 0,79  
(95% CI: 0,60 - 1,04)

HR (ER neg.)= 0,80  
(95% CI: 0,55 - 1,16)

**NSABP B-27**

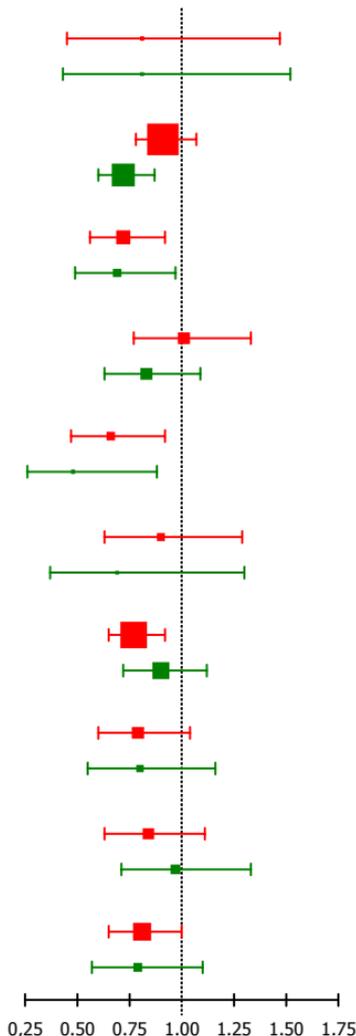
HR (ER pos.)= 0,84  
(95% CI: 0,63 - 1,11)

HR (ER neg.)= 0,97  
(95% CI: 0,71 - 1,33)

**PACS-01**

HR (ER pos.)= 0,81  
(95% CI: 0,65 - 1,00)

HR (ER neg.)= 0,79  
(95% CI: 0,57 - 1,10)



Grafici modificati da: De Laurentis, Journal of Clinical Oncology, 2008; 26: 44-53 HR (DFS) Tamoxifen vs. NO Tamoxifen

- Non c'è alcuna evidenza dalle meta-analisi di **Nowak, Bria e de Laurentiis** che ci sia un taxano migliore di un altro o una schedula migliore dell'altra né tantomeno che la durata dei taxani possa influenzare l'efficacia della terapia. [BRIA, NOWAK]
- C'è da sottolineare che nelle meta-analisi vengono considerati insieme schemi di II e III generazione. Inoltre, gli studi meno recenti aggiungevano il taxano allo schema preso come controllo.

Così facendo la durata del braccio sperimentale risultava più lunga di quello controllo, es. :

AC x 4 ⇒ paclitaxel x 4 vs. AC x 4

4E ⇒ 4T ⇒ 4CMF vs. 4E ⇒ 4CMF

3A ⇒ 3T ⇒ 3CMF vs. 3A ⇒ 3CMF

### ***Tumori triple negative***

- I tumori "triple negative" rappresentano un sottogruppo di circa 15% dei tumori mammari, caratterizzato dalla mancanza di espressione dei recettori ormonali (ER/PgR) e dalla non sovra-espressione di HER2.
- Hanno generalmente un comportamento clinico aggressivo, un distinto pattern di metastatizzazione e non possono trarre beneficio da "targeted therapies", non presentando "targets" specifici.
- Spesso si tende a parlare di "basal type" e "triple negative" come di identiche entità. In realtà, c'è una discrepanza di circa il 20% tra i due. Per definire un "Basal type", allo stato di tripla negatività recettoriale si dovrebbe abbinare la positività per CK 5/6 e/o EGFR. [\[CHEAM5\]](#)
- Solitamente i basal type si associano ad una età di manifestazione più giovane, stato premenopausale, associazione con BRCA1, maggiori dimensioni del tumore e maggiore probabilità di coinvolgimento linfonodale. La maggior parte sono duttali, ma anche istotipi metaplastico, midollare tipico e atipico, adenoidocistico. Hanno un'alta conta mitotica, grading elevato, mutazioni di p53, espressione di EGFR, bassi livelli di proteina BRCA1, necrosi e infiltrato linfocitico stromale. [\[CAREY 05\]](#)

- Dal punto di vista clinico, questi tumori sono caratterizzati da un maggiore rischio di metastatizzazione a distanza soprattutto nei primi 3 anni dopo la diagnosi. La metastatizzazione è solitamente in siti viscerali e, in particolare, cerebrale. [DENT]

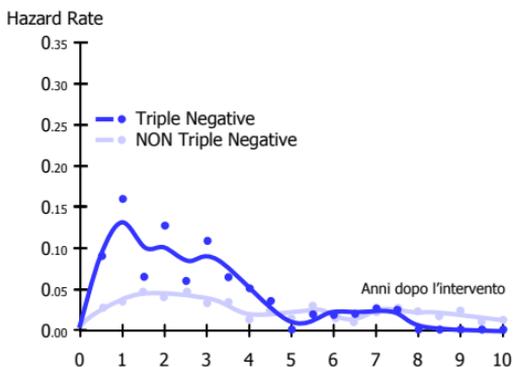


Grafico modificato da: Dent, *Clinical Cancer Research*, 2007; 15: 4429-4434

- Le ricadute a distanza raramente sono precedute da recidive locoregionali; queste ultime non sono predittive di metastatizzazione a distanza. [HAFFI]
- Nonostante la scarsa prognosi, caratterizzata da un'aumentata mortalità nei primi 5 anni, il carcinoma "triple negative" non è resistente alla chemioterapia. [RODRIGUEZ-PINILLA] Infatti, per i tumori triple negative si parla di "paradosso" di chemiosensibilità.

- Come per altre neoplasie a cinetica elevata, la risposta al trattamento chemioterapico è molto buona. Ciononostante, gli indici di sopravvivenza continuano ad essere largamente peggiori della media delle pazienti con carcinoma mammario.
- Un aspetto importante della risposta alla chemioterapia è la definizione di un eventuale regime di prima scelta che ad oggi non esiste. La motivazione di ciò risiede nel fatto che non siano stati effettuati finora degli studi esclusivamente su questo sottotipo, che i dati sono, quindi, retrospettivi, provenienti da casistiche eterogenee, con regimi differenti.
- Alcune evidenze sull'efficacia di alcuni regimi terapeutici, in particolare contenenti antracicline e antracicline + taxani, ci provengono dal setting neoadiuvante, dove è stata trovata una correlazione tra sottotipi triple negative (o basal type) e maggiori probabilità di risposta patologica completa. [KOUZIEK, CAREY (07)]

- Anche lo studio recentemente pubblicato dal gruppo del *MD Anderson Cancer Center* ha mostrato una raddoppiata probabilità di risposte patologiche complete (22 vs. 11%) tra le pazienti con tumori "triple negative" (255 pazienti) rispetto a quelle con tumore non "triple negative" (863 pazienti). A dispetto di questo, però, la DFS e OS delle pazienti con tumori triple negative è di gran lunga inferiore a quelle non triple negative.
- Comunque, se andiamo a valutare le sole pazienti che raggiungono una pCR, queste hanno una buona prognosi indipendentemente dal loro stato recettoriale. Viceversa, laddove rimane un residuo di malattia, la DFS e OS sono nettamente inferiore se si tratta di "triple negative" rispetto a non "triple negative". [\[LIEDKE\]](#)

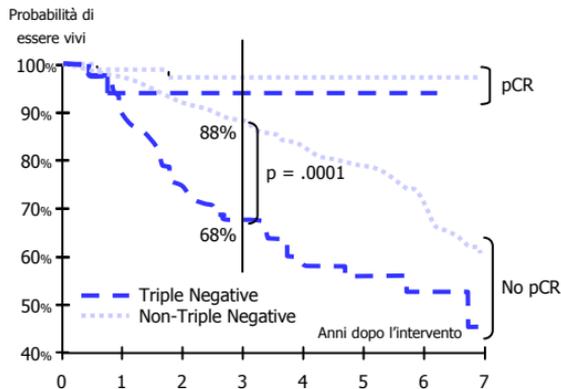


Grafico modificato da: [Liedke, Journal of Clinical Oncology, 2008; 26: 1275-1281](#)

### 3. CHEMIOTERAPIA

- Come precedentemente menzionato, nello studio di Hayes, il beneficio dell'aggiunta del paclitaxel all'antraciclina (AC x 4) riguardava soprattutto le pazienti con sovraespressione di HER-2 o quelle ER<sup>-</sup> / HER-2<sup>-</sup> (triple negative). [HAYES]
- Negli studi neo- e adiuvanti sembra che l'aggiunta del taxano possa portare un significativo beneficio nelle "triple negative". Questo sembrerebbe correlare con l'alta frequenza di mutazioni p53, che sono considerate fattore di sensibilità a questi farmaci.
- In realtà, lo studio **CALGB 9342** nel setting metastatico (3 livelli di dose di paclitaxel) non riporta la consueta maggiore chemiosensibilità dei tumori "triple negative". [CALGB 9342]
- Uno studio in corso (**PACS-08**) sta indagando la sostituzione di docetaxel con ixabepilone nel regime sequenziale di riferimento FEC-docetaxel dello studio **PACS-01** per le pazienti "triple negative".
- Infatti, l'ixabepilone sembra avere una certa attività in questo sottogruppo di pazienti all'interno dello studio registrativo con capecitabina. [BUNNEL]
- Si stanno indagando delle strategie terapeutiche alternative che mostrino una maggiore efficacia in questo gruppo di patologie. In particolare, l'associazione tra triple negative e mutazioni di BRCA-1 ha portato ad alcuni studi nel setting neo-, adiuvante e metastatico con l'utilizzo di sali di platino in questo sottogruppo di tumori. Dati provenienti da 2 piccoli studi suggeriscono infatti un loro ruolo nel trattamento neoadiuvante di tumori triple negative. [GARBER, TORRISI]

- Anche le alte dosi hanno dimostrato in uno studio (Dutch study) di poter avere una maggiore efficacia rispetto alle dosi convenzionali nei "triple negative". [RODENHUIS]
- La sfida maggiore è rappresentata dalla ricerca di un target in questo tipo di malattia che, per definizione, ne è privo (almeno di quelli classicamente noti); un target potrebbe essere rappresentato dall'EGFR, espresso nel 60% dei casi e che potrebbe aprire la strada all'applicazione di agenti contro l'EGFR come il cetuximab o gli inibitori di tirosin-chinasi.
- Infine, i "triple negative" (e basal type) hanno una anormale proliferazione micro-vascolare che autorizzerebbe all'utilizzo di farmaci anti-angiogenetici (quali il bevacizumab). Del resto nello studio registrativo **E 2100** in prima linea metastatica l'aggiunta di bevacizumab al paclitaxel ha portato la PFS da 4,6 a 8,8 mesi nei "triple negative".
- Sono in corso una serie di studi per valutare l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia adiuvante in questa categoria di pazienti.

### ***Linee guida e raccomandazioni all'uso della Chemioterapia adiuvante***

#### **NCCN 2009** [NCCN]

- N<sup>+</sup>

#### **CT raccomandata**

- N<sup>-</sup> con tumori >6mm, HER-2<sup>-</sup>, ER<sup>+</sup>:  
RS basso (21 gene assay): no CT  
RS intermedio (21 gene assay): evtl. CT  
RS alto (21 gene assay): **CT raccomandata**  
RS non fatto: evtl. CT
  
- N<sup>-</sup> con tumori >6mm <1cm (T1b), HER-2<sup>+/-</sup>, ER<sup>:</sup>:  
eventualmente CT
  
- N<sup>-</sup> con tumori >6mm <1cm (T1b), ER<sup>-</sup>:  
**CT raccomandata**
  
- N<sup>-</sup> con tumori >1cm, HER-2<sup>+</sup>, ER<sup>+</sup>:  
**CT raccomandata**
  
- N<sup>-</sup> con tumori >1cm, ER<sup>-</sup>, HER-2<sup>+/-</sup>, :  
**CT raccomandata**

#### **Conferenza di St Gallen** [[ST. GALLEN \(05\)](#), [ST. GALLEN \(07\)](#)]

- N<sup>+</sup> (N $\geq$ 4 e HER-2<sup>-</sup>; N $>$ 1 e HER-2<sup>+</sup>):

**CT raccomandata**

- N<sup>+</sup> (N $<$ 3 e ER<sup>+</sup>):

**CT da prendere in considerazione**

- N<sup>-</sup> (ER<sup>-</sup> e/o HER-2<sup>+</sup>)

**CT raccomandata**

- N<sup>-</sup> (T $\geq$ 2cm, G2-3, HER-2<sup>+</sup>, L1 o età  $<$ 35 anni):

**CT da prendere in considerazione**

### ***La CT neoadiuvante***

- La chemioterapia neoadiuvante, termine comunemente utilizzato per indicare un trattamento medico somministrato prima dell'intervento chirurgico, rappresenta una valida opzione terapeutica non solo per il carcinoma mammario localmente avanzato e inoperabile ma anche per quello operabile
- E' accertato che la terapia neoadiuvante, provocando un "downstaging" della malattia, permette di ottenere migliori risultati chirurgici. Infatti, una considerevole quota di pazienti con neoplasia inizialmente inoperabile potranno andare incontro ad una chirurgia radicale, così come una maggiore percentuale di pazienti inizialmente candidabili ad intervento di tipo demolitivo potranno ricevere un trattamento chirurgico conservativo.
- Si presume, inoltre, che la terapia sistemica somministrata prima dell'intervento chirurgico possa eradicare precocemente eventuali micrometastasi la cui crescita potrebbe essere promossa da fattori neoangiogenetici rilasciati nel corso dell'intervento chirurgico.
- E' possibile saggiare "in vivo" la risposta al trattamento; le implicazioni cliniche di questo aspetto non sono certe; un'eventualità potrebbe essere quella di passare a regimi non cross-resistenti o altri approcci terapeutici nel caso di remissione sub-ottimale di malattia.
- In ogni caso il setting neoadiuvante rappresenta un ottimo modello per valutare marcatori biologici e molecolari da correlare alla risposta e/o alla resistenza ai farmaci.

- In definitiva, rispetto ai trials di terapia adiuvante che richiedono molti anni per essere completati, un numero notevole di pazienti e non consentono di valutare l'efficacia del trattamento sistemico nel singolo paziente, quelli di terapia neoadiuvante possono essere completati rapidamente, con un piccolo numero di pazienti e con una misura della risposta "in vivo".
- D'altra parte, quando si somministra la chemioterapia neoadiuvante viene a mancare la stadiazione operatoria completa (dimensioni del primitivo, valutazione dello stato linfonodale) che non sempre concorda con la stadiazione clinico-strumentale.
- Vari studi di fase III hanno valutato se c'è un vantaggio dalla chemioterapia neoadiuvante rispetto a quella adiuvante e hanno comparato lo stesso regime in fase pre o post-operatoria.
- Il più ampio di questi studi è il trial **B-18** dell'**NSABP** in cui 1.523 pazienti con tumori operabili (T1-3,N0-1M0) venivano randomizzate a ricevere un regime costituito da AC per 4 cicli prima o dopo la chirurgia. <sup>[FISHER, WOLMARK]</sup>
- La percentuale di chirurgia conservativa era maggiore nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante (67%) rispetto a quelle sottoposte a chirurgia immediata (60%). Le percentuali di risposte cliniche (cCR) e patologiche (pCR) complete erano di 36% e 13% rispettivamente nel gruppo sottoposto a chemioterapia neoadiuvante. Di questo 13% , 4% aveva un residuo di carcinoma "in situ".

### 3. CHEMIOTERAPIA

- A 9 e 16 anni di follow-up non c'era differenza significativa tra le due modalità in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale [FISHER, WOLMARK, RASTOGI] (DFS: 55% vs. 53% a 9; 42% vs. 39% a 16 anni) (OS: 69% vs. 70% a 9; 55% vs. 55% a 16 anni).
- Comunque, c'era un trend in favore della chemioterapia neoadiuvante nelle donne sotto i 50 anni sia per DFS (HR: 0.85; p=.09) che per OS (HR: 0.81; p=.06). Così come c'era un trend nella DFS sempre a favore della chemioterapia neoadiuvante se si esaminavano solo i casi liberi da malattia per i primi 5 anni (HR: 0.81; p=.053). Le pazienti che ottenevano una pCR avevano risultati migliori in termini di DFS e OS.
- Un altro trial, **EORTC 10902**, ha randomizzato 698 pazienti con tumore della mammella T1c-4 a ricevere 4 cicli di FEC (5-Fluoruracile, Epirubicina, Ciclofosfamide) prima o dopo l'intervento chirurgico. I tassi di cCR e pCR erano di 7% e 4% nel setting neoadiuvante. Anche qui, le pazienti che raggiungevano una pCR avevano una migliore DFS e OS. [EORTC 10902]
- Una recente metanalisi di 9 studi clinici randomizzati coinvolgenti 3.946 pazienti ha confrontato la chemioterapia neo- alla adiuvante, confermando che non c'è differenza tra le due modalità per morte, progressione di malattia e ricadute a distanza. Sorprendentemente, la chemioterapia neoadiuvante era gravata da un maggior numero di recidive locali (RR= 1,22). Questo maggior rischio è stato attribuito a quegli studi nei quali la radioterapia rappresentava il trattamento loco-regionale esclusivo nei casi in cui era raggiunta una risposta completa clinica.

- Non esiste un regime chemioterapico specifico e standardizzato per la fase neoadiuvante; infatti, non c'è particolare ragione per pensare che un regime che funziona nel post non possa funzionare anche nel pre-operatorio.
- E' per questo che nella fase neoadiuvante sono stati e sono utilizzati gli stessi regimi terapeutici della fase adiuvante, in particolare quelli contenenti antracicline con l'aggiunta o meno del taxano ricalcando gli schemi generazionali della fase adiuvante.
- Lo studio **NSABP B-27** [BEAR (03), RASTOGI] è il più ampio studio randomizzato di fase III che valuta il beneficio dell'aggiunta di un taxano ad un regime contenente antracicline in neoadiuvante. In particolare, la randomizzazione prevedeva 3 bracci di trattamento:

4 x A<sub>60</sub>C<sub>600</sub> ⇒ CHIRURGIA

4 x A<sub>60</sub>C<sub>600</sub> ⇒ 4 x T<sub>docetaxel, 100</sub> ⇒ CHIRURGIA

4 x A<sub>60</sub>C<sub>600</sub> ⇒ CHIRURGIA ⇒ 4 x T<sub>docetaxel, 100</sub>

- L'aggiunta del taxano pre-operatorio era associato con un maggior tasso di risposte (91% vs. 85%), cCR (64% vs. 40%) e pCR (26% vs. 14%) rispetto alle pazienti che ricevevano solo AC prima della chirurgia.
- L'aggiunta del taxano non aumentava il tasso di chirurgia conservativa (63% nel braccio II vs. 62% nei bracci I e III), né impattava significativamente sulla DFS e OS.
- Ciononostante, le pazienti che ottenevano una risposta clinica parziale con AC presentavano una maggiore DFS se il docetaxel veniva aggiunto in fase pre-operatoria piuttosto che postoperatoria.

### 3. CHEMIOTERAPIA

- Del resto, il raggiungimento di una pCR (quasi doppia nel gruppo ricevente antracicline e taxani entrambi preoperatori) favoriva una migliore DFS e OS (HR: 0.45 e 0.33 rispettivamente).
- Gianni [ECTO (09)] ha recentemente pubblicato i dati dello studio ECTO che confronta:

CHIRURGIA  $\Rightarrow$  4 x A<sub>60</sub>T<sub>paclitaxel, 200</sub>  $\Rightarrow$  CMF

CHIRURGIA  $\Rightarrow$  4 x A<sub>75</sub>  $\Rightarrow$  CMF

4 x A<sub>60</sub>T<sub>paclitaxel, 200</sub>  $\Rightarrow$  CMF  $\Rightarrow$  CHIRURGIA

- L'aggiunta del paclitaxel all'antraciclina rispetto alla sola antraciclina ha migliorato significativamente la RFS (HR: 0.73; p=.03).
- Non c'era differenza in RFS quando il paclitaxel/doxorubicina/CMF erano dati prima o dopo la chirurgia (HR: 1.21; p=.18). Comunque, la percentuale di chirurgia conservativa era maggiore in caso di chemioterapia preoperatoria. (63% v 34%; P < .001). [ECTO (09)]
- Altri studi di dimensioni minori, come lo studio Aberdeen [SMITH (02)], hanno confermato l'ipotesi che l'aggiunta del taxano sia vantaggiosa in termini di risposte cliniche e patologiche.
- Solo uno studio (Anglo-Celtico), il cui disegno prevedeva la randomizzazione tra 6 cicli di AC e 6 di AT (docetaxel), non presentava differenze in termini di risposte cliniche e patologiche. [EVANS]

### 3. CHEMIOTERAPIA

77

- In conclusione, somministrare tutti i farmaci efficaci, ivi compresi i taxani, prima dell'intervento chirurgico può rappresentare una strategia più vantaggiosa in termini di raggiungimento di pCR e, di conseguenza, di DFS e OS.
- Nonostante il miglioramento dei risultati raggiunto grazie all'aggiunta dei taxani, rimane, comunque, controverso quale sia il modo migliore di incorporare il taxano nell'ambito di un regime neoadiuvante ovvero se in associazione o in sequenza alle antracicline oppure in somministrazione tri- o settimanale.
- Lo studio **GEPARDUO** [GEPARDUO] ha dimostrato che la sequenza di 4 cicli di docetaxel dopo 4 cicli di AC determinava un maggior tasso di risposte cliniche (85% vs. 75%,  $p < .001$ ), patologiche (22% vs. 11%;  $p < .001$ ) e di chirurgia conservativa (75% vs. 66%;  $p < .005$ ) rispetto alla somministrazione dose-dense bisettimanale della combinazione di doxorubicina e docetaxel (ddAD).
- Questi risultati sono stati confermati dallo studio **AGO** che indagava la combinazione di epirubicina / paclitaxel trisettimanale rispetto alla somministrazione bisettimanale dose-dense di epirubicina (150 mg/mq) per 3 cicli seguiti da 3 cicli di paclitaxel (250 mg/mq). La terapia sequenziale ed intensificata era associata ad un maggior numero di pCR (18% vs. 10%) e di chirurgia conservativa (66 vs 55%). [AGO]

### 3. CHEMIOTERAPIA

- Infine, è stato condotto uno studio pubblicato da Green <sup>[GREEN]</sup> che mostra come la somministrazione di paclitaxel per 12 settimane è superiore in termini di pCR (28% vs. 16%) e chirurgia conservativa alla somministrazione dello stesso farmaco ogni 3 settimane; in entrambi i casi il taxano era seguito da FEC x 4 cicli.
- Questi studi suggeriscono che l'uso sequenziale è migliore della combinazione, ma il vantaggio potrebbe essere legato ad una maggiore dose somministrata nel braccio sequenziale piuttosto che in quello combinato e/o alla durata del trattamento.
- La durata ottimale della terapia neoadiuvante non è stata stabilita con certezza ed è molto differente nei diversi studi. I dati più recenti suggeriscono che la durata più lunga dà risultati più favorevoli in termini di pCR che una terapia più breve.
- Sono stati recentemente riportati i dati dello studio **ABCSG-14** che evidenziano come raddoppiare il numero di somministrazioni dello stesso regime terapeutico (epirubicina e docetaxel) possa aumentare notevolmente il tasso di pCR e di negativizzazione dell'ascella senza provocare un eccessivo aumento degli effetti collaterali <sup>[ABCSG-14]</sup>
- Inoltre, la terapia neoadiuvante dovrebbe essere completata prima dell'intervento chirurgico in modo da aumentare le probabilità di una pCR <sup>[BEAR (06)]</sup> e, di conseguenza, la probabilità di risultati a lungo termine: DFS e OS.
- Le informazioni riguardanti tali risultati possono essere suggerite dalla risposta clinica ma soprattutto patologica completa (pCR).

- Inoltre, le pazienti con risposta clinica dopo 2-4 cicli hanno maggiori probabilità di ottenere pCR di quelle che non mostrano una risposta precoce.
- Lo studio **GEPARTRIO** [GEPARTRIO] ha valutato il ruolo della risposta precoce per selezionare la successiva terapia nelle pazienti inizialmente trattate con un regime di combinazione di antracicline e taxani per 2 cicli (TAC: docetaxel / doxorubicina e ciclofosfamide). Le pazienti responsive erano randomizzate a ricevere ulteriori 4 o 6 cicli dello stesso regime; quelle non responsive venivano anch'esse randomizzate a 4 ulteriori cicli con lo stesso regime o a 4 cicli di un regime non cross-resistente (NX:vinorelbina e capecitabine).
- L'utilizzo di una chemioterapia non cross-resistente si basa sull'ipotesi che le cellule sopravvissute dopo una chemioterapia (cellule "resistenti") possono essere più sensibili ad altri farmaci citotossici con meccanismi d'azione differenti.
- Lo studio ha dimostrato che le pazienti responsive avevano un modico ma non significativo beneficio dalla somministrazione di ulteriori 6 piuttosto che di 4 cicli dello stesso regime.
- Le pazienti non responsive, invece, non mostravano nessun significativo beneficio dallo switch ad un trattamento non cross-resistente. [GEPARTRIO]

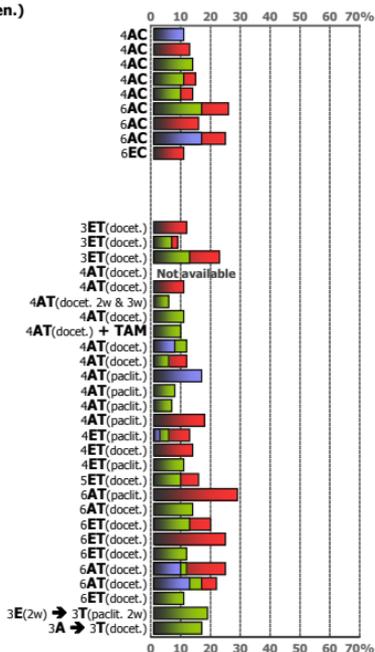
- La remissione patologica completa è considerata il miglior predittore di OS e DFS, considerando completamente eradicato le eventuali micrometastasi a distanza.
- Comunque, la valutazione della pCR non è uniforme tra i vari studi, come è rappresentato, grazie all'uso di diversi colori, nei grafici riportati di seguito. Infatti, alcuni studi (es. quelli del NSABP) hanno definito pCR l'assenza di cellule di carcinoma invasivo nella sola mammella e non nell'ascella (colore verde), anche se il sottogruppo di pazienti con linfonodi positivi, nonostante la pCR nella mammella, aveva una maggior probabilità di recidiva; altri studi hanno considerato la pCR in caso di assenza completa di malattia invasiva e non invasiva su mammella e linfonodi (colore blu).

#### Anthra-DOUBLETS (adj. 1st gen.)

- 67 [Dieras \(2004\)<sup>1</sup>](#)
- 51 [Laloni \(2004\)<sup>2</sup>](#)
- 760 [NSABP B-18 \(1998\)<sup>3</sup>](#)
- 772 [NSABP B-27 \(2001\)<sup>4</sup>](#)
- 762 [NSABP B-27 \(2003\)<sup>5</sup>](#)
- 215 [TOPIC \(2004\)<sup>6</sup>](#)
- 184 [TOPIC-2 \(2003\)<sup>7</sup>](#)
- 180 [Anglo-Celtic \(2005\)<sup>10</sup>](#)
- 224 [EORTC-NCIC-SAKK \(2003\)<sup>11</sup>](#)

#### Taxane-DOUBLETS

- 158 [Tiezzi \(2008\)<sup>12</sup>](#)
- 143 [ABCSG-14 \(2007\)<sup>14</sup>](#)
- 42 [Chen \(2005\)<sup>15</sup>](#)
- 177 [Vinhales \(2004\)<sup>16</sup>](#)
- 70 [Valero \(2003\)<sup>17</sup>](#)
- 42 [Von Minckwitz \(1999\)<sup>18</sup>](#)
- 126 [GEPARDO \(2001\)<sup>19</sup>](#)
- 122 [GEPARDO \(2001\)<sup>20</sup>](#)
- 451 [GEPARDUO \(2005\)<sup>21</sup>](#)
- 21 [Hoosier O.G. \(1999\)<sup>22</sup>](#)
- 133 [Dieras \(2000\)<sup>23</sup>](#)
- 79 [Moliterni \(1997\)<sup>24</sup>](#)
- 118 [Semiglazov \(2007\)<sup>25</sup>](#)
- 99 [Fumoleau \(2001\)<sup>26</sup>](#)
- 43 [Bellino \(2000\)<sup>27</sup>](#)
- 30 [De Mattels \(2007\)<sup>28</sup>](#)
- 233 [AGO \(2007\)<sup>29</sup>](#)
- 104 [Wenzel \(2002\)<sup>30</sup>](#)
- 92 [Fumoleau \(2001\)<sup>31</sup>](#)
- 48 [Tubiana-Hulin \(2000\)<sup>32</sup>](#)
- 145 [ABCSG-14 \(2007\)<sup>33</sup>](#)
- 38 [Girec S01 \(2000\)<sup>34</sup>](#)
- 61 [ONCOPAZ \(2005\)<sup>35</sup>](#)
- 48 [French \(2003\)<sup>36</sup>](#)
- 183 [Anglo-Celtic \(2005\)<sup>10</sup>](#)
- 29 [Bougnoux \(2004\)<sup>37</sup>](#)
- 242 [AGO \(2007\)<sup>29</sup>](#)
- 19 [Hoosier O.G. \(1999\)<sup>22</sup>](#)



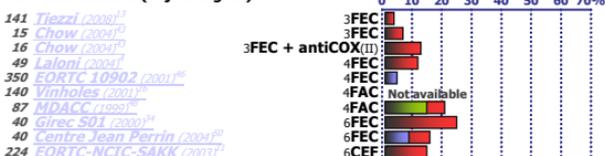
**Rosso:** T4 presenti  
**Arancione:** %T2 < 2x %T3  
**Verde:** 2x %T3 < %T2  
**Grigio:** T non disponibile

**TRG3: pCR** (= pT0pNx + DCIS)<sup>1</sup>  
**TRG4: pCR** (= pT0pNx)  
**TRG5: pCR** (= pT0pN0)  
 \* se NON definito: pCR = TRG3

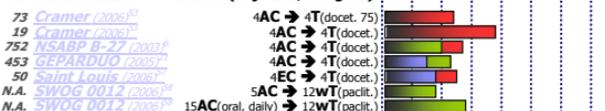
- I grafici riportano studi di terapia neoadiuvante con un numero di pazienti superiore a 30. E' interessante notare come i trattamenti ricalchino grossolanamente i regimi utilizzati in fase adiuvante ricordando le categorie generazionali.

### 3. CHEMIOTERAPIA

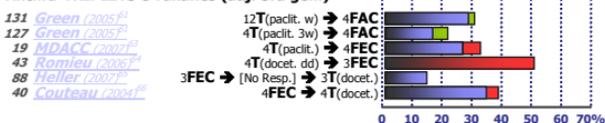
#### Antra-TRIPLETS (adj. 2nd gen.)



#### Antra-DOUBLETS è Taxanes (adj. 2nd/3rd gen.)



#### Antra-TRIPLETS è Taxanes (adj. 3rd gen.)



**Rosso:** T4 presenti

**Arancione:** %T2 < 2x %T3

**Verde:** 2x %T3 < %T2

**Grigio:** T non disponibile

**Rosso:** TRG3: pCR (= pT0pNk + DCIS)<sup>3</sup>

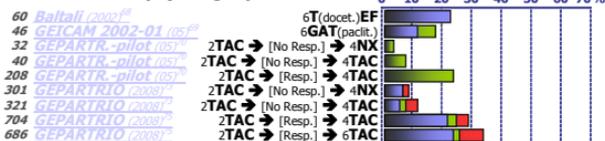
**Arancione:** TRG4: pCR (= pT0pNk)

**Verde:** TRG5: pCR (= pT0pN0)

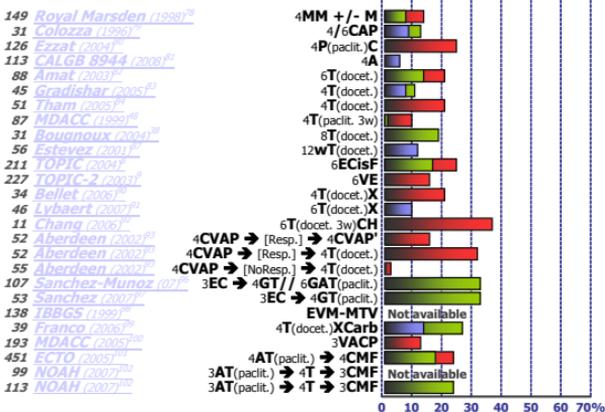
\* se NON definito: pCR = TRG3

- Possiamo notare come le percentuali di risposte patologiche aumentino nel tempo e per l'introduzione di nuovi farmaci e modalità di somministrazione.
- Questo aspetto è stato recentemente riportato dalla metanalisi presentata da Von Minckwitz al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2008* su 7 studi germanici. In tale valutazione, le percentuali di risposta patologica completa sono passate dal 13% degli anni 1998-2002 al 23% del 2003-6. [VON MINCKWITZ (SABCS 08)]

#### Taxane-TRIPLETS (adj. 3rd gen.)



#### Other schedules



**Rosso:** T4 presenti

**Aranzone:** %T2 < 2x %T3

**Verde:** 2x %T3 < %T2

**Grigio:** T non disponibile

**TRG3: pCR** (= pT0pNix + DCIS)<sup>10</sup>

**TRG4: pCR** (= pT0pNix)

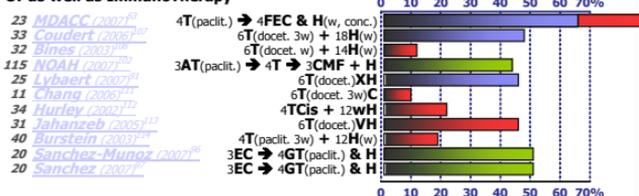
**TRG5: pCR** (= pT0pN0)

\* se NON definito: pCR = TRG3

- Un recente consensus statement, da parte di un panel di esperti, ha suggerito che la miglior definizione da adottare dovrebbe essere la più restrittiva possibile considerando **l'assenza completa di residui invasivi e non di cellule tumorali nella mammella e nei linfonodi.** Questa definizione più restrittiva ridurrebbe notevolmente il tasso di pCR aumentando conseguentemente la DFS.

## 3. CHEMIOTERAPIA

## CT as well as ImmunoTherapy



**Rosso:** T4 presenti  
**Aranzone:** %T2 < 2x %T3  
**Verde:** 2x %T3 < %T2  
 Grigio: T non disponibile

**TRG3: pCR** (= pT0pNx + DCIS)  
**TRG4: pCR** (= pT0pNx)  
**TRG5: pCR** (= pT0pN0)  
 \* se NON definito: pCR = TRG3

- Nel 15-25% dei carcinomi mammari l'HER-2 risulta sovraespresso/amplificato; in questi casi il trastuzumab, anticorpo umanizzato anti-HER-2, è stato utilizzato con successo in fase metastatica ed adiuvante. Una serie di piccoli studi di fase II ha analizzato la combinazione di trastuzumab con terapia neoadiuvante senza antracicline con percentuali di pCR tra il 12% e il 45%.
- Finora sono stati pubblicati i dati di un unico studio randomizzato di fase III, condotto da Buzdar <sup>[BUZDAR (07)]</sup>, in cui era confrontata la sequenza di 4 cicli di paclitaxel seguiti da FEC per ulteriori 4 cicli con lo stesso regime contenente trastuzumab per 24 settimane (quindi con antracicline e trastuzumab in combinazione).
- Lo studio è stato chiuso dopo l'inserimento di sole 42 pazienti sulle 164 pianificate, a causa della superiorità del braccio contenente chemioterapia e trastuzumab. Infatti, questo gruppo raggiungeva tassi di pCR di 65% contro il 26% di quelle che non ricevevano trastuzumab.

- Rimane l'interrogativo se il trastuzumab in fase neoadiuvante sia migliore che in fase adiuvante e/o se la somministrazione più precoce del trastuzumab possa impattare positivamente sulla sopravvivenza.
- Al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2008* Gianni ha presentato i dati dello studio **NOAH** (trattamento con antracicline, paclitaxel e CMF con o senza trastuzumab). Le percentuali di risposta patologica completa (pCR) erano del 43% e 23% rispettivamente nei bracci con o senza trastuzumab. [NOAH (ASCO), NOAH (SABCS)]
- La EFS (event free survival) era significativamente superiore per le pazienti trattate con trastuzumab verso quelle trattate con la sola chemioterapia (HR: 0.56; p=.006)
- Esistono dei fattori che possono aiutarci a distinguere le pazienti che hanno la probabilità di ottenere un sostanziale beneficio dal trattamento da quelli per le quali la stessa terapia è meno efficace? In altre parole, è possibile trovare dei fattori clinici, morfologici, biologici, molecolari che correlino con una maggiore probabilità di risposta patologica completa? Questi stessi fattori possono essere predittivi, oltre che di risposta patologica, anche di outcome a lungo termine (DFS, OS)?
- L'obesità e il sovrappeso, per esempio, hanno dimostrato di essere fattori predittivi negativi di risposta alla chemioterapia neoadiuvante, così come fattori prognostici sfavorevoli sulla sopravvivenza. [LITTON]
- Anche l'età è un fattore che si associa in maniera inversamente proporzionale alla probabilità di risposta. [VON MINCKWITZ (SABCS 08)]

- Il sottotipo istologico può essere anch'esso un fattore predittivo di risposta. Infatti, i tumori con sottotipo lobulare appaiono meno responsivi alla chemioterapia rispetto a quelli con sottotipo duttale e raggiungono un tasso di pCR molto basso (1-3%), anche se questo non sembra impattare sulla OS in modo negativo. Anche il tasso di chirurgia conservativa è significativamente inferiore nel sottotipo lobulare rispetto al duttale [CRISTOFANILLI (05), TUBIANA-HULIN (06)]
- Una maggiore probabilità risposta patologica (pCR) si associa ad indicatori di proliferazione (Ki67, grading istologico e indice mitotico) più alti. [VINCENT-SALOMON, PENAULT-LLORCA (09)]
- Ciononostante, un indice di proliferazione alto dopo chemioterapia in cui non sia stata ottenuta una pCR è un importante predittore di scarsa prognosi. [JONES (08)]
- La maggior parte degli studi ha riportato che il maggior tasso di pCR si registra nel sottogruppo di pazienti con recettori ormonali (ER) negativi. [KING]
- In effetti, anche lo studio riportato da Carey su 107 pazienti [CAREY (07)] riporta una maggiore percentuale di risposta clinica (85% e 70% rispettivamente) e pCR (27% e 36%) tra i fenotipi basal-like e HER2-positivi.
- A dispetto di questa iniziale chemiosensibilità, la DFS ( $p=.04$ ) e OS ( $p=.02$ ) rimangono basse in queste 2 classi di pazienti.

- Anche lo studio della Liedtke, già precedentemente commentato, mostra un'alta proporzione di risposta patologiche tra i triple negative rispetto ai non triple negative (22 vs. 11%). [\[LIEDTKE\]](#)
- Colleoni, su una casistica di 485 pazienti, riporta una probabilità 12 volte maggiore di ottenere una risposta patologica completa in caso di assenza dei recettori ormonali. [\[COLLEONI \(ANNALS 08\)\]](#)
- Per converso, la proporzione di risposte patologiche complete è inversamente proporzionale all'espressione dei recettori ormonali; nel senso che tanto maggiore è il livello di espressione recettoriale e tanto minore è la probabilità di pCR. [\[COLLEONI \(BCRT\)\]](#) Infine, i tumori con sovraespressione/amplificazione di HER-2, pur avendo una prognosi più sfavorevole, hanno un più alto tasso di pCR, anche in assenza di terapia anti-HER-2. [\[PENAULT-LLORCA \(07\)\]](#)
- La pCR è associata, comunque, ad una prognosi più favorevole indipendentemente dallo stato recettoriale [\[GUARNERI\]](#) e di HER-2 di partenza [\[ANDRE \(BCRT 08\)\]](#)
- E' probabile che una combinazione di tutte le precedenti variabili clinico-patologiche sia più accurata nel predire la risposta che ognuna di queste variabili prese a sé.
- E' stato recentemente sviluppato un nomogramma, basato su stato recettoriale, dimensione del T, grado istologico, età e numero di cicli effettuati, per valutare la probabilità di raggiungere una pCR dopo terapia neoadiuvante. [\[ROUZIER \(JCO 05\)\]](#)

### 3. CHEMIOTERAPIA

- La probabilità di DFS in caso di residuo di malattia era calcolata in base alle dimensioni del residuo tumorale, dei linfonodi interessati, del grado istologico, dei recettori ormonali e del tipo istologico: tanto maggiore era lo score assegnato tanto minore la probabilità di DFS.
- Uno strumento simile è stato recentemente sviluppato da Colleoni e coll con l'inserimento ulteriore dello stato di HER-2 e del Ki-67. [\[COLLEONI \(ANNALS 09\)\]](#)
- Qualora ci si trovi davanti ad una paziente non candidabile a chemioterapia pre o post-operatoria, in cui non è fattibile una chirurgia conservativa e che presenti i suddetti fattori predittivi di chemio-irresponsività e i fattori di ormonoresponsività (recettori ormonali francamente espressi, basso grading, istotipo lobulare, basso Ki-67), è possibile proporre una ormonoterapia preoperatoria (soprattutto se si tratta di una paziente in post-menopausa). [\[KAUFMANN\]](#)
- A fronte dei tantissimi studi con chemioterapia neoadiuvante, gli studi con ormonoterapia neoadiuvante sono pochissimi e non esistono studi pubblicati che confrontino la ormonoterapia pre- o post-operatoria.
- In effetti, l'utilizzo della terapia ormonale è stato riservato alle pazienti in età avanzata e/o condizioni scadute che non potevano o volevano essere sottoposte ad un intervento chirurgico.

- Sebbene le risposte cliniche nelle pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi siano superiori rispetto a quelle trattate con tamoxifen, la percentuale di pCR riportate dopo entrambe le terapie sono molto basse (da 1% a 8%), ma queste percentuali non sono dissimili da quelle ottenute con terapia neoadiuvante nei casi ormonoresponsivi. [EIERMANN (01), IMPACT, PROACT]
- La chirurgia conservativa diventa fattibile nel 30-50% dei casi in cui si usa la oronoterapia neoadiuvante.
- Gli inibitori dell'aromatasi sono solitamente più efficaci del tamoxifen anche in pazienti HER-2 positivi. [ELIS]
- La durata ottimale non è stata ad oggi definita.
- Pochissimi studi hanno confrontato, invece, l'efficacia di una chemioterapia rispetto ad una ormonoterapia primaria nelle pazienti con recettori positivi.
- Un trial di fase II, presentato da Semiglazov all'ASCO 2004, ha confrontato 4 cicli di doxorubicina e paclitaxel alla somministrazione di un inibitore dell'aromatasi (anastrozolo o exemestane) per 3 mesi.
- I risultati sono molto simili nei 2 gruppi in termini di risposte cliniche (76% vs. 79%), risposte strumentali (62% vs. 67%) e pCR (7% vs. 5%). [SEMIGLAZOV]

### **Conclusioni**

- Nell'ambito della terapia adiuvante ci sono vari regimi chemioterapici, quelli maggiormente utilizzati e suffragati da un più vasto numero di evidenze (NIH statement 2000) sono gli schemi contenenti antracicline (FEC, FAC, CEF, CAF), maggiormente usati nella pratica clinica.
- E' controverso se l'amplificazione o la polisomia di HER-2 o l'amplificazione della topo-isomerasi II possano rappresentare dei biomarcatori di predittività di efficacia delle antracicline.
- Questo argomento, enormemente dibattuto lungo tutto il 2008, rimane non chiarito.
- I regimi di prima generazione, quali il CMF e i regimi di simile efficacia (AC, EC) sono riservati alla malattia con ormonoresponsività incompleta e/o livello di rischio intermedio.
- Nella malattia ormonoresponsiva, in età premenopausale, all'efficacia della chemioterapia può contribuire anche il suo effetto ablativo sulla funzionalità ovarica. Tale effetto si verifica nel 40-50% dei regimi contenenti antracicline e/o taxani e nell'80% di quelli contenenti CMF. [CEPREK]
- I taxani sono entrati di diritto nello scenario della fase adiuvante.
- Controverso è il ruolo dei taxani nell'ambito della malattia a recettori positivi.
- Nella malattia ER<sup>-</sup> e HER-2<sup>-</sup> (triple negative) si sta prospettando un ruolo per gli alchilanti e i sali di platino, ma ciò non è attualmente supportato da evidenze di livello I.

- La terapia a maggior densità di dose non trova ancora indicazioni al di fuori di studi clinici, anche se alcuni autori le riservano un posto nei casi ormonoirresponsivi ad alto rischio.
- La chemioterapia neoadiuvante, inizialmente utilizzata esclusivamente con l'intento di rendere operabili malattie altrimenti inoperabili, ha dimostrato di essere un approccio terapeutico valido anche nell'ambito della malattia operabile in cui troverebbe indicazione una chemioterapia adiuvante. Infatti, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS) risultano equivalenti nei pazienti trattati con lo stesso regime terapeutico somministrato prima o dopo l'intervento chirurgico
- La risposta alla terapia neoadiuvante, in particolare la risposta patologica completa rappresenta un fattore predittivo di risultati a lungo termine (DFS, OS)
- Alcune caratteristiche biologiche e molecolari dei vari tumori possono predire la probabilità di risposta ed aiutare ad individualizzare la terapia
- Attualmente, nell'ambito neoadiuvante vengono utilizzati più frequentemente regimi contenenti antraciline e taxani che hanno dimostrato di essere i più efficaci.

- Finora, nell'ambito di queste combinazioni, non è stato definito un regime ottimale, anche se l'approccio sequenziale sembra essere migliore.
- Gli studi clinici in corso potranno aiutarci a definire il ruolo ottimale della terapia neoadiuvante, ad identificare quali pazienti possono trarre maggior beneficio da questa terapia, ad individuare ulteriori marcatori biologici e molecolari di risposta al trattamento e a garantire la migliore interazione multiplinare, che è la base e il presupposto affinché questo approccio venga utilizzato.

## **Bibliografia**

### *Impatto globale CT, review e meta-analisi*

[EBCTCG \(05\) \(Early Breast Cancer Trialists Coll. Grp\)](#), *The Lancet* 2005; 365: 1687-717

[EBCTCG \(08\) \(Early Breast Cancer Trialists Coll. Grp\)](#), *The Lancet* 2008; 371: 29-40

[Lewis](#), *The Oncologist* 2007;12: 505-509

[Gennari \(06\)](#), *ASCO* 2006; **abstract** 569

[Gennari \(08\)](#), *Journal of the National Cancer Institute*, 2008; 100: 14-20

[Estevez](#), *Cancer Treatment Reviews*, 2007; 33: 474-483

[De Laurentiis](#), *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 44-53

[Bria](#), *Cancer* 2006;106: 2337-2344

[Nowak](#), *ASCO* 2007; **abstract** 545

[Dhesy-Thin](#), *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 109: 209-229

[SABCS webcast](#), *Peto (SABCS 2007: THU 13<sup>th</sup> december, plenary lecture)*

### 3. CHEMIOTERAPIA

#### Schedule chemioterapiche di prima generazione

- [MILAN](#) Bonadonna, *New England Journal of Medicine*, 1976; 294: 405-410
- [MILAN](#) Bonadonna, *New England Journal of Medicine*, 1995; 332: 901-906
- [BRUSSELS](#) Piccart, *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19: 3103-3110
- [NSABP B-15](#) Fisher, *Journal of Clinical Oncology*, 1990; 8: 1483-1496
- [NSABP B-23](#) Fisher, *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19: 931-942
- [Gennari \(06\)](#) Gennari, *ASCO 2006*, abstract 569
- [GEICAM 9401](#) Pico, *Annals of Oncology*, 2004; 5: 79-87
- [ECOG E2197](#) Goldstein, *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26: 4092-4099
- [CALGB/CTSU](#) Muss, *ASCO 2008* : **abstract 507**

#### Schedule chemioterapiche di seconda generazione

- [Gennari \(06\)](#) Gennari, *ASCO 2006*; **abstract 569**
- [GEICAM \(FAC\)](#) Martin, *Annals of Oncology*, 2003; 14: 833-842
- [NCIC MA-5](#) Levine, *Journal of Clinical Oncology*, 1998; 16: 2651-1658
- [Gennari \(06\)](#) Gennari, *ASCO 2006*; **abstract 569**
- [NEAT](#) Poole, *New England Journal of Medicine*, 2006; 355: 1851-1862
- [US mco000700](#) Jones, *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 5381-5387
- [US mco000700](#) Jones, *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 27: 1177-1183
- [NSABP B-28](#) Mamounas, *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23: 3686-3696
- [CALGB 9344](#) Henderson, *Journal of Clinical Oncology*, 2003; 21: 976-983
- [FASG-05](#) Gruppo FASG, *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19: 602-661
- [FASG-05](#) Bonnetterre, *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23: 2686-2693

#### Schedule chemioterapiche ad alta densità di dose

- [Citron](#) Citron, *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 1431-1439
- [NCIC CTG MA.21](#) Burnell - *ASCO 2007*; **abstract 550**

#### Schedule chemioterapiche di terza generazione

- [GEICAM 9206](#) Martin, *Journal of the National Cancer Institute*, 2008; 100: 805-814
- [ECTO](#) Gianni, *ASCO 2005*; **abstract 513**
- [BIG 2-98](#) Crown, *ASCO 2006*; **LBA 519**
- [TAXIT 216](#) Bianco, *ASCO 2006*; **LBA 520**
- [BCIRG 001](#) Martin, *New England Journal of Medicine*, 2005; 352: 2302-2313
- [PACS-01](#) Roché, *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 5664-5671
- [GEICAM 9805](#) Martin, *ASCO 2008*; **abstract 542**
- [Greek](#) Mavroudis, *ASCO 2008*; **abstract 521**
- [Sparano](#) *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1663-1671

TOPO II, HER-2 / ER & responsività alla Chemioterapia

*Pritchard (06)*, *New England Journal of Medicine*, 2006; 354: 2103-2111

*Pritchard (08)*, *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 736-744

*Andre (JCO 08)*, *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26: 2636-2643

*Hayes*, *New England Journal of Medicine*, 2007; 357: 1496-1596

*Muss (94)*, *New England Journal of Medicine*, 1994; 330: 1260-1266

*Azambuja*, *Annals of Oncology*, 2008; 19: 223-232

*Rodriguez-Lescure*, *ASCO* 2007; **abstract** 19508

*Berry*, *JAMA*, 2006; 295: 1658-1667

*Gennari (08)*, *Journal of the National Cancer Institute*, 2008; 100: 14-20

*Slamon*, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2007; **abstract** 13

*O' Malley*, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2007; **abstract** 38

*Knoop*, *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 7483-7490

*EBCTCG (08) (Early Breast Cancer Trialists Coll. Grp)*, *The Lancet* 2008; 371: 29-40

*Di Leo*, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008; **abstract** 705

*Bartlett*, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008; **abstract** 45

*Hugh*, *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 27: 1168-1176.

*CALGB 9342 - Harris*, *Breast Cancer Research* 2006; 8: R66

*Ring*, *British Journal of Cancer* 2004; 91: 2012-2017

*Thurlimann*, *Breast Cancer Research and Treatment* 2009; 113: 137-144

*Penault-Llorca (09)*, *Journal of Clinical Oncology* 2009 (e-pub)

Soppressione ovarica chemio-indotta:

*Petrek*, *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 1045-1051

*Goodwin*, *Journal of Clinical Oncology*, 1999; 17: 2365-2370

*Del Mastro*, *Breast Cancer Research and Treatment*, 1997; 43: 183-190

Aggiornamento SABCS 2008:

*Eiermann (08)*, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008; **abstract** 77

*Nitz*, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008; **abstract** 78

*Swain (08)*, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008; **abstract** 75

### 3. CHEMIOTERAPIA

*Tumori Triple Negative:*

*Dent*, *Clinical Cancer Research*, 2007; 15: 4429-4434

*Liedke*, *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 1275-1281

*Haffty*, *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 5652-5657

*Rodenhuis*, *Annals of Oncology* 2006; 17: 588-596

*Cheang*, *Clinical Cancer Research* 2008; 14: 1368-1376

*Rodriguez-Pinilla*, *Clinical Cancer Research* 2006; 12: 1533-1539

*Torris*, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2008; 62: 667-672

*Carey (06)*, *JAMA* 2006; 295: 2492-2502

*Garber*, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2006: **abstract** 3074

*Bunnell*, *Clinical Breast Cancer* 2008; 8: 234-241

PCR (chemioterapia neoadiuvante - riferimenti del grafico)

- <sup>3</sup> Dieras, *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 4958-4965
- <sup>4</sup> Laloni, *ASCO* 2004; -: abstract 832
- <sup>5</sup> Fisher, *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 2672-2685
- <sup>6</sup> Bear (03), *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 4165-4174
- <sup>8</sup> Smith, *Annals of Oncology* 2004; 15: 751-758
- <sup>9</sup> Smith, *ASCO* 2003; -: abstract 83
- <sup>10</sup> Evans, *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 2988-2995
- <sup>11</sup> Therasse, *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 843-850
- <sup>13</sup> Tieze, *ASCO* 2008; -: abstract 11590
- <sup>14</sup> ABCSG-14 - Steger, *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 2012-2018
- <sup>15</sup> Chen, *ASCO* 2005; -: abstract 885
- <sup>16</sup> Vinholes, *ASCO* 2001; -: abstract 101
- <sup>17</sup> Valero, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2000; -: abstract 53
- <sup>18</sup> Von Minckwitz, *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 1999-2005
- <sup>19</sup> Von Minckwitz, *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 3506-3515
- <sup>21</sup> GEPAUDUO - Von Minckwitz, *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 2676-2685
- <sup>22</sup> Miller, *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 3033-3037
- <sup>24</sup> Moliterni, *Seminars of Oncology* 1997; 24 (Suppl. 17): 10-14
- <sup>25</sup> Semiglazov, *Cancer* 2007; 110: 244-254
- <sup>26</sup> Fumoleau, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2001; -: abstract 508
- <sup>27</sup> Bellino, *Anticancer Research* 2000; 20: 4825-4828
- <sup>28</sup> De Matteis, *Cancer* 2002; 94: 895-901
- <sup>29</sup> AGO - Untch, *ASCO* 2002; -: abstract 133
- <sup>30</sup> Wenze, *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13: 67-74
- <sup>31</sup> Fumoleau, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2001; -: abstract 508
- <sup>32</sup> Tubiana-Hulin, *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2000; -: abstract 53
- <sup>34</sup> Lupors, *ASCO* 2000; -: abstract 355
- <sup>35</sup> Lorenzo, *ASCO* 2005; -: abstract 779
- <sup>36</sup> Ganem, *Annals of Oncology* 2003; 14: 1623-1628
- <sup>38</sup> Bougnoux, *ASCO* 2004; -: abstract 599
- <sup>43</sup> Chow, *ASCO* 2004; -: abstract 9603
- <sup>46</sup> EORTC 10902 - van der Hage, *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 4224-4237
- <sup>48</sup> Buzdar, *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 3412-3417
- <sup>50</sup> Mouret-Reyner, *Clinical Breast Cancer* 2004; 5: 303-307
- <sup>53</sup> Cramer, *ASCO* 2006; -: abstract 10656
- <sup>57</sup> Giacchetti, *ASCO* 2006; -: abstract 10729

### 3. CHEMIOTERAPIA

#### pCR (chemioterapia neoadiuvante - riferimenti del grafico) segue

- <sup>58</sup> [SWOG 012 - Ellis](#), ASCO 2006; -: abstract LBA537
- <sup>61</sup> [Green](#), Journal of Clinical Oncology 2005; 23: 5983-5992
- <sup>63</sup> [Buzdar \(07\)](#), Clinical Cancer Research 2007; 13: 228-233
- <sup>64</sup> [Romieu](#), ASCO 2006; -: abstract 10636
- <sup>65</sup> [Heller](#), Journal of Clinical Oncology 2005; 23: 2676-2685
- <sup>66</sup> [Couteau](#), ASCO 2004; -: abstract 749
- <sup>68</sup> [Baltal](#), Tumori 2002; 88: 474-477
- <sup>69</sup> [Sanchez-Rovins](#), ASCO 2005; -: abstract 842
- <sup>70</sup> [Von Minckwitz](#), Annals of Oncology 2005; 16: 56-63
- <sup>73</sup> [GEPARTRIO - Von Minckwitz](#), Journal of the National Cancer Institute 2008; 100: 542-551
- <sup>75</sup> [Von Minckwitz \(08\)](#), Journal of the National Cancer Institute 2008; 100: 552-562
- <sup>78</sup> [Makris](#), Annals of Oncology 1998; 9: 1179-1184
- <sup>79</sup> [Colozzi](#), American Journal of Clinical Oncology 1996; 19: 10-17
- <sup>80</sup> [Ezzat](#), British Journal of Cancer 2004; 90: 968-974
- <sup>81</sup> [Kimmick](#), Breast Cancer Research and Treatment 2008; -: -
- <sup>82</sup> [Amar](#), British Journal of Cancer 2003; 88: 1339-1345
- <sup>83</sup> [Gradisha](#), Annals of Oncology 2005; 16: 1297-1304
- <sup>84</sup> [Tham](#), Breast Cancer Research and Treatment 2005; 94: 279-284
- <sup>87</sup> [Estevez](#), ASCO 2001; -: abstract 1897
- <sup>90</sup> [Bellet](#), ASCO 2006; -: abstract 664
- <sup>91</sup> [Lybaer](#), ASCO 2007; -: abstract 11042
- <sup>92</sup> [Chang - ASCO 2006](#); -: abstract 10515
- <sup>93</sup> [Smith \(02\)](#), Journal of Clinical Oncology 2002; 20: 1456-1466
- <sup>96</sup> [Sanchez-Munoz](#), ASCO 2007; -: abstract 11057
- <sup>97</sup> [Sanchez](#), ASCO 2007; -: abstract 595
- <sup>98</sup> [Maurias](#), Annals of Oncology 1999; 10: 47-52
- <sup>99</sup> [Franco](#), ASCO 2006; -: abstract 10685
- <sup>100</sup> [Thomas](#), Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 2294-2302
- <sup>101</sup> [Gianni](#), Clinical Cancer Research 2005; 11: 8715-8721
- <sup>102</sup> [NOAH \(ASCO\) - Gianni](#), ASCO Breast Cancer Symposium 2007; -: abstract 144
- <sup>107</sup> [Coudert](#), Annals of Oncology 2006; 17: 409-414
- <sup>108</sup> [Bines](#), ASCO 2003; -: abstract 268
- <sup>111</sup> [Chang](#), Chang - ASCO 2006; -: abstract 10515
- <sup>112</sup> [Hurley](#), ASCO 2002; -: abstract 196
- <sup>113</sup> [Jahanzel](#), ASCO 2005; -: abstract 591
- <sup>114</sup> [Burstell](#), Journal of Clinical Oncology 2003; 21: 46-53

#### Chemioterapia neoadiuvante (altri riferimenti)

- Wolmark, *Journal of the National Cancer Institute Monographs* **2001**; 30: 96-102
- Rastogi, *Journal of Clinical Oncology* **2008**; 26: 778-785
- Bear (06), *Journal of Clinical Oncology* **2006**; 24: 2019-2027
- Ellis, *Journal of Clinical Oncology* **2001**; 19: 3808-3816
- Fiermann (01), *Annals of Oncology* **2001**; 12: 1527-1532
- IMPACT - Smith, *Journal of Clinical Oncology*; **2005**: 5108-5116
- Colleoni (ANNALS 09) - Colleoni, *Annals of Oncology* **2009** (e-pub. Ahead of print)
- Colleoni (CCR) - Colleoni, *Clinical Cancer Research* **2004**; 10: 6622-6628
- Colleoni (BCRT) - Colleoni, *Breast Cancer Research and Treatment* **2008** ???
- PROACT - Cataliotti, *Cancer* **2006**; 106: 2095-2103
- Rouzier (JCO 05) - Journal of Clinical Oncology **2005**; 23: 8331-8339
- Guarneri, *Journal of Clinical Oncology* **2006**; 24: 1037-1044
- Cristofanilli (05), *Journal of Clinical Oncology* **2005**; 23: 41-48
- Penault-Llorca (07), *The Oncologist* **2007**; 12: 390-396
- Penault-Llorca (09), *The Oncologist* **2009**; 13: 1235-1245
- Colleoni (ANNALS 08), *Annals of Oncology* **2008**; 19: 465-472
- Carey (07), *Clinical Cancer Research* **2007**; 13: 2329-2333
- Von Minckwitz (SABCs 08), *San Antonio Breast Cancer Symposium* **2008**: abstract 79
- NOAH (SABCs) - Gianni - San Antonio Breast Cancer Symposium **2009**: abstract 311
- Tubiana-Hulin (06), *Annals of Oncology* **2006**; 17: 1228-1233
- Kaufmann, *Annals of Oncology* **2007**; 18: 1927-1934
- Andre (BCRT 08) - Breast Cancer Research and Treatment **2008**; 108: 183-190
- Vincent-Salomon - European Journal of Cancer **2004**; 40: 1502-1508
- ECTO (09) - Gianni - Journal of Clinical Oncology **2009**; 27: e-published
- Jones (08), *Breast Cancer Research and Treatment* **2008**
- Litton, *Journal of Clinical Oncology* **2008**; 26: 4072-4077

### 3. CHEMIOTERAPIA

Linee guida & raccomandazioni:

[NCCN Practice Guidelines in oncology 2008](#)

[St. Gallen \(05\) Goldhirsch, Annals of Oncology 2005; 16: 1569-1583 6](#)

[St. Gallen \(07\) Goldhirsch, Annals of Oncology 2007; 18: 1133-1144](#)

[NIH - http://consensus.nih.gov/2000/2000AdjuvantTherapyBreastCancer114Program.pdf](http://consensus.nih.gov/2000/2000AdjuvantTherapyBreastCancer114Program.pdf)

[Hartí, Journal of Clinical Oncology, 2007; 25: 5287-5312](#)

[Wolff, Journal of Clinical Oncology, 2007; 25: 118-145](#)

[Ferguson, The Cochrane Library, 2008](#)

- Per tutte le pazienti con carcinomi invasivi della mammella che esprimano i recettori ormonali è indicata - indipendentemente dall'età, dallo stato linfonodale e dall'aver ricevuto o meno chemioterapia adiuvante – una terapia ormonale adiuvante. Tale terapia è costituita dai seguenti approcci terapeutici:

***Soppressione ovarica (SO)***

***Tamoxifen (TAM)***

***Inibitori dell'aromatasi (AI)***

- In premenopausa, la terapia standard è costituita da tamoxifen con l'aggiunta o meno di soppressione ovarica. [ASCO]
- In post-menopausa, lo standard è costituito da tamoxifen e/o inibitori dell'aromatasi, come vedremo in seguito. [ASCO]

### 4.1 Soppressione ovarica

- I metodi di **ablazione ovarica** sono approcci irreversibili che comprendono la annessiectomia chirurgica o la castrazione indotta dalla radioterapia ovarica. Attualmente questi metodi sono obsoleti e si applicano solo in casi particolari.
- I metodi di **soppressione ovarica** sono, invece, reversibili e utilizzano la somministrazione di analoghi dell'LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) che riducono la produzione ovarica di estrogeni interferendo sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Un metodo indiretto di ablazione o soppressione ovarica può essere costituito dalla chemioterapia a seconda che essa comporti una amenorrea irreversibile o reversibile.
- Vari studi randomizzati e la recente Overview dell' **EBCTCG**, condotta nel Settembre 2005-2006, includeva circa 12.000 donne con età inferiore ai 50 anni in 16 studi di soppressione/ablazione ovarica. C'erano più morti nei trials con ablazione ovarica in presenza di chemioterapia (più di 3.000 recidive e più di 2.800 morti) che nei trials di ablazione ovarica in assenza di chemioterapia (circa 1.000 recidive e 900 morti). [personal comm., R. Peto, 2006]

- Infatti, in assenza di chemioterapia, la soppressione ovarica comportava un effetto altamente positivo sulla DFS a 15 anni (52.2% vs. 40.8% con differenza dell' 11.5%); mentre in presenza di chemioterapia, l'aggiunta o no della soppressione ovarica, mostrava non significative differenze su DFS (54.7% vs. 55.3% con differenza dello 0.6%).
- Le morti erano ridotte di circa 5% a 10 anni nei trials di soppressione/ablazione ovarica in assenza di chemioterapia, mentre di solo il 2-3% in presenza di chemioterapia.
- In generale, è dimostrato che la soppressione/ablazione ovarica comporta un guadagno assoluto sulle recidive a 20 anni del 4% circa. Il guadagno giunge all'11% nei casi in cui tale approccio rappresenti l'unica terapia sistemica praticata.
- L'impatto dell'LHRH nella terapia adiuvante della fase premenopausale è stato indagato in una serie di trials randomizzati che sono stati inseriti in una **meta-analisi** presentata per la prima volta durante il *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)* 2006 e pubblicata successivamente su Lancet 2007. <sup>[LHRH (67)]</sup> La meta-analisi includeva più di 11.000 pazienti di cui circa 9.000 con recettori ormonali positivi.

## 4. ORMONOTERAPIA

**Sinossi degli studi con LHRH**

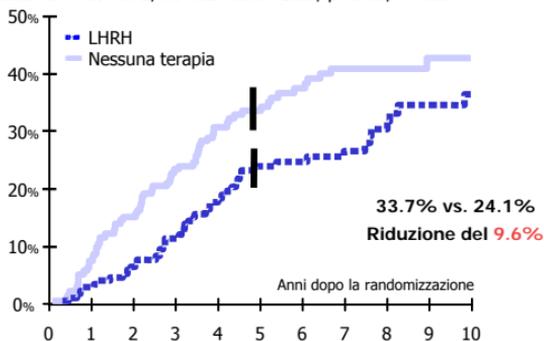
LHRH vs. nulla	LHRH vs. CT	CT +/- LHRH
<b>IBCSG VIII</b>		nessun trattamento (interrotto) 24m Goserelin 6CMF 6CMF → 18m Goserelin
<b>ZIPP Stockholm</b>		nessun trattamento 24m Tamoxifen 24m Goserelin 24m Tamoxifen + 24m Goserelin
<b>ZIPP GIVIO</b>		nessun trattamento 24m Tamoxifen 24m Goserelin 24m Tamoxifen + 24m Goserelin
<b>ZIPP CRC &lt; 50</b>		24m Tamoxifen 24m Tamoxifen + 24m Goserelin
<b>ZIPP SE SWEDEN</b>		24m Tamoxifen 24m Tamoxifen + 24m Goserelin
<b>ABCSG 5</b>		60m Tamoxifen + 36m Goserelin 6CMF
<b>GABG IV-A-93</b>		24m Goserelin 3CMF
<b>TABLE</b>		34m LAD-3M 6CMF
<b>GROCTA 02</b>		60m Tamoxifen + SO (CHIRTP/24m Goe) 6CMF
<b>FASG 06</b>		36m Tamoxifen + Triptorelina 6FEC
<b>ZEBRA</b>		24m Goserelin 6CMF
<b>ECOG E5188</b>		6CAF + 60m Tamoxifen + 60m Goserelin 6CAF + 60m Goserelin 6CAF
<b>GABG IV-B-93</b>		6CMF o 4EC → 3CMF 6CMF o 4EC → 3CMF + 24m Goserelin
<b>IBCSG VIII</b>		nessun trattamento (interrotto) 24m Goserelin 6CMF 6CMF → 18m Goserelin
<b>MAM-1 GOCSI</b>		6CMF 4A → 6 CMF 6CMF + 24m Tamoxifen + 24m Goserelin 4A → 6 CMF + 24m Tamoxifen + 24m Goserelin
<b>FNCLCC</b>		CT (FAC/FEC/CMF) + SO (RTP/36m Tript.) CT (FAC/FEC/CMF)

- La maggior parte (61%) dei regimi chemioterapici usati in questa metanalisi è basata su CMF.
- LHRH veniva studiato come unica terapia sistemica, a confronto con una chemioterapia o in aggiunta alla chemioterapia ± tamoxifen.

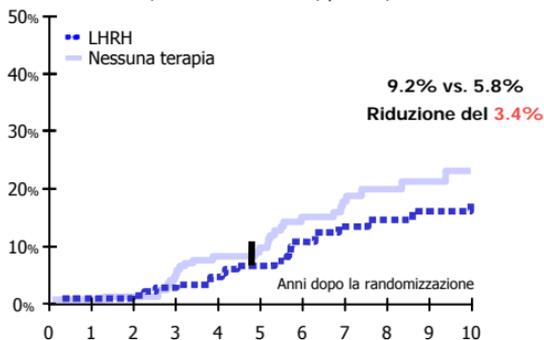
**LHRH vs. nessuna terapia**

- Nel primo gruppo di confronto (LHRH vs. nessuna terapia sistemica) LHRH non provocava una significativa riduzione del numero di recidive e morte (ma la dimensione del campione era molto esigua per dare risposte conclusive).

Recidive HR: 0.72; 95%CI: 0.50 - 1.03; p=0.08; n=338



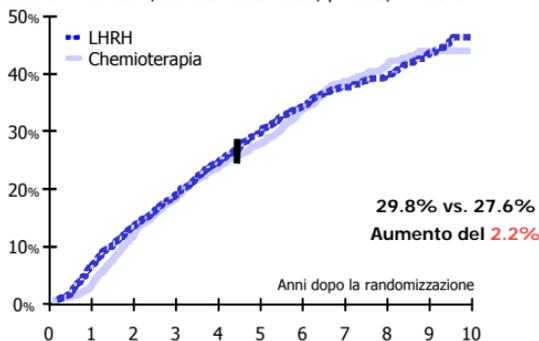
Morte HR: 0.82; 95%CI: 0.47 - 1.43; p=0.49; n=338



### LHRH vs. chemioterapia

- Nel caso in cui LHRH era confrontato alla chemioterapia esso mostrava effetti su recidive e sopravvivenza analoghi a quelli operati dalla chemioterapia. Anche l'associazione di LHRH e tamoxifen produceva risultati simili alla CT senza tamoxifen.

Recidive HR: 1.04; 95%CI: 0.92 - 1.17; p=0.52; n=3.148



Morte HR: 0.93; 95%CI: 0.79 - 1.10; p=0.40; n=3.148

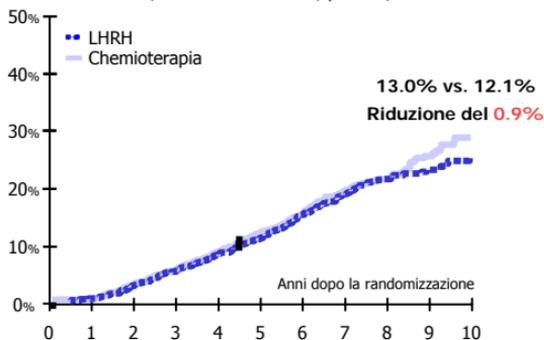
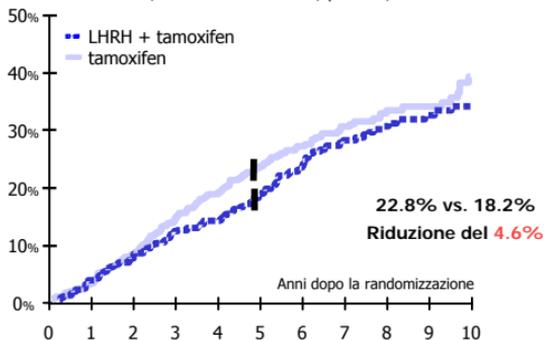


Grafico modificato da: LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, The Lancet 2007; 369: 1711-23

**LHRH ± tamoxifen vs. tamoxifen**

- Se LHRH veniva aggiunto al tamoxifen e confrontato a quest'ultimo da solo non si vedeva alcun significativo beneficio aggiunto.

Recidive HR: 0.85; 95%CI: 0.67 - 1.09; p=0.20; n=1.013



Morte HR: 0.86; 95%CI: 0.61 - 1.19; p=0.33; n=1.013

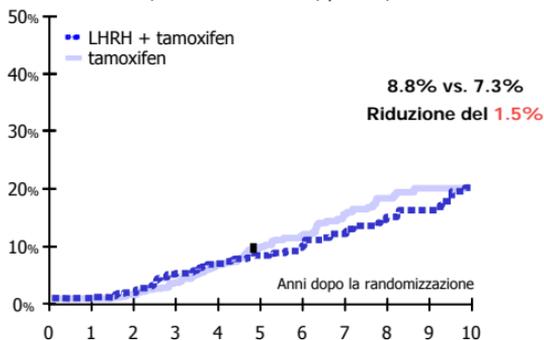
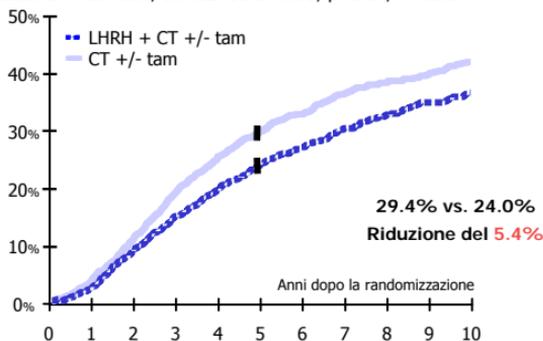


Grafico modificati da: LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, The Lancet 2007; 369: 1711-23

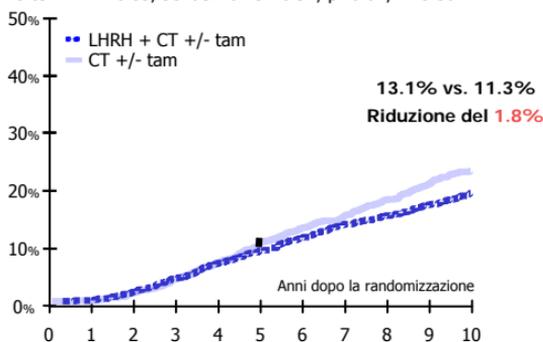
### LHRH + CT ± TAM vs. CT ± TAM

- L'aggiunta di LHRH dopo chemioterapia, con o senza la somministrazione del tamoxifen, provocava un piccolo ma significativo beneficio addizionale, soprattutto se usato in donne con età inferiore ai 40 anni, nelle quali la chemioterapia raramente induce una amenorrea permanente.

Recidive HR: 0.88; 95%CI: 0.73 - 0.93; p=0.04; n=3.307



Morte HR: 0.85; 95%CI: 0.73 - 0.97; p=0.04; n=3.307



### *Considerazioni*

- La soppressione ovarica è un metodo correntemente usato di terapia ormonale adiuvante nella premenopausa.
- Nella pratica corrente viene utilizzata soprattutto la somministrazione di LHRH (leuprolide, triptorelina e goserelin).
- Esiste un rischio ipotetico che alla sospensione del farmaco possa seguire la stimolazione di una popolazione latente di cellule tumorali, dovuta alla ripresa dell'attività ovarica. [EMENS]
- La durata ottimale della somministrazione è ancora controversa, anche se nella maggior parte degli studi l'LHRH è stato somministrato per 2 o 3 anni.
- Sembra, comunque, che le pazienti affette da tumore con sovraespressione/amplificazione di HER-2 positivo o a più alto rischio di ricaduta possano trarre maggior beneficio da una durata più lunga (5 anni) dell'LHRH. [LOVE, DAVIDSON]
- LHRH va inserito nel programma terapeutico delle pazienti con recettori positivi che non vadano incontro ad amenorrea permanente dopo e/o a causa della chemioterapia.

- Infatti, l'amenorrea, causata dalla chemioterapia, dipende dal tipo di regime terapeutico usato, nonché dall'età della paziente. Circa l'80% delle donne sotto i 35 anni mantiene l'attività ovarica durante la somministrazione della chemioterapia o la recupera alla fine della stessa.
- E' possibile che queste donne vadano comunque incontro ad una menopausa anticipata. [PARTRIDGE]
- Inoltre, mentre il 40-50% delle donne che ricevono antracicline e/o taxani mantiene la funzione ovarica, circa l'80% delle pazienti sottoposte a regimi contenenti CMF va incontro ad una perdita di tale funzione. [PETREK, GOODWIN]
- Infine, in alcuni studi è stato riportato come le pazienti molto giovani (< 35 anni) con recettori positivi, sottoposte a chemioterapia, abbiano un maggiore rischio di ripresa di malattia di quelle meno giovani sempre in premenopausa. Questa differenza, invece, non si evidenzia nelle pazienti (più giovani vs. meno giovani) con recettori negativi. Una possibile spiegazione di questo fatto è che le pazienti molto giovani con recettori positivi abbiano una maggiore probabilità di conservare la funzionalità ovarica dopo la chemioterapia e traggano minor beneficio da quest'ultima rispetto alle pazienti con recettori negativi. [GOLDHIRSCH (JNCI)]

- La soppressione ovarica da sola può essere un'opzione laddove c'è una controindicazione al tamoxifen o un desiderio di gravidanza
- La somministrazione di LHRH e inibitori dell'aromatasi in pazienti in premenopausa è sconsigliata al di fuori di studi clinici, quali **TEXT**, **SOFT**, attualmente in corso.
- E' necessario essere molto cauti nel prescrivere gli inibitori dell'aromatasi in pazienti con amenorrea chemio-indotta. Gli inibitori dell'aromatasi in tale gruppo di pazienti potrebbero promuovere la ripresa della attività ovarica, riducendo il feedback di estrogeni a livello dell'ipotalamo e dell'ipofisi con conseguente aumento del livello di gonadotropine, come riportato da un recente studio pubblicato su JCO. <sup>[SMITH]</sup>

## Bibliografia

### Meta-analisi / Review soppressione ovarica con LHRH agonisti:

*"Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials"*  
[LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group](#), *The Lancet* 2007; 369: 1711-23

*"Adjuvant Hormonal Therapy for Premenopausal Women with Breast Cancer"* *Emens (Davidson)*, *Clinical Cancer Research*, 2003; 9 (Suppl.): 486s-494s

*"Adjuvant Therapy for Very Young Women With Breast Cancer: Need for Tailored Treatments"* *Goldhirsch (JNCI)*, *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2001; 30: 44-51

*"Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview"*  
*Clark*, *Annals of Oncology*, 2006; 17: x59-x62

*"Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials"*  
[LHRH \(07\) -agonists in EBC Overview Group - The Lancet 2007; 369: 1711-1723](#)

Soppressione ovarica vs. nulla:

- [IBCSG VIII](#) IBCSG, *Journal of the National Cancer Institute*, 2003; 95: 1833-1846  
[ZIPP-studi](#) Baum, *European Journal of Cancer*, 2006; 42: 895-904

Soppressione ovarica vs. chemioterapia

- [ABC5G 5](#) Jakesz, *Journal of Clinical Oncology*, 2004; 20: 4621-4627  
[GABG IV-A-93](#) Von Minckwitz, *European Journal of Cancer*, 2006; 42: 1780-1788  
[TABLE](#) Schmid, *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 25: 2509-2515  
[GROCTA 02](#) Boccardo, *Journal of Clinical Oncology*, 2000; 18: 2718-2727  
[FASG 06](#) Roché, *Annals of Oncology*, 2006; 17: 1221-1227  
[ZEBRA](#) Kaufmann, *European Journal of Cancer*, 2003; 39: 1711-1717

Soppressione ovarica ± CT ± TAM vs. CT ± TAM

- [ECOG E5188](#) Davidson, *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23: 5973-5982  
[GABG IV-B-93](#) Kaufmann, *ASCO 2004*; abstract 588  
[IBCSG VIII](#) IBCSG, *Journal of the National Cancer Institute*, 2003; 95: 1833-1846  
[MAM-1 GOCSI](#) De Placido, *British Journal of Cancer*, 2005; 92: 467-474  
[FNCLCC](#) Arriagada, *Annals of Oncology*, 2005; 16: 389-396

Soppressione ovarica & sovraespressione HER-2

- [Love](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2003; 21: 453-457  
[Davidson](#), *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 5973-5982

Amenorrea chemio-indotta o menopausa precoce

- [Petrek](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 1045-1051  
[Goodwin](#), *Journal of Clinical Oncology*, 1999; 17: 2365-2370  
[Del Mastro](#), *Breast Cancer Research and Treatment*, 1997; 43: 183-190  
[Partridge](#), *European Journal of Cancer*, 2007; 43: 1646-1653

Amenorrea chemio-indotta e uso inibitori dell'aromatasi

- [Smith](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 2444-2447

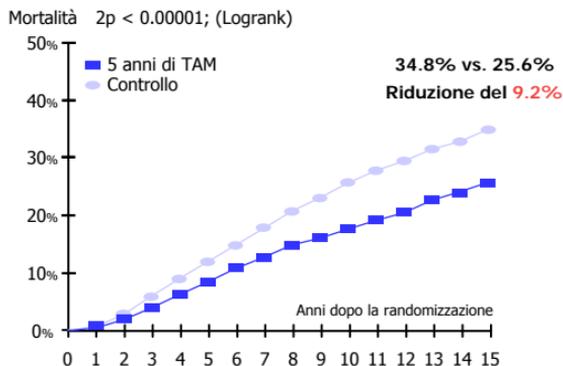
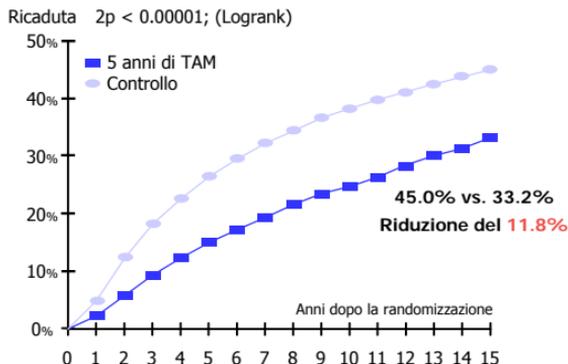
### 4.2 Tamoxifen

- Il tamoxifen è un anti-estrogeno che antagonizza l'azione estrogenica legandosi ai recettori degli estrogeni.
- In fase pre-menopausale, il tamoxifen continua ad essere considerato l'approccio standard nella terapia adiuvante del carcinoma mammario, in caso di malattia ormonoresponsiva con o senza aggiunta di LHRH.
- In fase post-menopausale, è stato usato nella terapia adiuvante per svariati anni, fin quando non è stata confermata la superiore attività degli inibitori dell'aromatasi.
- Ciononostante, esso continua ad avere un ruolo importante nei casi in cui gli inibitori non siano necessari (per il livello di rischio più basso) o prima della somministrazione di questi ultimi (early switch).
- I benefici legati a tale terapia sono stati riportati e confermati a 10 e 15 anni dalle meta-analisi dell'**EBCTCG**, dalla Cochrane e da Peto all'ASCO 2007 nella sessione educativa e risultano indipendenti dall'età e dall'uso della chemioterapia. [\[EBCTCG \(98\)](#), [EBCTCG \(05\)](#), [COCHRANE](#), [ASCO\]](#)
- In tali analisi il tamoxifen provoca una riduzione del rischio annuale di ricaduta dell'ordine del 41% e di morte del 34%, indipendentemente dall'uso di chemioterapia adiuvante, dall'età della paziente, dallo stato menopausale.
- Il beneficio si manifesta anche in una riduzione di circa un terzo delle seconde neoplasie nella mammella controlaterale.
- Il beneficio guadagnato grazie a 5 anni di tamoxifen non viene perso dopo la sospensione del tamoxifen, ma mantenuto nel tempo fino a 15 anni (cosiddetto effetto carryover).

## Impatto su ricadute e mortalità

- Seguono due grafici tratti dalla meta-analisi del "Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group", inerenti all'impatto di tamoxifen in donne con recettori positivi (ER+):

### Impatto sulle ricadute



### Impatto sulla mortalità

### *Considerazioni*

- Il vantaggio a 15 anni è quasi del 12% per quanto riguarda la ripresa di malattia e del 9% sulla sopravvivenza (rischio assoluto).
- L'effetto potrebbe essere ancora maggiore, perché il 20% dei tumori aveva i recettori estrogenici non noti. [PARTON]
- La durata ottimale di questa terapia è di 5 anni. Infatti, la durata di 2-3 anni ha mostrato minore efficacia rispetto ai 5 anni, così come la durata di 10 anni ha provocato un aumento di effetti collaterali legati al tamoxifen senza un corrispettivo sicuro aumento del beneficio. [NIH]
- In realtà, due studi (**ATLAS** con 15.252 pazienti incluse e **aTTom** con 6.934) sono stati costruiti per rispondere definitivamente alla domanda se la prosecuzione del trattamento con tamoxifen oltre il quinto anno aumenta i benefici con o senza un aumento dei rischi.
- Nello studio **ATLAS** (tamoxifen per 5 anni vs. 10 anni) presentato al SABCS 2007 da Peto era mostrato un aumento della DFS senza un corrispettivo aumento della OS [ATLAS]
- Lo studio **aTTom**, presentato all'ASCO 2008 con un follow up mediano di 4,2 anni, mostra una riduzione non statisticamente significativa delle recidive e dei decessi con 10 anni di tamoxifene invece di 5, e un raddoppiamento dei carcinomi endometriali. [aTTom]

### *Considerazioni*

- I risultati dell'analisi combinata di **aTTOm**, **ATLAS** e di 3 piccoli studi precedenti, pur evidenziando un trend per un vantaggio dell'assunzione prolungata, non sono sufficienti a cambiare la pratica clinica, cioè a prolungare la durata della terapia con tamoxifen oltre i 5 anni.
- Ammesso che questo beneficio venga confermato con un follow up più lungo e dati più consistenti, l'indicazione ad una prosecuzione della terapia con tamoxifen oltre i 5 anni potrebbe trovare indicazione nelle pazienti in premenopausa, non suscettibili di terapia con inibitori dell'aromatasi, o in pazienti che presentino controindicazioni a questi ultimi.
- Non è stato dimostrato alcun beneficio dall'uso di tamoxifen nelle donne con recettori negativi.
- Il tamoxifen antagonizza l'attività estrogenica legandosi al recettore.
- Alcuni studi hanno riportato una minore sensibilità al tamoxifen in tumori che mostrino sovra-espressione/amplificazione dei recettori HER-2. [\[ARPINO, BERRY\]](#)

- Accanto all'attività antiestrogenica (antagonista) il tamoxifen è dotato di una debole attività estrogenica (agonista). Ciò può provocare alcuni degli effetti collaterali del tamoxifen, quali aumento del consumo del fibrinogeno e dell'antitrombina III con successiva maggiore tendenza alla trombofilia, maggior rischio di sviluppare un carcinoma endometriale, aumento del rischio di incidenti cerebro-vascolari.
- D'altra parte, la debole attività estrogenica spiega i favorevoli effetti, esercitati dal tamoxifen, sulla densità ossea, nonché sul metabolismo lipidico.
- Quando è indicata una chemio-ormonoterapia, il tamoxifen dovrebbe essere sempre somministrato dopo il completamento della chemioterapia.

### ***Metabolismo***

- Di recente è stato indagato il metabolismo del tamoxifen dal punto di vista farmacogenetico.
- Il **(CYP)2D6**, un fattore della famiglia del citocromo P450, gioca un ruolo fondamentale nella conversione del tamoxifen nel suo metabolita attivo, l'endoxifene.
- Alterazioni di **(CYP)2D6** possono essere trovate nel 7-10% della popolazione e sono responsabili di una riduzione dei livelli di endoxifene.
- Un recente studio ha dimostrato che, in pazienti trattati con tamoxifen, alterazioni genetiche del **(CYP)2D6** possano aumentare il rischio di recidiva della malattia. <sup>[GOETZ]</sup>
- Sempre in questo studio, le donne portatrici di queste varianti hanno presentato minori eventi avversi, quali p. es. vampate di calore. <sup>[GOETZ]</sup>
- Quindi, l'alterato metabolismo del tamoxifen, conseguente al polimorfismo della **(CYP)2D6**, può avere effetti sia sui benefici che sugli effetti collaterali della terapia.
- Inoltre alcuni inibitori del re-uptake delle serotonine (es. farmaci antidepressivi) diminuiscono la formazione di endoxifene – con ovvi effetti sia sui benefici che sugli effetti collaterali della terapia – e quindi ne va evitata la somministrazione contemporanea con il tamoxifen.

### ***Tossicità del tamoxifen***

- Il tamoxifen è considerato un farmaco maneggevole e non particolarmente tossico.
- Ciononostante il suo utilizzo per 5 anni può essere gravato da alcuni effetti collaterali, anche di seria entità.
- Tali effetti sono stati indagati nello studio di chemioprevenzione P-1 [FISHER], in cui il tamoxifen veniva somministrato a donne sane con alto rischio di sviluppare un carcinoma mammario.
- Le donne di età maggiore ai 50, che ricevevano tamoxifen, avevano un rischio quadruplicato di sviluppare cancro dell'endometrio rispetto alle coetanee.
- Il rischio di manifestare embolia polmonare era superiore di 3 volte, di presentare un ictus di 1.8 volte e di avere una trombosi venosa profonda (TVP) di 1.7 volte rispetto a quelle che assumevano placebo.
- Questi possibili effetti collaterali rendono il tamoxifen controindicato in donne con anamnesi personale o familiare positiva per cancro endometriale o eventi trombotici.
- Il rischio aumenta man mano che l'età delle pazienti aumenta.
- Queste possibili tossicità devono essere prese in considerazione soprattutto laddove il rischio di mortalità sia basso e devono essere soppesate ai benefici presunti. [GAIL, FISHER]

### ***Bibliografia***

#### Meta-analisi impatto TAMOXIFEN

EBCTCG (98) "Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials"  
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, *The Lancet* 1998; 351: 1451-467

EBCTCG (05) "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials"  
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, *The Lancet* 2005; 365: 1687-717

#### NIH consensus statement

NIH-  
<http://consensus.nih.gov/2000/2000AdjuvantTherapyBreastCancer114Program.pdf>

#### American Society of Clinical Oncology

[ASCO \(www.ASCO.org\)](http://www.ASCO.org)

#### Cochrane

[Cochrane \(www.cochrane.org\)](http://www.cochrane.org)

#### Responsività a TAMOXIFEN & sovraespressione HER-1 / HER-2:

Arpino, *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 5670-5676

Berry, *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 3471-3479

Shou, *Journal of the National Cancer Institute*, 2004; 96: 926-934

#### Farmacogenetica TAMOXIFEN:

Goetz, *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23: 9312-9318

#### Tossicità TAMOXIFEN:

Gall, *Journal of the National Cancer Institute*, 1999; 91: 1829-1846

Fisher, *Journal of the National Cancer Institute*, 1998; 90: 1371-1388

#### Altro:

Parton, *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 745-752

Fisher, *Journal of the National Cancer Institute*, 1998; 90: 1371-1388

### 4.3 Inibitori dell'aromatasi

- La ricerca di nuovi farmaci in grado di evitare gli effetti collaterali, in particolare complicanze trombo-emboliche e cancro dell'endometrio, del tamoxifen e di superarne eventuali resistenze insorte durante la sua assunzione, ha portato allo sviluppo degli inibitori dell'aromatasi sia in malattia localmente avanzata che metastatica.
- Questi farmaci provocano l'inibizione del processo di aromatizzazione che si verifica in post-menopausa a livello dei tessuti periferici e nello stesso tumore (70% delle cellule tumorali producono, infatti, estrogeni).
- Una volta accertata la maggiore attività di questi agenti rispetto al tamoxifen, c'è stato un fiorire di studi in fase precauzionale.
- Recentemente l'American Society of Clinical Oncology ha stabilito, in base ai risultati dei larghi studi che in seguito tratteremo uno per uno, che ogni paziente con tumore della mammella con recettori positivi dovrebbe essere sottoposta ad inibitori dell'aromatasi (*anastrozolo, exemestane, letrozolo*) [WINER] :

**In alternativa** al tamoxifen  
(strategia *up-front*)

**In sequenza** dopo 2-3 anni di tamoxifen  
(*early switch*) per 3-2 anni

**Dopo 5 anni** di tamoxifen  
(*extended therapy*) per 5 anni

- Queste diverse modalità di somministrazione stanno alla base dei diversi studi randomizzati che hanno contribuito a rendere gli inibitori dell'aromatasi parte integrante della terapia ormonale adiuvante.

### Modalità di utilizzo degli IA

- Di seguito si riportano i risultati, in termini di Hazard Ratio, dei principali studi riguardanti, appunto, le diverse filosofie di utilizzo

*up-front*  
*early switch*  
*extended therapy*

nell'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi :

#### 2008: ATAC (ATAC-trialists)

Anastrozole 5y vs. TAM 5y

OS: HR= 0,85 (95% CI: 0,76 - 0,94)



*upfront*

#### 2008: BIG 1-98 (BIG coll. group)

Letrozolo 5y vs. TAM 5y

OS: HR= 0,87 (95% CI: 0,75 - 1,02)



*early switch*

#### 2007: IES (Coombes)

TAM 2-3y ⇒ EXE 2-3y vs. TAM 2-3y ⇒ TAM 2-3y

OS: HR= 0,76 (95% CI: 0,66 - 0,88)



#### 2005: ARNO/ABCSG (Jakesz)

TAM 2y ⇒ Anastrozole 3y vs. TAM 2y ⇒ TAM 3y

OS: HR= 0,60 (95% CI: 0,44 - 0,81)



*extended*

#### 2008: MA.17 (Cuzick)

TAM 5y ⇒ Letrozolo 5y vs. TAM 5y ⇒ placebo

OS: HR= 0,58 (95% CI: 0,44 - 0,76)



0,25 0,50 0,75 1,00 1,25 1,50 1,75

Grafico generato in base a hazard ratio (HR – riferito a DFS), confidence interval (CI) e numero dei pazienti trattati nello studio – si considerano solo dati pubblicati

### **Lo studio ATAC**

Lo studio **ATAC** è uno studio randomizzato, includente 9.366 pazienti (84% con recettori positivi, 8% con recettori negativi e altri 8% con stato recettoriale ignoto) che confronta anastrozolo da solo o in combinazione al tamoxifen al solo tamoxifen. [ATAC (02), ATAC (05)]

- Il braccio di combinazione è stato interrotto a causa dell'inferiorità dell'associazione rispetto al trattamento con anastrozolo da solo.
- Nel 2002 è stata pubblicata la prima analisi che riportava una superiorità significativa dell'anastrozolo su tamoxifen per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia (DFS). [ATAC (02)]
- L'aggiornamento a 47 mesi [BAUM (03)] e a 68 [ATAC (05)] mesi, quando solo l'8% delle pazienti era ancora in trattamento, mostrava una riduzione significativa del rischio di ripresa (26%) della malattia rispetto al trattamento con tamoxifen.
- Nel 2008 è stata pubblicata l'analisi a 100 mesi di follow up mediano. L'Hazard ratio della DFS (endpoint primario dello studio) è 0.90 in tutte le pazienti (ITT) e 0.85 nelle pazienti con recettori positivi. La riduzione del rischio di ripresa di malattia si confermava essere del 24% (Questa riduzione si applica al rischio già ridotto del 47% grazie al tamoxifen) [ATAC (08)]:  
TTR HR: 0.76 (95% CI: 0.67-0.87) con  $p=.0001$
- Anche la probabilità di metastasi a distanza subisce una notevole riduzione nelle pazienti quando si considerano solo le pazienti con recettori positivi (16% rispetto al tamoxifen).

- Interessante è anche la riduzione dei tumori della mammella controlaterali (40%) che, sovrapponendosi con quella ottenuta dal tamoxifen, permette una riduzione del cancro contro-laterale superiore a 60%. [\[ATAC \(02\), ATAC \(05\), ATAC \(08\)\]](#)
- Inoltre, le differenze assolute nelle percentuali di recidiva aumentano nel tempo suggerendo un effetto "carry-over", simile a quello osservato per il tamoxifen.
- In particolare, le differenze assolute nel tempo alla ricaduta aumentavano col decorso degli anni (TTR 2,8% a 5 anni e 4,8% a 9 anni).
- Infine, le percentuali di fratture erano sì superiori nel gruppo di pazienti ricevanti il trattamento attivo, ma non differivano dopo la sospensione del trattamento. [\[CUZICK \(08\)\]](#)

### **Lo studio BIG-98**

Il **BIG-98** è uno studio a 4 bracci in cui vengono confrontati 5 anni di letrozolo vs. 5 anni di tamoxifen da un lato e la sequenza tamoxifen-letrozolo e viceversa dall'altro in più di 8.000 donne con recettori positivi (dato confermato da un laboratorio centrale).

- Il primo report, del 2005, confrontava i quattro bracci di trattamento includendo i dati di tutti i pazienti sia del gruppo di monoterapia (letrozolo o tamoxifen) sia quelle del braccio sequenziale prima dello switch programmato. [BIG]
- Una seconda analisi presentata sul *Journal of Clinical Oncology* (2007), confrontava esclusivamente i bracci di monoterapia dello studio e confermava, a una mediana di follow up di 51 mesi, una riduzione di eventi (soprattutto ricadute a distanza) di circa il 20% rispetto a tamoxifen (riduzione degli eventi in termini assoluti: 2,9%). [COATES] L'Hazard ratio della DFS (endpoint primario) era 0.81.
- Al *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008 è stata presentata l'update con 76 mesi di follow-up mediano dell'analisi delle monoterapie (tamoxifen vs. letrozolo) su 4.922 pazienti.
- L'analisi è complicata dal fatto che il 25% di queste pazienti (619), dopo l' "umblinding", conseguente ai risultati presentati nel 2005, ha scelto di passare a terapia con Letrozolo.
- La maggior parte di queste pazienti al momento del passaggio da tamoxifen a letrozolo si trovava nel corso del 3-5° di trattamento con tamoxifen e, pertanto, la durata mediana di assunzione del letrozolo in queste pazienti è stata di 18 mesi.

- Per questo motivo l'analisi è stata presentata sia come intent to treat (ITT) sia come censored at crossover.

HR <sub>ITT</sub> DFS	: 0.88 (0.78-0.99) con p=0.03
HR <sub>censored</sub> DFS	: 0.84 (0.74-0.95)
HR <sub>ITT</sub> OS	: 0.87 (0.75-1.02) con p=0.08
HR <sub>censored</sub> OS	: 0.84 (0.74-0.95)

- L'analisi dei trattamenti di sequenza, sempre presentata al *San Antonio Breast Cancer Symposium 2008*, [MOURIKSEN 08] ha alla base una ipotesi di superiorità dei 2 bracci di sequenza verso la monoterapia con letrozolo.
- I bracci di sequenza (tamoxifen seguito da letrozolo o viceversa) non hanno mostrato alcuna superiorità rispetto a quella del letrozolo in monoterapia in termini di DFS, OS e TDR.
- Se stratificate per stato nodale, le pazienti con linfonodi positivi nella sequenza tamoxifen seguito da letrozolo sembrano avere minori benefici di quelle che assumono il letrozolo fin da subito, mentre questa differenza non si scorge nelle pazienti N<sup>+</sup> assegnate alla sequenza inversa (letrozolo-tamoxifen).
- Questo avvalorava l'ipotesi che il letrozolo dovrebbe essere somministrato fin da subito nelle pazienti a maggior rischio (N<sup>+</sup>) e poi eventualmente sostituito dal tamoxifen, in caso di effetti collaterali o intolleranza.

### ***Efficacia degli AI e parametri biologici***

- Una analisi dei sottogruppi dello studio **ATAC**, presentata per la prima volta al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2003* e pubblicata nel 2005, mostrava un netto vantaggio per le pazienti con pattern recettoriale ER<sup>+</sup>/PgR<sup>-</sup>. [\[DOWSETT \(05\)\]](#)
- Questo sottogruppo non mostrava un vantaggio di efficacia quando valutato nello studio **BIG-98**.
- Pertanto è stato condotto uno studio retrospettivo sullo studio **ATAC (TransATAC)** con rivalutazione dei dati recettoriali da parte di un laboratorio centrale.
- Questa analisi, presentato durante il *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) del 2006*, indica un beneficio dell'anastrazolo sul tamoxifen simile per ER<sup>+</sup> con o senza PgR<sup>+</sup>, rivisti dal laboratorio centrale. [\[DOWSETT \(06\)\]](#)
- Sebbene lo studio **TransATAC** abbia fallito di dimostrare il ruolo della sovra-espressione di HER-2 come predittivo di maggiore risposta agli inibitori dell'aromatasi piuttosto che al tamoxifen, vari studi in fase neoadiuvante indicano la responsabilità di tale biomarcatore sulla ormono-resistenza al tamoxifen e la maggiore responsività agli inibitori dell'aromatasi. [\[LECLIS, SMITH\]](#)

- Una analisi riportata sul *Journal of Clinical Oncology* 2008 valutava la correlazione tra i livelli recettoriali e lo stato di HER-2 e i risultati in termini di recidive dell'anastrazolo vs. tamoxifen nello studio ATAC.
- Il diverso livello di espressione di ER e PgR e stato di HER-2 non identificavano pazienti con beneficio differenziale da anastrazolo vs. tamoxifen; infatti, Il tempo alla ricaduta era più lungo per l'anastrazolo che per il tamoxifen in tutti I sottogruppi molecolari. [DOWSETT (JCO08)]
- Una analisi, pubblicata su Lancet oncology del 2008, esplorava il valore predittivo di HER-2 sull'efficacia del letrozolo rispetto al tamoxifen somministrati nello studio **BIG1-08** rispetto al tamoxifen e concludeva che il beneficio del letrozolo si evidenzia indipendentemente dallo stato di HER-2. [RASMUSSEN]
- Infine, una valutazione pubblicata da Viale su *Journal of Clinical Oncology* 2008 oltre a confermare il valore prognostico del Ki-67 ha dimostrato, all'interno dello studio **BIG1-98**, che il letrozolo ha una maggiore efficacia rispetto al tamoxifen nei casi ad alto indice proliferativo rispetto a quelli a bassa proliferazione. Ciò probabilmente dipende dal fatto che, tra le pazienti con tumori ad alta proliferazione, soprattutto se associata alla sovraespressione di recettori per fattori di crescita (es HER-2), le pazienti che ricevono tamoxifen potrebbero conservare più alti livelli di estrogeni circolanti di quelle che ricevono inibitori. Questo residuo o l'attività agonista del tamoxifen stesso può attivare i recettori di membrana e il cross-talk con i recettori per fattori di crescita. [VIALE (JCO08)]

- Al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2008* è stata presentata un'analisi che aveva l'obiettivo di valutare il recurrence score (RS) su una popolazione di pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi (anastrozolo) vs. tamoxifen all'interno dello studio ATAC. [Dowsett (08)]
- L'analisi ha confermato il ruolo prognostico del RS, indipendentemente da altre variabili clinico-prognostiche
- Nelle donne con linfonodi negativi, l'anastrozolo è associato, rispetto al tamoxifen, a una diminuzione del rischio di ricaduta, particolarmente nelle pazienti ad alto RS, effetto non riscontrato per le pazienti con linfonodi positivi.

### ***Lo studio IES***

- Gli studi che valutano la efficacia e tollerabilità di 2-3 anni di tamoxifen seguito da un inibitore dell'aromatasi per 3-2 anni vs. tamoxifen per 5 anni sono detti studi di "early switch" o sequenziali.
- Lo studio **IES** confronta l'exemestane somministrato dopo 2 anni di tamoxifen al tamoxifen somministrato per 5 anni.
- Le 4.724 pazienti, in postmenopausa con carcinoma mammario con recettori positivi, libere da malattia dopo 2-3 anni di tamoxifen erano randomizzate a passare (switch) a exemestane (n=2.352) o a continuare il tamoxifen (n=2.372) per il rimanente periodo di 5 anni.
- Il primo lavoro pubblicato su *New England Journal of Medicine* 2004, dopo un follow up mediano di 30.6 mesi, ha dimostrato una riduzione del 32% nel rischio di eventi (HR DFS: 0.68; 95% CI: 0.56-0.82; p<.001) che si traduceva in un beneficio in termini assoluti della DFS di 4.7% (95% CI: 2.6-6.8). La sopravvivenza non era differente nei 2 gruppi. [COOMBES (04)]
- L'aggiornamento del follow up (55.7 mesi) pubblicato nel 2007 su *Lancet* [COOMBES (07)] ha riportato un modesto aumento della sopravvivenza ai limiti della significatività (HR: 0.83, escludendo 122 pazienti con recettori negativi; p=0.05) con una riduzione del rischio di morte del 17%.

#### 4. ORMONOTERAPIA

- L'HR della DFS per intention to treat (ITT - non escludendo, cioè le pazienti con ER sconosciuti) era 0.76 (95% CI 0.66 – 0.88,  $p = .0001$ ) a favore del gruppo che passa ad exemestane con un beneficio assoluto del 3.3% (95% CI 1.6 - 4.9) dalla fine del trattamento (es, 2.5 anni dopo la randomizzazione).
- Anche il carcinoma mammario controlaterale è ridotto significativamente nel gruppo trattato con exemestane (HR: 0.57)
- L'efficacia è uguale sia nelle pazienti con linfonodi positivi o negativi.

### ***Gli studi ABCSG 8/ARNO***

- In questi due studi si confrontavano il proseguimento con tamoxifen piuttosto che il passaggio ad anastrozolo dopo 2 anni di tamoxifen.
- Il trial **ABCSG 8** includeva paziente con carcinoma duttale G1 e G2 e carcinomi lobulari, con età uguale o inferiore a 80 anni, che non avessero ricevuto chemioterapia.
- La randomizzazione al braccio di trattamento avveniva al momento dell'inizio del trattamento (strategia sequenziale).
- Lo studio **ARNO 95** includeva donne fino a 75 anni di età con qualunque grado istologico e il momento della randomizzazione avveniva dopo 2 anni di tamoxifen solo per le pazienti libere da malattia (strategia switch).
- L'analisi combinata, pubblicata nel 2005, con un follow up mediano di 28 mesi mostrava una riduzione del 40% nel rischio di eventi nel braccio che riceveva tamoxifen seguito da anastrozolo vs anastrozolo (HR: 0.60, 95% CI: 0.44-0.81,  $p=0.0009$ ). [AKESZ (05)]
- Al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)* 2008 è stata proposta l'analisi finale del solo studio **ABCSG 8** con un follow-up mediano di 72 mesi. Considerando tutte le pazienti inizialmente randomizzate ai 2 bracci (total sample), quelle del braccio sequenziale tamoxifen  $\Rightarrow$  anastrozolo hanno avuto un miglioramento della RFS del 27% (HR 0.73; 95% CI: 0.61-0.88;  $p=.001$ ) e della OS del 22% (HR 0.78; 95% CI: 0.62-0.98;  $p=.032$ ).

## 4. ORMONOTERAPIA

- Le pazienti trattate con la sequenza, escludendo le pazienti con uno switch dopo la pubblicazione dei dati favorevoli per gli inibitori, hanno avuto una riduzione nel rischio di un evento collegato alla RFS del 21% (HR 0.79; IC 95% 0.65-0.95;  $p=.038$ ) e una riduzione del rischio di morte del 23% (HR 0.77 IC 95% 0.61-0.97;  $p=.025$ ).
- I risultati positivi, anche in termini di sopravvivenza , possono essere legati alle caratteristiche particolarmente favorevoli delle pazienti. [[JAKESZ \(07\)](#)]

##### ***Lo studio TEAM***

- Si tratta di uno studio che aveva l'obiettivo di confrontare l'exemestane upfront per 5 anni al Tamoxifen per 5 anni.
- Dopo la pubblicazione dei dati dello studio IES <sup>[COOMBS (4)]</sup> mostrati prima, il global steering committee ha emendato il disegno dello studio che di fatto è stato modificato in confronto tra exemestane upfront vs. exemestane in sequenza dopo 2-3 anni di tamoxifen.
- I risultati della prima analisi pianificata presentati a *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2008* da Jones mostrano una differenza statisticamente significativa per RFS (HR 0.85; 95% CI: 0.72-1.00; p=0.05) e di Time to Distant Metastases (HR 0.81; 95% CI: 0.67-0.98).

## 4. ORMONOTERAPIA

### **Lo studio MA.17**

- Nello studio **NCIC-MA.17** circa 5.000 pazienti con recettori positivi, dopo aver ricevuto 4-6 anni di tamoxifen, venivano randomizzate a letrozolo per 5 anni vs. placebo.
- Questo studio fu interrotto alla prima interim analysis (a 2.4 anni di follow up) a causa dell'impatto positivo significativo sulla DFS del prolungamento della terapia ormonale.
- A tutte le pazienti del gruppo placebo fu data la possibilità di assumere gli inibitori.
- Nell'analisi preliminare, letrozolo migliorava significativamente la OS (HR: 0.82), la DFS<sub>DIST</sub> (HR: 0.61) e DFS (HR: 0.58). [\[GOSS \(05\)\]](#)
- Un'analisi intent-to-treat di tutti i risultati, prima e dopo l'apertura del "cieco" è stata pubblicata recentemente [\[INGLE MA.17\]](#)
- Ad un follow up mediano di 64 mesi la DFS era di 94.3% (letrozolo) e 91.4% (placebo) (HR 0.68, 95% CI: 0.55-0.83, p = .0001) e il letrozolo si mostrava superiore sia nei pazienti con linfonodi positivi che negativi. La DFS<sub>DIST</sub> 96.3% e 94.9% rispettivamente (HR 0.80, 95% CI: 0.62-1.03, p = .082). La OS era 95,1% in entrambi i gruppi.
- Inoltre, la coorte di pazienti, inizialmente candidate al placebo, che sceglievano di assumere letrozolo (1.579/2.383) riportavano superiori DFS (HR: 0.37; 95% CI: 0.23-0.61; p < .0001) e DFS<sub>DIST</sub> (HR, 0.39; 95% CI: 0.20-0.74; p = .004) rispetto a quelle che non assumevano letrozolo, anche se c'era un sostanziale periodo di interruzione dalla fine dell'assunzione di tamoxifen.

### ***Lo studio NSABP B-33***

- Anche i dati dello studio **NSABP B-33**, presentati nel Dicembre 2006 al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)* [MAMOUNAS (06)] e pubblicati successivamente come intention to treat analysis su *Journal of Clinical Oncology* nel 2008 [MAMOUNAS (08)], confermano il beneficio della somministrazione, dopo 5 anni di tamoxifen, di exemestane per ulteriori 5 anni.
- Quando furono resi noti i dati dell'**MA.17**, fu permesso alle pazienti dello studio **NSABP B-33** assegnati al braccio con placebo di scegliere la somministrazione dell'exemestane. A 30 mesi di follow-up mediano, il gruppo originariamente assegnato ad exemestane presentava un miglioramento della DFS ai limiti della significatività (91% vs. 89%;  $p=.07$ ) ma un aumento significativo della RFS (6% vs. 94%;  $RR=0.44$ ;  $p=.004$ ).
- A dispetto della precoce chiusura (50% dell'accrual) e del crossover ad exemestane (44% dei pazienti), è stata riportata una migliore sopravvivenza libera da ricadute (RFS) e un trend verso una migliore OS.

### **Considerazioni**

- La filosofia della somministrazione "up-front" è basata sulla riduzione delle ricadute precoci della malattia, in particolare quelle che compaiono nei primi 2-3 anni dalla diagnosi.
- Il Letrozolo nel **BIG-98** riduce in modo sostanziale (30%) le ricadute di malattia a distanza che si verificano nelle fasi precoci del follow up. <sup>[MAURIAJ]</sup>
- Le pazienti più a rischio per riprese precoci (primi 24 mesi) sono quelle con linfonodi positivi, con uno dei 2 recettori ormonali assenti, con grading alto, sovraespressione di HER-2, grande dimensione tumorale ed invasione vascolare. <sup>[MAURIAJ]</sup>
- Per queste pazienti si dovrebbe preferire un trattamento con inibitori dell'aromatasi in prima battuta (*upfront*) rispetto *all'early switch*.
- D'altra parte la strategia *early switch* ha altri vantaggi rappresentati soprattutto dal fatto che i meccanismi d'azione e gli effetti collaterali del tamoxifen e degli inibitori dell'aromatasi sono solitamente non sovrapponibili.

- Inoltre, il tamoxifen può, in un certo senso, limitare alcuni effetti collaterali degli antiaromatasi, rappresentati soprattutto da demineralizzazione ossea e da alterazioni del metabolismo lipidico, con conseguente incremento del rischio cardiologico. Questi effetti collaterali sembrano avere un impatto significativo sulla sopravvivenza globale. [BAUM (04)]
- E' da notare che la popolazione di pazienti al momento della randomizzazione allo switch è già selezionata; infatti, le pazienti che hanno sviluppato recidive loco-regionali o a distanza durante la somministrazione di tamoxifen vengono escluse dallo "switch".
- Discorso differente per gli studi sequenziali, che sono per la verità pochi, nei quali la randomizzazione è già effettuata dopo la diagnosi.

- I tre diversi approcci trovano un loro razionale nell'andamento delle ricadute tempo. Infatti,

#### Ricadute in funzione dello stato recettoriale

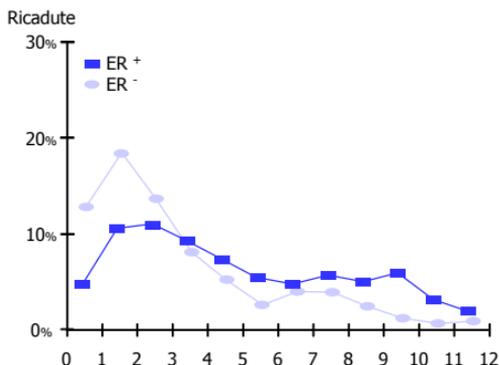
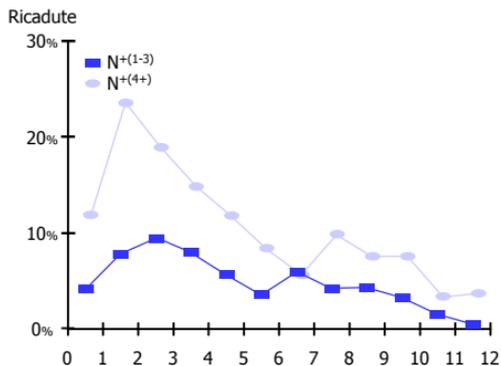


Grafico modificato da: Saphner - Journal of Clinical Oncology, 1996; 14: 2738-2746

- Il rischio di ricaduta da tumore mammario mostra una riduzione dopo i primi anni dalla diagnosi pur non azzerandosi mai.
- In particolare, le pazienti con recettori positivi hanno un picco d'incidenza delle riprese nei primi 2-3 anni.
- Ciononostante, un numero importante di ricadute di malattia si verifica tardivamente. Ciò condiziona la scelta di prolungare la terapia ormonale con gli inibitori dell'aromatasi dopo i primi 5 anni di tamoxifen. [SAPHNER]

- Considerando, invece, l'andamento delle ricadute in relazione allo stato linfonodale:

#### Ricadute in funzione dello stato linfonodale



- le pazienti con maggior coinvolgimento linfonodale hanno un forte rischio di ricaduta precoce (2-4 anni), ma si evidenzia anche un rischio persistente a lungo termine con un secondo picco di recidive tardive intorno al settimo anno dalla diagnosi.
- fino ad oggi non ci sono dati che dimostrino la superiorità di una strategia rispetto ad un'altra e di un inibitore rispetto ad un altro.

## 4. ORMONOTERAPIA

- Al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2008*, Dowsett ha riportato i dati della metanalisi degli inibitori dell'aromatasi che valutava tutti gli studi di upfront (coorte 1: 9.856 pazienti) e gli studi di switch o sequenza (coorte 2: 9.015). [\[INGLE-META\]](#)
- Nella coorte 1 il vantaggio assoluto per l'inibitore è stato di 2.9% a 5 anni e 3,9% a 8 anni in termini di riduzione delle recidive (sia loco-regionali che a distanza). Il vantaggio era presente per tutti i periodi di follow-up considerati, incluso il primo anno.
- Nella coorte 2 il vantaggio è stato a 3 anni del 3.1% e a 6 anni del 3.5% in termini di riduzione delle recidive (sia locali che a distanza). È interessante osservare che in questa analisi è stato osservato un vantaggio in riduzione della mortalità da carcinoma mammario (1.6% a 6 anni;  $p=.02$ ) e della mortalità generale (2.2% a 6 anni;  $p=.004$ ).
- Questa metanalisi, così come i risultati di tutti gli studi sopramenzionati non riesce a fornire indicazioni sulla migliore strategia da utilizzare.

- Inoltre, varie altre domande rimangono senza risposta: :

*Quale è il profilo di tossicità dopo 5 anni o più?*

*Quale è la durata ottimale degli inibitori dell'aromatasi e della terapia ormonale in generale?*

*Hanno davvero un "effetto carry-over" dopo la sospensione simile a quello esercitato dal TAMOXIFEN?*

*Ci sono differenze in termini di efficacia e tollerabilità tra i vari inibitori?*

*Esistono dei parametri che possano predire chi è sensibile e chi è resistente?*

*La sequenza inversa,  
INIBITORI ⇒ TAMOXIFEN, ha la  
stessa efficacia della sequenza  
TAMOXIFEN ⇒ INIBITORI ?*

## 4. ORMONOTERAPIA

- Vari studi attualmente in corso stanno tentando di rispondere a queste domande.
- In particolare, gli studi **MA17R**, **NSABP B-42 SALSA** hanno l'obiettivo di definire la durata ottimale della ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi.
- Inoltre, ci sono studi di confronto testa a testa tra i vari inibitori, per esempio lo studio **FACE** confronta letro- e anastrozolo, mentre lo studio **FATA**, supportato dal Gruppo Italiano Mammella (GIM) confronta tutti e 3 gli agenti (anastrozolo, letrozolo o exemestane) nelle 2 strategie (in alternativa e in sequenza rispetto al tamoxifen).
- Altri studi in corso associano alla terapia con inibitori dell'aromatasi un agente che inibisca un qualche punto del pathway di trasduzione del segnale.
- Gli studi dell'IBCSG (**SOFT**, **TEXT**, **PERCHE**) stanno valutando l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi in premenopausa in associazione all' LHRH.

### *In sintesi*

- Gli inibitori dell'aromatasi sono diventati uno dei maggiori componenti della terapia adiuvante nelle donne in post-menopausa.
- In questo setting di pazienti, gli inibitori dell'aromatasi dovrebbero essere offerti dopo l'intervento chirurgico (up-front) o dopo 2-3 anni di tamoxifen (early switch). [WIKER]
- La scelta tra l'una o l'altra strategia non è stata ancora codificata.
- In attesa di dati di evidenza provenienti dagli studi in corso, sono stati disegnati una serie di modelli per valutare quale sia la migliore modalità. [CUZICK (BJC), FONGUJA]
- Questi modelli matematici non hanno la pretesa di essere risolutivi, ma solo suggestivi di un più adeguato approccio terapeutico
- In base al modello di Cuzick e alle evidenze dai vari studi pubblicati sembrerebbe che le pazienti con entrambi i recettori positivi (ER e PgR) possano trarre beneficio dalla strategia sequenziale (tamoxifen ⇒ inibitori), mentre le pazienti con linfonodi positivi, negatività per PgR, sovraespressione di HER-2 potrebbero trarre maggior beneficio da una terapia upfront.

## 4. ORMONOTERAPIA

- Infatti questi sottogruppi di pazienti hanno un rischio più alto di sviluppare riprese precoci di malattia.
- Lo switch può essere preso in considerazione in quelle pazienti in fase pre o peri- menopausale che abbiano una amenorrea prolungata dopo chemioterapia ma in cui non si è certi della completa e irreversibile cessazione dell'attività ovarica.
- Inoltre, nelle pazienti con recettori positivi, oltre il quinto anno dopo la chirurgia, il rischio, seppur ridotto, è pur sempre significativo.
- Questo è il razionale per una terapia con inibitori dell'aromatasi nelle pazienti che abbiano già ultimato il loro programma di terapia ormonale con tamoxifen.

### ***Tossicità degli IA***

Gli inibitori dell'aromatasi di III generazione sono, in genere, ben tollerati. Gli effetti collaterali più importanti sono rappresentati da:

- riduzione/perdita di densità minerale ossea che si traduce in osteopenia, osteoporosi e aumento di fratture spontanee. [COLEMAN, DOWSETT (JBMR)] Tale inconveniente sembrerebbe meno accentuato quando l'inibitore assunto sia di tipo steroideo (exemestane), come è stato riportato da una sottoanalisi dello studio IES. [LONNING]
  - alterazione del metabolismo lipidico con tendenza all'aumento della colesterolemia
  - aumento del rischio cardio-vascolare [LEWIS]
  - complicanze tromboemboliche che, comunque, sono inferiori a quelle causate dal tamoxifen.
  - comparsa di artralgie che solitamente non sono disabilitanti, ma in un 2-3 % dei casi possono provocare interruzione dell'assunzione del farmaco.
- 
- Inoltre, mialgie, sudorazioni notturne, vampate di calore, nausea, disturbi dell'umore possono caratterizzare, in misura più o meno intensa, l'assunzione di inibitori dell'aromatasi.

## **Bibliografia**

### Raccomandazioni ASCO sull'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi (AI)

Winer, Journal of Clinical Oncology, 2005; 23: 619-629

### Studi ATLAS & aTTom (durata terapia adiuvante con tamoxifen)

ATLAS - Peto, San Antonio Breast Cancer Symposium 2007: **abstract 48**

aTTom - Gray, ASCO 2008: **abstract 513**

### Studio ATAC (Anastrozolo vs. Tamoxifen upfront)

ATAC (02) - ricercatori, The Lancet, 2002; 359: 2131-2139

Baum (03), Cancer, 2003; 98: 1802-1810

Baum (04), Cancer Control, 2004; 11: 217-221

Buzdar (04), Clinical Cancer Research, 2004; 10: 3555-3615

ATAC (05) - ricercatori, The Lancet, 2005; 365: 60-62

Dowsett (JCO08), Journal of Clinical Oncology 2008; 26: 1059-1065

ATAC (08) - ricercatori, The Lancet Oncology, 2008; 9: 45-53

Cuzick (08 letter), The Lancet 2008; 371: 2156-2158

### Studio BIG - 98 (Letrozolo vs. Tamoxifen upfront)

BIG - ricercatori, New England Journal of Medicine, 2005; 353: 2747-2757

Coates, Journal of Clinical Oncology, 2006; 25: 486-492

Rasmussen, The Lancet Oncology 2008; 9: 23-28

Mouridsen (08), San Antonio Breast Cancer Symposium 2008: **abstract 13**

Viale (JCO08), Journal of Clinical Oncology 2008; 26: 5569-5575

### Studi ARNO/ABCSG (Anastrozolo vs. Tamoxifen early switch)

Jakesz (05), The Lancet, 2005; 366: 455-62

Jakesz (07), Journal of the National Cancer Institute 2007; 99: 1845-1853

### Studio IES (Exemestane vs. Tamoxifen early switch)

Coombes (04), New England Journal of Medicine, 2004; 350: 1081-1092

Coombes (07), Lancet 2007; 369: 559-570

### Studio NCIC MA.17 (Letrozolo vs. Placebo extended therapy)

Goss (05), Journal of the National Cancer Institute, 2005; 97: 1262-1271

Goss (08), Journal of Clinical Oncology 2008; 26: 1948-1955

Ingle MA.17, Annals of Oncology 2008; 19: 877-882

### Studio NSABP B-33 (Exemestane vs. Placebo extended therapy)

Mamounas (06), San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006: **abstract 49**

Mamounas (08), Journal of Clinical Oncology 2008; 26: 1965-1971

### Responsività agli inibitori dell'aromatasi & sovr. HER-1 / HER-2

[Ellis](#), *Journal of Clinical Oncology* 2001;19: 3808-3816

[Smith](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23: 5108-5116

### Safety degli inibitori dell'aromatasi

[Lewis](#), *American Heart Journal*, 2007; 153: 182-188

[Coleman](#), *Lancet Oncology*, 2007; 8: 119-127

[Lennings](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 23: 5126-5137

[Dowsett \(JBM®\)](#), *Journal of Bone and Mineral Research*, 2006; 21: 1215-1223

[Cuzick \(08\)](#), *The Lancet Oncology* 2008; 9: 1143-1148

### Ricadute dopo terapia adiuvante & stato recettoriale ER<sup>+</sup> / ER<sup>-</sup>

[Saphner](#), *Journal of Clinical Oncology*, 1996; 14: 2738-2746

[Dowsett \(05\)](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23: 7512-7517

[Dowsett \(06\)](#), *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2006: **abstract 48**

[Mauriac](#), *Annals of Oncology* 2007; 18: 859-867

### Meta-analisi, review & strategia di utilizzo degli inibitori dell'aromatasi

[Punglio](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2003; 23: 5178-5187

[Cuzick \(BJC\)](#), *British Journal of Cancer*, 2006; 94: 460-464

[Ingle-Meta](#), *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008: **abstract 12**

### Altro

[Dowsett \(08\)](#), *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008: **abstract 53**

### 5.1. *Trastuzumab*

- Finora l'unica terapia immunitaria che abbia ricevuto indicazione nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario è rappresentata dalla somministrazione di trastuzumab.
- Esso è un anticorpo monoclonale ricombinante, diretto nei confronti del recettore transmembrana c-erb-B2 o HER-2/neu, presente in circa il 15-25% dei tumori mammari
- La sovraespressione di questo recettore si associa ad un istotipo più aggressivo e ad una prognosi peggiore
- Buoni risultati di efficacia del trastuzumab sono stati riportati nella malattia metastatica con c-erb-B2 positivo come singolo agente ma, soprattutto, in associazione alla chemioterapia. [VOGEL, COLBLEIG, MARTY, SLAMON (01), ROBERT]
- I dati incoraggianti provenienti da queste esperienze hanno portato a testare questo farmaco nella fase "adiuvante" del trattamento del carcinoma mammario.
- Pertanto, sono stati disegnati e condotti 5 grossi studi internazionali con la finalità di valutare l'impatto del trastuzumab sulla ripresa di malattia e sulla sopravvivenza.

### ***Gli studi NSABP B-31, N9831 & FinHER***

- All'ASCO Meeting del 2005 sono stati presentati i dati di **3** dei 5 studi che hanno valutato l'applicazione del trastuzumab nella fase adiuvante: **NSABP B-31**, **N9831** e **HERA**
- In particolare, i risultati degli studi **NSABP B-31** e **N9831** sono stati presentati congiuntamente, in quanto i disegni erano sovrapponibili.
- Tutte le pazienti incluse negli studi avevano l'HER-2/neu sovraespresso e/o amplificato.
- E' stato anche pubblicato nel 2006 uno studio finlandese (**FinHER**), relativamente piccolo, in cui un regime contenente docetaxel seguito da FEC era confrontato con vinorelbine seguita da FEC. Le pazienti HER-2 positive (n=232) venivano ulteriormente randomizzate a ricevere 9 settimane di trastuzumab vs. niente. [FinHER (06)]

#### **2005: HERA / BIG 1-01 (Piccart)**

CT >> H 1 year vs. CT

HR= 0,54 (95% CI: 0,43 - 0,67)



#### **2006: NSABP B-31 & N9831 (Romond)**

CT >> H vs. 4AC >> 4PTX / 12wPTX

HR= 0,48 (95% CI: 0,39 - 0,59)



#### **2006: FinHER (Joensuu)**

CT & H 9w vs. CT (3D or 3V >> 3FEC)

HR= 0,42 (95% CI: 0,21 - 0,83)

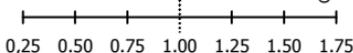
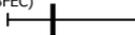


Grafico generato in base a hazard ratio (HR - riferito a DFS), confidence interval (CI) e numero dei pazienti trattati nello studio - si considerano solo dati pubblicati

- Lo studio **NSABP B31** confrontava, in pazienti con linfonodi positivi, la terapia con AC x 4 seguito da paclitaxel trisettimanale x 4 allo stesso regime con l'aggiunta di trastuzumab x 54 settimane, dopo i 4 cicli di AC e in concomitanza con il paclitaxel:  
AC x 4 (3w)  $\Rightarrow$  P x 4 (3w)  
AC x 4 (3w)  $\Rightarrow$  P x 4 (3w) + T x 54 (w)
- Lo studio **N9831** includeva pazienti con linfonodi positivi o negativi, purché ad alto rischio, e usava lo stesso schema terapeutico, salvo che il paclitaxel veniva somministrato settimanalmente (x 12 settimane) e si differenziava inoltre per un terzo braccio in cui trastuzumab veniva somministrato solo dopo il completamento della terapia con paclitaxel.  
AC x 4 (3w)  $\Rightarrow$  P x 12 (w)  
AC x 4 (3w)  $\Rightarrow$  P x 12 (w) + T x 54 (w)  
AC x 4 (3w)  $\Rightarrow$  P x 12 (w)  $\Rightarrow$  T x 54 (w)
- L'analisi congiunta dei primi 2 bracci degli studi suddetti ha mostrato nel 2006 una riduzione del 52% nel rischio di recidive e del 33% del rischio di morte ad un follow-up mediano di 2 anni. [ROMOND] Simili risultati venivano trovati nelle analisi separate dei 2 studi.
- E' degno di nota il fatto che ci fosse un aumento significativo (di 4 volte) della tossicità cardiaca rispetto al braccio con la sola chemioterapia. [TAN-CHIU]

- L'aggiornamento di questi dati per efficacia e tossicità è stato presentato all'ASCO 2007. [PEREZ (07)] La DFS e l'OS a 4 anni erano rispettivamente :
  - 85.9% (CI: 84.0% - 87.8%) e
  - 92.6% (CI: 91.2% - 94.2%)nel gruppo trattato con trastuzumab e
  - 73.1% (CI: 70.6% - 75.8%) e
  - 89.4% (CI: 87.6% - 91.2%)nel gruppo senza trastuzumab.
  - $HR_{DFS}: 0.48$  ( $p < .0001$ ; 95% CI: 0.41-0.57)
  - $HR_{OS}: 0.63$  ( $P = .0004$ ; 95% CI: 0.49-0.81)
- Quindi, il miglioramento si mantiene a dispetto dell'aggiunta, entro 6 mesi dalla fine della chemioterapia, di 255 pazienti assegnate al braccio di sola chemioterapia di trastuzumab.
- L'incidenza cumulativa di eventi cardiaci dopo antracicline (AC) a 3 anni era superiore nel braccio contenente trastuzumab piuttosto che nel controllo, anche se inferiore al 4%.
- I fattori predittivi di un maggior rischio di disfunzione cardiaca sono l'età, il livello basso di frazione di eiezione alla registrazione e l'eventuale terapia antipertensiva. [PEREZ (07)]

- Lo studio **FINHER**, infine, aveva dimostrato una migliore RFS a 3 anni per le pazienti che ricevevano trastuzumab per 9 settimane rispetto a quelle che ricevevano solo chemioterapia:  
89% vs. 78%; HR per recidiva e morte: 0.42;  
95% CI: 0.21-0.83;  $p=.01$  [[FinHER \(06\)](#)]
- A St. Gallen 2009 è stato presentato un update con 5 anni di follow up che conferma una migliore DFS<sub>DIST</sub> per le pazienti in trattamento con chemioterapia e trastuzumab vs. sola chemioterapia:  
83.3% vs. 73%; HR(DFS<sub>DIST</sub>): 0.57;  
95% CI: 0.33-0.99;  $p=.0047$ , soprattutto quando la chemioterapia era rappresentata da docetaxel piuttosto che vinorelbina. [[FinHER \(09\)](#)]
- Non è stata riscontrata differenza significativa per quanto riguarda la tossicità nei 2 gruppi di trattamento.

### ***Lo studio HERA***

- Lo studio **HERA** è quello che ha incluso il maggior numero di pazienti (5.081 pazienti). In esso le pazienti venivano randomizzate, alla fine del programma di chemioterapia (con qualunque regime, purché contenente antracicline), dopo l'eventuale radioterapia adiuvante, ad effettuare 1 anno o 2 anni di terapia con trastuzumab trisettimanale vs. niente.
- Alla prima analisi ad interim programmata con una mediana di follow up di un anno, sono stati osservati 347 eventi (127 nel braccio con trastuzumab e 220 eventi nel braccio controllo con una riduzione del rischio di recidive del 46%). [\[HERA \(05\)\]](#)
- Ad un follow up mediano di 2 anni c'era una riduzione delle recidive del 36% e di morte del 34% grazie alla somministrazione di trastuzumab per 1 anno. [\[HERA \(07\)\]](#)
- I dati della somministrazione di trastuzumab per 2 anni non sono stati ancora pubblicati e verranno resi noti nel 2011.
- Al St Gallen 2009 è stato presentato un update dei dati di 1 anno di trattamento con 4 anni di follow up mediano. [\[HERA \(SG09\)\]](#)
- Dopo i dati presentati nel 2005 è stato permesso il crossover a trastuzumab alle pazienti inizialmente assegnate al braccio osservazionale che risultavano libere da malattia. Pertanto, 885 pazienti sono state sottoposte a trastuzumab per 1 anno con un intervallo mediano tra la diagnosi e la prima dose di 30.9 mesi (9,1-58,3).

- Questo altera l'analisi ITT (intention to treat).
- La differenza in DFS continua ad essere significativamente migliorata dalla immunoterapia con  
78,6% per le pazienti trattate con trastuzumab  
72,2% per le pazienti inizialmente assegnate al controllo, ma che poi, parzialmente, venivano sottoposte al trattamento con trastuzumab; (HR: 0.76;  $p \leq .0001$ )
- La OS non mostra differenze significative a 4 anni con HR: 0,85;  $p = .1087$
- Un'analisi (landmark analysis) ha valutato l'impatto dell'introduzione del trastuzumab nelle pazienti del gruppo osservazionale, libere da malattia nel 2005. Tale analisi ha mostrato un miglioramento della DFS e OS, pur se la mancanza di randomizzazione ne limita l'interpretazione.
- Nello studio **HERA**, gli effetti collaterali cardiaci, pur se riportati, sono di gran lunga inferiori a quelli riportati negli studi precedentemente descritti (**NSABP-B31** e **N9831**), suggerendo la possibilità di maggiori effetti cardiologici del trastuzumab quando somministrato in associazione alla chemioterapia. [\[SUITE\]](#)

### ***Lo studio BCIRG006***

- Lo studio **BCIRG006** si distingueva dagli altri studi precedentemente presentati per l'introduzione di un braccio di terapia in cui non era prevista la somministrazione di antracicline, ma veniva studiata l'associazione di carboplatino, docetaxel e trastuzumab.
- Ad una mediana di follow up di 23 mesi i pazienti che ricevevano AC seguito da docetaxel con trastuzumab mostrava una riduzione del rischio di recidiva di 51%, se comparato con il braccio controllo ricevente solo chemioterapia (AC seguito da docetaxel).
- La riduzione del rischio di ricadute era del 39% quando il braccio contenente carboplatino/docetaxel/trastuzumab (TCH) era confrontato col braccio controllo. [SLAMON (05)]
- I dati aggiornati, con un follow up mediano di 3 anni, sono stati presentati al *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2006* e hanno mostrato una riduzione del 39% nel rischio di recidiva nel braccio contenente antracicline, docetaxel e trastuzumab e del 33% nel braccio con docetaxel, carboplatino e trastuzumab rispetto al braccio controllo, senza trastuzumab. Anche il rischio di morte era ridotto rispettivamente del 41% e 34%. [SLAMON (06)]
- Nessuna differenza significativa era stata osservata tra i 2 bracci contenenti trastuzumab. [SLAMON (06)]
- Inoltre, i dati sulla cardiotoxicità favorivano in modo significativo il braccio non contenente antracicline, ma contenente trastuzumab (TCH: carboplatino/docetaxel/trastuzumab).

***Lo studio PACS 04***

- Questo studio compara 6 cicli di docetaxel associato a epirubicina a FEC x 6 cicli; segue una seconda randomizzazione per le pazienti HER-2 positive a trastuzumab per 1 anno vs. controllo.
- Non c'erano differenze significative in DFS (HR: 0.86; 95% CI 0.61-1.22; p=0.41) e OS (HR: 1.27; 95% CI 0.68-2.38 [\[SPIELMANN\]](#))

### ***Considerazioni***

- In base ai dati provenienti da questi studi c'è un' evidenza di livello I di efficacia del trastuzumab per la durata di un anno.
- Controverso rimane il discorso di accorciare (3-6 mesi) o aumentare (2 anni) la durata del trastuzumab; risposte più esaustive potranno essere fornite dalle prossime "interim analyses" dell'**HERA** trial e dai risultati degli studi attualmente in corso che valuteranno la riduzione del periodo di somministrazione del trastuzumab (ShortHer, SOLD).
- Inoltre, gli studi in cui il trastuzumab è stato associato alla chemioterapia hanno mostrato una maggior efficacia rispetto a quelli in cui era usato in sequenza, seppur in presenza di una maggior cardiotossicità; ciò almeno per quanto riguarda gli studi contenenti antracicline e trastuzumab.
- Pertanto, laddove c'è un alto rischio di ripresa precoce della malattia (linfonodi positivi  $\geq 4$  o recettori negativi), è appropriato assegnare un trattamento in cui il trastuzumab sia associato alla chemioterapia fin dall'inizio, tenendo presente che il rischio cardiologico può essere più elevato.

- Infine, sulla scorta dei risultati del braccio C dello studio **BCIRG006** e dei dati pubblicati da Jones<sup>[JIS ONCOLOGY (06)]</sup>, c'è un interesse crescente verso regimi chemioterapici adiuvanti non contenenti antracicline, in grado comunque di dare un livello di efficacia sovrapponibile a queste ultime in assenza degli effetti tossici cardiaci da esse provocate.

### 5.2. Lapatinib

- Un altro aspetto sotto indagine è rappresentato dalla identificazione di una resistenza acquisita o "de novo" nei confronti del trastuzumab e della popolazione che presenta tale resistenza.
- Per questo motivo si stanno valutando svariati biomarcatori che possano indicare il maggiore o minore rischio di resistenza al trastuzumab. Inoltre, sono sotto indagine svariati agenti che hanno come bersaglio sempre il c-erb-B2 ma con meccanismi molecolari differenti.
- Uno di questi agenti è rappresentato dal lapatinib, un inibitore tirosinchinasi che agisce sia su c-erb-B2 che su EGFR. Esso ha già mostrato nel setting metastatico e nel carcinoma infiammatorio entusiasmanti risultati [CRISTOFANILLI (06)]
- Per tale motivo, è stato disegnato uno studio multicentrico, randomizzato di fase III per valutare:

lapatinib vs.

trastuzumab vs.

l'associazione (trastuzumab + lapatinib) vs.

la sequenza (trastuzumab ⇒ lapatinib)

- Lo studio, prevede l'inclusione di 8.000 pazienti e valuterà anche l'assetto farmacogenetico dei pazienti inseriti.

### 5.3. Bevacizumab

- Infine, sempre nell'ambito della terapia biologica sono in studio alcuni protocolli nel setting adiuvante comprendente vari tipi di chemioterapia con l'aggiunta del bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-angiogenetico che agisce a livello del VEGF che ha dimostrato una buona efficacia in fase metastatica.
- Lo studio **BEATRICE**, per esempio, prevede la somministrazione di bevacizumab per 1 anno in aggiunta alla chemioterapia adiuvante (a scelta dello sperimentatore) nelle pazienti triple negative.
- Un altro studio (**BETH**) sta valutando la contemporanea somministrazione di bevacizumab e trastuzumab nelle pazienti HER-2 positive.

## **Bibliografia**

### Evidenze dal trattamento del carcinoma mammario metastatico

[Marty](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23: 4265-4274

[Slamon \(01\)](#), *New England Journal of Medicine*, 2001; 344: 783-792

[Vogel](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 20: 719-726

[Colbleigh](#), *Journal of Clinical Oncology*, 1999; 17: 2639-2648

[Roberg](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 2786-2792

### HERA-trial (qualsiasi CT ± trastuzumab)

[HERA \(05\) - Piccart](#), *New England Journal of Medicine*, 2005; 353: 1659-1672

[HERA \(07\) - Smith](#), *The Lancet*, 2007; 369: 29-36

[HERA \(SG09\) - Gianni](#), *The Breast* 2009; 18: 511

[Suter](#), *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 3859-3865

### Studio FinHER (vinorelbina / docetaxel → FEC ± trastuzumab)

[FinHER \(06\) - Joensuu](#), *New England Journal of Medicine*, 2006; 35: 4809-4820

[FinHER \(09\) - Joensuu](#), *The Breast* 2009; 18: 510

### Studio NSABP B-31 & NCCT N9831 (analisi congiunta)

[Romond](#), *New England Journal of Medicine*, 2005; 353: 1673-1684

### Studio NSABP B-31 (tossicità cardiaca trastuzumab)

[Tan-Chiu](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23: 7811-7819

[Perez \(07\)](#), *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 1231-1238

### Studio PACS 04

[Spielman](#), *San Antonio Breast Cancer Symposium 2007*: abstract 72

### Studio BCIRG 006

[Slamon \(05\)](#), *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2005: abstract 1

[Slamon \(06\)](#), *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2006: abstract 52

### Lapatinib neoadiuvante

[Cristofanilli \(06\)](#), *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2006: abstract 1

### Altro (studio di Jones)

[US oncology.org](#) Jones, *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 5381-5387

[US oncology.org](#) Jones, *San Antonio Breast Cancer Symposium 2007*: abstract 12



# Seconda Parte:

---

# La terapia



# PREMENOPAUSA

**ormono-  
responsività  
ALTA**

Rischio  
alto

Rischio  
alto  
HER-2+

Rischio  
medio

Rischio  
medio  
HER-2+

Rischio  
basso

**ormono-  
responsività  
INCOMPLETA**

Rischio  
alto

Rischio  
alto  
HER-2+

Rischio  
medio

Rischio  
medio  
HER-2+

Rischio  
basso

**NON  
ormono-  
responsività**

Rischio  
alto

Rischio  
alto  
HER-2+

Rischio  
medio

Rischio  
medio  
HER-2+



TAVOLA sinottica delle terapie

<b>HER-2 negativi</b>	
	<b>NON Ormonoresponsività</b>
	<b>Ormonoresponsività INCOMPLETA</b>
	<b>Ormonoresponsività ALTA</b>
<b>Rischio basso</b>	<b>NON APPLICABILE</b>
<b>Rischio inter-medio</b>	<b>CT</b>
<b>Rischio alto</b>	<b>CT</b>
	<b>OT</b>
	<b>CT ⇒ OT</b> <b>OT</b>
	<b>CT ⇒ OT</b>
	<b>OT</b> <b>Follow-up</b>
	<b>OT</b> <b>CT ⇒ OT</b>
	<b>CT ⇒ OT</b>



TAVOLA sinottica delle terapie

		<b>HER-2 positivi</b>		
	<b>Ormonoresponsività ALTA</b>	<b>Ormonoresponsività INCOMPLETA</b>	<b>NON Ormonoresponsività</b>	
<b>Rischio basso</b>	NON APPLICABILE	NON APPLICABILE	NON APPLICABILE	
<b>Rischio inter- medio</b>	CT ⇒ H ⇒ OT	CT ⇒ H ⇒ OT	CT + / ⇒ H	
<b>Rischio alto</b>	CT + / ⇒ H ⇒ OT	CT + / ⇒ H ⇒ OT	CT + / ⇒ H	



## SCHEDA sinottica della terapia

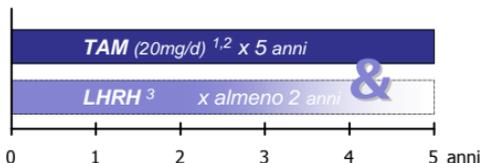
CT (2a/3a generazione) → OT

### Dettagli:

▪ CT (2a/3a generazione)

2 <sup>a</sup> gen.	FAC/FEC x 6	(se antracicline controindicate)
	A/E x 4 → CMF x 4	
	TC x 4	
3 <sup>a</sup> generazione	FEC x 3 → D x 3	
	FEC x 4 → wP <sub>acilitaxel</sub> x 8	
	AT x 4 → CMF x 4	
	TAC x 6	
	AC x 4 → D x 4	
	AC x 4 → wP x 8	

▪ OT (ormonoterapia: LHRH & TAM), successiva a CT



<sup>1)</sup> Letrozolo (2,5mg/d) per ulteriori 5 anni in pazienti entrate in menopausa durante o dopo il trattamento con *tamoxifen*

<sup>2)</sup> Switch a *exemestane* prevedibile nelle pazienti in peri-menopausa nella quali si possa accertare la completa e irreversibile cessazione dell'attività ovarica

<sup>3)</sup> Solo pazienti che **NON** sviluppano amenorrea permanente durante la CT: *leuprorelin/triptorelin*: (3,75mg/4w o 11,25mg/12w); *goserelin*: (3,60mg/4w)

premenopausa

ormonoresponsività alta

alto rischio HER-2

N<sup>(=4)</sup>



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT (2a/3a generazione) + / → IT & OT**

### Dettagli:

▪ **CT** (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

FAC/FEC x 6

A/E x 4 → CMF x 4

TC x 4

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

FEC x 3 → D x 3

FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8

AT x 4 → CMF x 4

TAC x 6

AC x 4 → D x 4

AC x 4 → wP x 8

▪ **IT** trastuzumab per 1 anno dopo o, preferibilmente, in associazione alla chemioterapia secondo i seguenti schemi:

AC x 4 → P x 4 + H<sub>w</sub>

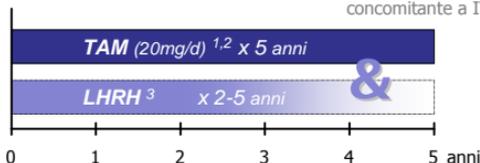
AC x 4 → P<sub>w</sub> x 12 + H<sub>w</sub>

AC x 4 → D x 4 + H<sub>w</sub>

TCH x 6

(se antracicline controindicate)

▪ **OT** (ormonoterapia: LHRH & TAM), successiva a CT, concomitante a IT



<sup>1)</sup> Letrozolo (2,5mg/d) per ulteriori 5 anni in pazienti entrate in menopausa durante o dopo il trattamento con *tamoxifen*

<sup>2)</sup> Switch a *exemestane* prevedibile nelle pazienti in peri-menopausa nella quali si possa accertare la completa e irreversibile cessazione dell'attività ovarica

<sup>3)</sup> Solo pazienti che **NON** sviluppano amenorrea permanente durante la CT: *leuprorelin/triptorelin*: (3,75mg/4w o 11,25mg/12w); *goserelin*: (3,60mg/4w)

premenopausa

ormonoresponsività alta

alto rischio HER-2<sup>+</sup>

**Tutti gli N<sup>+</sup>**



## SCHEDA sinottica della terapia

**OT solo / CT (1a/2a/3a generazione) → OT**

### Dettagli:

#### ■ CT (1a/2a/3a generazione)

**1a gen.** in casi selezionati: es. N0 e sola 1 caratteristica sfavorevole

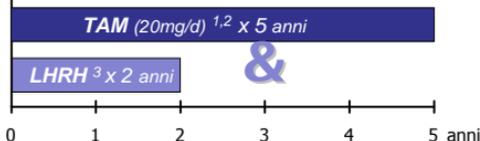
1 <sup>a</sup> gen.	CMF orale x 6	(se antracicline controindicate)
	CMF ev. x 6	(se antracicline controindicate)
	AC/EC x 4	

2 <sup>a</sup> gen.	FAC/FEC x 6	
	A/E x 4 → CMF x 4	
	TC x 4	(se antracicline controindicate)

**3a gen.** in caso di: N<sup>+</sup> associato a G3 ± mib-1 alto ± L1 ± età < 35 anni

3 <sup>a</sup> generazione	FEC x 3 → D x 3
	FEC x 4 → wP <sub>acifaxel</sub> x 8
	AT x 4 → CMF x 4
	TAC x 6
	AC x 4 → D x 4
AC x 4 → wP x 8	

#### ■ OT (ormonoterapia: LHRH & TAM) esclusiva o successiva alla chemioterapia



<sup>1)</sup> Letrozolo (2,5mg/d) per ulteriori 5 anni in pazienti entrate in menopausa durante o dopo il trattamento con *tamoxifen*

<sup>2)</sup> Switch a *exemestane* prevedibile nelle pazienti in peri-menopausa nella quali si possa accertare la completa e irreversibile cessazione dell'attività ovarica

<sup>3)</sup> Solo pazienti che **NON** sviluppano amenorrea permanente durante la CT: *leuprorelin/triptorelin*: (3,75mg/4w o 11,25mg/12w); *goserelin*: (3,60mg/4w)

premenopausa	N0 & (pT > 2cm o G2-3 o L1 o età < 35)
ormonoresponsività alta	
rischio medio HER-2 <sup>+</sup>	



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT (2a/3a generazione) + / → IT & OT**

### Dettagli:

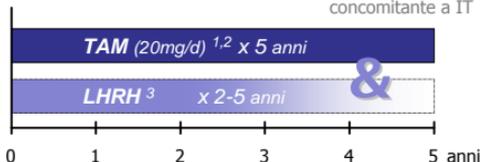
▪ **CT** (2a/3a generazione)

2 <sup>a</sup> gen.	FAC/FEC x 6	(se antracicline controindicate)
	A/E x 4 → CMF x 4	
	TC x 4	
3 <sup>a</sup> generazione	FEC x 3 → D x 3	
	FEC x 4 → wP <sub>acilitaxel</sub> x 8	
	AT x 4 → CMF x 4	
	TAC x 6	
	AC x 4 → D x 4	
	AC x 4 → wP x 8	

▪ **IT** trastuzumab per 1 anno dopo la chemioterapia suddetta

**TCH x 6** (se antracicline controindicate)

▪ **OT** (ormonoterapia: LHRH & TAM), successiva a CT, concomitante a IT



<sup>1)</sup> Letrozolo (2,5mg/d) per ulteriori 5 anni in pazienti entrate in menopausa durante o dopo il trattamento con *tamoxifen*

<sup>2)</sup> Switch a *exemestane* prevedibile nelle pazienti in peri-menopausa nella quali si possa accertare la completa e irreversibile cessazione dell'attività ovarica

<sup>3)</sup> Solo pazienti che **NON** sviluppano amenorrea permanente durante la CT: *leuprorelin/triptorelin*: (3,75mg/4w o 11,25mg/12w); *goserelin*: (3,60mg/4w)

premenopausa	<b>NO</b>
ormonoresponsività alta	
rischio medio HER-2 <sup>+</sup>	

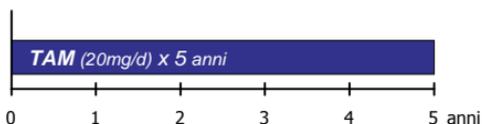


## SCHEDA sinottica della terapia

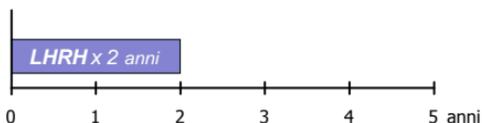
### OT / solo follow-up

#### Dettagli:

- OT (ormonoterapia: TAM)



*Se controindicazioni al tamoxifen o desiderio di gravidanza :  
leuprorelin/triptorelin: (3,75mg/4w o 11,25mg/12w);  
goserelin: (3,60mg/4w):*



Solo follow-up in caso di :

- controindicazioni alla OT
- desiderio di gravidanza
- desiderio di non sottoporsi ad alcuna terapia

premenopausa

ormonoresponsività alta

rischio basso HER-2

**NO &** (pT≤2cm & G1 & L0 & età > 35)



## SCHEDA sinottica della terapia

CT (2a/3a generazione) → OT

### Dettagli:

▪ CT (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

FAC/FEC x 6

A/E x 4 → CMF x 4

TC x 4

(se antracciline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

FEC x 3 → D x 3

FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8

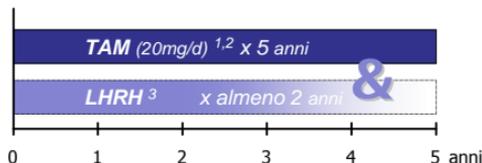
AT x 4 → CMF x 4

TAC x 6

AC x 4 → D x 4

AC x 4 → wP x 8

▪ OT (ormonoterapia: LHRH & TAM), successiva a CT



<sup>1)</sup> Letrozolo (2,5mg/d) per ulteriori 5 anni in pazienti entrate in menopausa durante o dopo il trattamento con *tamoxifen*

<sup>2)</sup> Switch a *exemestane* prevedibile nelle pazienti in peri-menopausa nella quali si possa accertare la completa e irreversibile cessazione dell'attività ovarica

<sup>3)</sup> Solo pazienti che **NON** sviluppano amenorrea permanente durante la CT: *leuprorelin/triptorelin*: (3,75mg/4w o 11,25mg/12w); *goserelin*: (3,60mg/4w)

premenopausa

ormonoresponsività incompleta

alto rischio HER-2

N<sup>(=4)</sup>



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT (2a/3a generazione) + / → IT & OT**

### Dettagli:

▪ **CT** (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

**FAC/FEC x 6**

**A/E x 4 → CMF x 4**

**TC x 4**

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

**FEC x 3 → D x 3**

**FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8**

**AT x 4 → CMF x 4**

**TAC x 6**

**AC x 4 → D x 4**

**AC x 4 → wP x 8**

▪ **IT** trastuzumab per 1 anno dopo o, preferibilmente, in associazione alla chemioterapia secondo i seguenti schemi:

**AC x 4 → P x 4 + H<sub>w</sub>**

**AC x 4 → P<sub>w</sub> x 12 + H<sub>w</sub>**

**AC x 4 → D x 4 + H<sub>w</sub>**

**TCH x 6**

(se antracicline controindicate)

▪ **OT** (ormonoterapia: LHRH & TAM), successiva a CT, concomitante a IT



<sup>1)</sup> Letrozolo (2,5mg/d) per ulteriori 5 anni in pazienti entrate in menopausa durante o dopo il trattamento con *tamoxifen*

<sup>2)</sup> Switch a *exemestane* prevedibile nelle pazienti in peri-menopausa nella quali si possa accertare la completa e irreversibile cessazione dell'attività ovarica

<sup>3)</sup> Solo pazienti che **NON** sviluppano amenorrea permanente durante la CT: *leuporelin/triptorelin*: (3,75mg/4w o 11,25mg/12w); *goserelin*: (3,60mg/4w)

premenopausa

ormonoresponsività incompleta

alto rischio HER-2<sup>+</sup>

**Tutti gli N<sup>+</sup>**



## SCHEDA sinottica della terapia

CT (2a/3a generazione) → OT / OTsolo

### Dettagli:

▪ CT (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

FAC/FEC x 6

A/E x 4 → CMF x 4

TC x 4

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

FEC x 3 → D x 3

FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8

AT x 4 → CMF x 4

TAC x 6

AC x 4 → D x 4

AC x 4 → wP x 8

▪ OT (ormonoterapia: LHRH & TAM) successiva a CT  
o esclusiva (in casi selezionati)



<sup>1)</sup> Letrozolo (2,5mg/d) per ulteriori 5 anni in pazienti entrate in menopausa durante o dopo il trattamento con *tamoxifen*

<sup>2)</sup> Switch a *exemestane* prevedibile nelle pazienti in peri-menopausa nella quali si possa accertare la completa e irreversibile cessazione dell'attività ovarica

<sup>3)</sup> Solo pazienti che **NON** sviluppano amenorrea permanente durante la CT:  
*leuprorelin/triptorelin*: (3,75mg/4w o 11,25mg/12w); *goserelin*: (3,60mg/4w)

premenopausa

ormonoresponsività incompleta

rischio medio HER-2

NO & (pT>2cm o G2-3 o L1 o età < 35)

N<sup>(1-3)</sup>



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT (2a/3a generazione) + / → IT & OT**

### Dettagli:

▪ **CT** (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

**FAC/FEC x 6**

**A/E x 4 → CMF x 4**

**TC x 4**

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

**FEC x 3 → D x 3**

**FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8**

**AT x 4 → CMF x 4**

**TAC x 6**

**AC x 4 → D x 4**

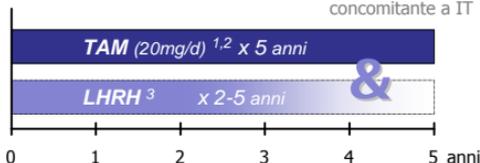
**AC x 4 → wP x 8**

▪ **IT** trastuzumab per 1 anno dopo la chemioterapia

**TCH x 6**

(se antracicline controindicate)

▪ **OT** (ormonoterapia: LHRH & TAM), successiva a CT, concomitante a IT



<sup>1)</sup> Letrozolo (2,5mg/d) per ulteriori 5 anni in pazienti entrate in menopausa durante o dopo il trattamento con *tamoxifen*

<sup>2)</sup> Switch a *exemestane* prevedibile nelle pazienti in peri-menopausa nella quali si possa accertare la completa e irreversibile cessazione dell'attività ovarica

<sup>3)</sup> Solo pazienti che **NON** sviluppano amenorrea permanente durante la CT: *leuprorelin/triptorelin*: (3,75mg/4w o 11,25mg/12w); *goserelin*: (3,60mg/4w)

premenopausa

ormonoresponsività incompleta

rischio medio HER-2<sup>+</sup>

**NO**

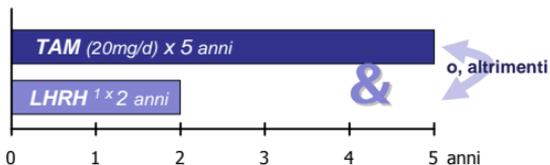


## SCHEDA sinottica della terapia

### OT

#### Dettagli:

- OT (ormonoterapia: LHRH e/o TAM)



- <sup>1)</sup> Solo LHRH nelle pazienti che desiderano una gravidanza o in caso di controindicazioni al tamoxifen:  
*leuprorelin/triptorellin*: (3,75mg/4w o 11,25mg/12w);  
*goserelin*: (3,60mg/4w)

premenopausa

ormonoresponsività incompleta

rischio basso HER-2

**NO &** (pT ≤ 2cm & G1 & L0 & età > 35)



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT** (3a generazione / dose-dense)

### Dettagli:

▪ **CT** (3a generazione / dose-dense)

3<sup>a</sup> generazione

**FEC x 3 → D x 3**

**FEC x 4 → wP<sup>a</sup><sub>acilitaxel</sub> x 8**

**AT x 4 → CMF x 4**

**TAC x 6**

**AC x 4 → D x 4**

**AC x 4 → wP x 8**

**AC x 4 → P x 4 (bisettimanale dose-dense)**

CITRON

**TC x 4**

(se antraciline controindicate)

premenopausa

non ormonoresponsività

alto rischio HER-2<sup>+</sup>

**Tutti gli N<sup>+</sup>**



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT** (3a generazione / dose-dense) + / → **IT**

### Dettagli:

- **CT** (3a generazione / dose-dense)

3<sup>a</sup> generazione

**FEC x 3 → D x 3**

**FEC x 4 → wP<sub>acclitaxel</sub> x 8**

**AT x 4 → CMF x 4**

**TAC x 6**

**AC x 4 → D x 4**

**AC x 4 → wP x 8**

**AC x 4 → P x 4 (bisettimanale dose-dense)** CITRON

**TC x 4**

(se antracicline controindicate)

- **IT** trastuzumab per 1 anno dopo la o, preferibilmente, in associazione alla chemioterapia secondo i seguenti schemi:

**AC x 4 → P x 4 + H<sub>w</sub>**

**AC x 4 → P<sub>w</sub> x 12 + H<sub>w</sub>**

**AC x 4 → D x 4 + H<sub>w</sub>**

**TCH x 6**

(se antracicline controindicate)

premenopausa

non ormonoresponsività

alto rischio HER-2<sup>+</sup>

**Tutti gli N<sup>+</sup>**



## SCHEDA sinottica della terapia

### CT (2a/3a generazione)

#### Dettagli:

▪ CT (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

FAC/FEC x 6

A/E x 4 → CMF x 4

TC x 4

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

FEC x 3 → D x 3

FEC x 4 → wP<sup>paclitaxel</sup> x 8

AT x 4 → CMF x 4

TAC x 6

AC x 4 → D x 4

AC x 4 → wP x 8

premenopausa

non ormonoresponsività

rischio medio HER-2

**Tutti gli NO**



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT (2a/3a generazione) + / → IT**

### Dettagli:

▪ **CT** (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

**FAC/FEC x 6**

**A/E x 4 → CMF x 4**

**TC x 4**

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

**FEC x 3 → D x 3**

**FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8**

**AT x 4 → CMF x 4**

**TAC x 6**

**AC x 4 → D x 4**

**AC x 4 → wP x 8**

▪ **IT** trastuzumab per 1 anno dopo la o, preferibilmente, in associazione alla chemioterapia secondo i seguenti schemi:

**AC x 4 → P x 4 + H<sub>w</sub>**

**AC x 4 → P<sub>w</sub> x 12 + H<sub>w</sub>**

**AC x 4 → D x 4 + H<sub>w</sub>**

**TCH x 6**

(se antracicline controindicate)

premenopausa

non ormonoresponsività

rischio medio HER-2<sup>+</sup>

**Tutti gli NO**



# POSTMENOPAUSA

**ormono-  
responsività  
ALTA**

Rischio  
alto

Rischio  
alto  
HER-2+

Rischio  
medio

Rischio  
medio  
HER-2+

Rischio  
basso

**ormono-  
responsività  
INCOMPLETA**

Rischio  
alto

Rischio  
alto  
HER-2+

Rischio  
medio

Rischio  
medio  
HER-2+

Rischio  
basso

**NON  
ormono-  
responsività**

Rischio  
alto

Rischio  
alto  
HER-2+

Rischio  
medio

Rischio  
medio  
HER-2+



TAVOLA sinottica delle terapie

<b>HER-2 negativi</b>	
	<b>NON Ormonoresponsività</b>
	<b>Ormonoresponsività INCOMPLETA</b>
	<b>Ormonoresponsività ALTA</b>
<b>Rischio basso</b>	<i>NON APPLICABILE</i>
<b>Rischio inter-medio</b>	<i>OT</i> <i>CT ⇒ OT</i>
<b>Rischio alto</b>	<i>CT ⇒ OT</i>



TAVOLA sinottica delle terapie

		<b>HER-2 positivi</b>		
	<b>Ormonoresponsività ALTA</b>	<b>Ormonoresponsività INCOMPLETA</b>	<b>NON Ormonoresponsività</b>	
<b>Rischio basso</b>	NON APPLICABILE	NON APPLICABILE	NON APPLICABILE	
<b>Rischio inter-medio</b>	CT $\Rightarrow$ H + OT	CT $\Rightarrow$ H + OT	CT + / $\Rightarrow$ H	
<b>Rischio alto</b>	CT + / $\Rightarrow$ H + OT	CT + / $\Rightarrow$ H + OT	CT + / $\Rightarrow$ H	



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT** (2a/3a generazione) → **OT**

### Dettagli:

▪ **CT** (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

**FAC/FEC x 6**

**A/E x 4 → CMF x 4**

**TC x 4**

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

**FEC x 3 → D x 3**

**FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8**

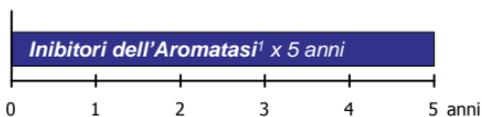
**AT x 4 → CMF x 4**

**TAC x 6**

**AC x 4 → D x 4**

**AC x 4 → wP x 8**

▪ **OT** (ormonoterapia: IA upfront<sup>1)</sup>, successiva a CT



<sup>1)</sup> **Upfront:** *anastrozolo* (1,0mg/d) o *letrozolo* (2,5mg/d)

postmenopausa

prmonoresponsività alta

alto rischio HER-2

**N**(<sup>≈4</sup>)



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT (2a/3a generazione) + / → IT & OT**

### Dettagli:

- **CT** (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

FAC/FEC x 6

A/E x 4 → CMF x 4

TC x 4

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

FEC x 3 → D x 3

FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8

AT x 4 → CMF x 4

TAC x 6

AC x 4 → D x 4

AC x 4 → wP x 8

- **IT** trastuzumab per 1 anno dopo o, preferibilmente, in associazione alla chemioterapia secondo i seguenti schemi:

AC x 4 → P x 4 + H<sub>w</sub>

AC x 4 → P<sub>w</sub> x 12 + H<sub>w</sub>

AC x 4 → D x 4 + H<sub>w</sub>

TCH x 6

(se antracicline controindicate)

- **OT** (ormonoterapia: IA upfront<sup>1)</sup>), successiva a CT, concomitante a IT

Inibitori dell'Aromatasi<sup>1</sup> x 5 anni

0 1 2 3 4 5 anni

<sup>1)</sup> **Upfront:** *anastrozolo* (1,0mg/d) o *letrozolo* (2,5mg/d)

postmenopausa  
ormonoresponsività alta  
alto rischio HER-2<sup>+</sup>

**Tutti gli N<sup>+</sup>**



## SCHEDA sinottica della terapia

**OT solo / CT (1a/2a/3a generazione) → OT**

### Dettagli:

▪ **CT** (1a/2a/3a generazione)

**1a gen.** in casi selezionati: es. N0 e sola 1 caratteristica sfavorevole

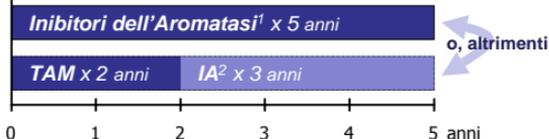
1 <sup>a</sup> gen.	CMF orale x 6	(se antracicline controindicate)
	CMF ev. x 6	(se antracicline controindicate)
	AC/EC x 4	

2 <sup>a</sup> gen.	FAC/FEC x 6	
	A/E x 4 → CMF x 4	
	TC x 4	(se antracicline controindicate)

**3a gen.** in caso di: N<sup>+</sup> associato a G3 ± mib-1 alto ± L1 ± età < 35 anni

3 <sup>a</sup> generazione	FEC x 3 → D x 3
	FEC x 4 → wP <sub>acclitaxel</sub> x 8
	AT x 4 → CMF x 4
	TAC x 6
	AC x 4 → D x 4
AC x 4 → wP x 8	

▪ **OT** (ormonoterapia: IA upfront<sup>1</sup> o early switch<sup>2</sup>) esclusiva o successiva alla chemioterapia



<sup>1</sup> **Upfront:** *anastrozolo* (1,0mg/d) o *letrozolo* (2,5mg/d)  
preferibile se Se N<sup>+</sup> o G3 o mib-1 alto

<sup>2</sup> **Early switch:** *tamoxifen* (20mg/d) seguito da *exemestane* (25mg/d)

postmenopausa  
ormonoresponsività alta  
rischio medio HER-2<sup>+</sup>

N0 & (pT > 2cm o G2-3 o L1)  
N<sup>(1-3)</sup>



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT** (2a/3a generazione) → **IT & OT**

### Dettagli:

- **CT** (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

**FAC/FEC x 6**

**A/E x 4 → CMF x 4**

**TC x 4**

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

**FEC x 3 → D x 3**

**FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8**

**AT x 4 → CMF x 4**

**TAC x 6**

**AC x 4 → D x 4**

**AC x 4 → wP x 8**

- **IT** trastuzumab per 1 anno dopo la chemioterapia

**TCH x 6**

(se antracicline controindicate)

- **OT** (ormonoterapia: IA upfront<sup>1)</sup>), successiva a CT, concomitante a IT

**Inibitori dell'Aromatasi<sup>1</sup> x 5 anni**

0 1 2 3 4 5 anni

<sup>1)</sup> **Upfront:** *anastrozolo* (1,0mg/d) o *letrozolo* (2,5mg/d)

postmenopausa

ormonoresponsività alta

rischio medio HER-2<sup>+</sup>

**NO**

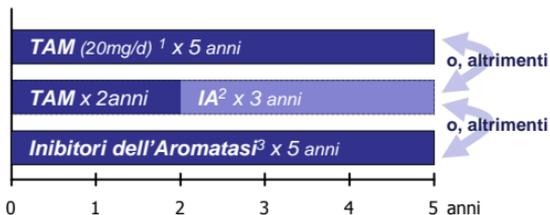


## SCHEDA sinottica della terapia

### OT / solo follow-up

#### Dettagli:

- OT (ormonoterapia: TAM e/o inibitori dell'aromatasi)



1) *Tamoxifen* (20mg/d)

2) **Early switch:** *tamoxifen* (20mg/d) seguito da *exemestane* (25mg/d)

3) In caso di controindicazioni al tamoxifen:

**Upfront:** *anastrozolo* (1,0mg/d) o *letrozolo* (2,5mg/d)

Solo follow-up in caso di :

- controindicazioni alla OT

postmenopausa

ormonoresponsività alta

rischio basso HER-2

**NO &** (pT≤2cm & G1 & L0)



## SCHEDA sinottica della terapia

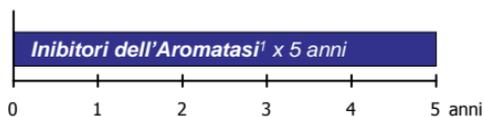
**CT** (2a/3a generazione) → **OT**

### Dettagli:

- **CT** (2a/3a generazione)

2 <sup>a</sup> gen.	FAC/FEC x 6	(se antracicline controindicate)
	A/E x 4 → CMF x 4	
	TC x 4	
3 <sup>a</sup> generazione	FEC x 3 → D x 3	
	FEC x 4 → wP <sub>paclitaxel</sub> x 8	
	AT x 4 → CMF x 4	
	TAC x 6	
	AC x 4 → D x 4	
	AC x 4 → wP x 8	

- **OT** (ormonoterapia: IA upfront<sup>1)</sup>, successiva a CT



<sup>1)</sup> **Upfront:** *anastrozolo* (1,0mg/d) o *letrozolo* (2,5mg/d)

postmenopausa

ormonoresponsività incompleta

alto rischio HER-2

**N**(<sup>≥4</sup>)



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT** (2a/3a generazione) + / → **IT & OT**

### Dettagli:

- **CT** (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

FAC/FEC x 6

A/E x 4 → CMF x 4

TC x 4

(se antraciline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

FEC x 3 → D x 3

FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8

AT x 4 → CMF x 4

TAC x 6

AC x 4 → D x 4

AC x 4 → wP x 8

- **IT** trastuzumab per 1 anno dopo o, preferibilmente, in associazione alla chemioterapia secondo i seguenti schemi:

AC x 4 → P x 4 + H<sub>w</sub>

AC x 4 → P<sub>w</sub> x 12 + H<sub>w</sub>

AC x 4 → D x 4 + H<sub>w</sub>

TCH x 6

(se antraciline controindicate)

- **OT** (ormonoterapia: IA upfront<sup>1)</sup>), successiva a CT, concomitante a IT

Inibitori dell'Aromatasi<sup>1</sup> x 5 anni

0 1 2 3 4 5 anni

<sup>1)</sup> **Upfront:** *anastrozolo* (1,0mg/d) o *letrozolo* (2,5mg/d)

postmenopausa  
ormonoresponsività incompleta  
alto rischio HER-2<sup>+</sup>

**Tutti gli N<sup>+</sup>**



## SCHEDA sinottica della terapia

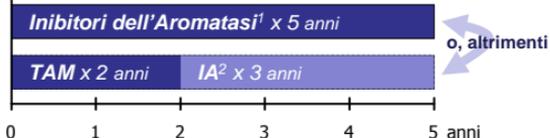
CT (2a/3a generazione) → OT / OT solo

### Dettagli:

- CT (2a/3a generazione)

2 <sup>a</sup> gen.	FAC/FEC x 6	(se antracicline controindicate)
	A/E x 4 → CMF x 4	
	TC x 4	
3 <sup>a</sup> generazione	FEC x 3 → D x 3	
	FEC x 4 → wP <sup>acilitaxel</sup> x 8	
	AT x 4 → CMF x 4	
	TAC x 6	
	AC x 4 → D x 4	
	AC x 4 → wP x 8	

- OT (ormonoterapia: IA upfront<sup>1</sup> o early switch<sup>2</sup>)  
successiva alla CT o esclusiva (in casi selezionati)



- Upfront:** *anastrozolo* (1,0mg/d) o *letrozolo* (2,5mg/d)  
preferibile se Se N<sup>+</sup> o G3 o mib-1 alto
- Early switch:** *tamoxifen* (20mg/d) seguito da *exemestane* (25mg/d)

postmenopausa

ormonoresponsività incompleta

rischio medio HER-2<sup>+</sup>

N0 & (pT>2cm o G2-3 o L1)

N<sup>(1-3)</sup>



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT** (2a/3a generazione) → **IT & OT**

### Dettagli:

- **CT** (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

**FAC/FEC x 6**

**A/E x 4 → CMF x 4**

**TC x 4**

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

**FEC x 3 → D x 3**

**FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8**

**AT x 4 → CMF x 4**

**TAC x 6**

**AC x 4 → D x 4**

**AC x 4 → wP x 8**

- **IT** trastuzumab per 1 anno dopo la chemioterapia

**TCH x 6**

(se antracicline controindicate)

- **OT** (ormonoterapia: IA upfront<sup>1)</sup>), successiva a CT, concomitante a IT

**Inibitori dell'Aromatasi<sup>1</sup> x 5 anni**

0 1 2 3 4 5 anni

<sup>1)</sup> **Upfront:** *anastrozolo* (1,0mg/d) o *letrozolo* (2,5mg/d)

postmenopausa

ormonoresponsività incompleta

rischio medio HER-2<sup>+</sup>

**NO**

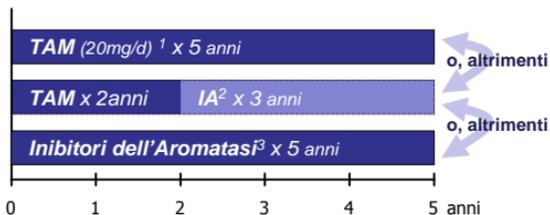


## SCHEDA sinottica della terapia

### OT

#### Dettagli:

- OT (ormonoterapia: TAM e/o inibitori dell'aromatasi)



<sup>1)</sup> Tamoxifen (20mg/d)

<sup>2)</sup> **Early switch:** tamoxifen (20mg/d) seguito da exemestane (25mg/d)

<sup>3)</sup> In caso di controindicazioni al tamoxifen:

**Upfront:** anastrozolo (1,0mg/d) o letrozolo (2,5mg/d)

postmenopausa

ormonoresponsività incompleta

rischio basso HER-2

**NO &** (pT≤2cm & G1 & L0)



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT** (3a generazione / dose-dense)

### Dettagli:

▪ **CT** (3a generazione / dose-dense)

3<sup>a</sup> generazione

**FEC x 3 → D x 3**

**FEC x 4 → wP<sup>acclitaxel</sup> x 8**

**AT x 4 → CMF x 4**

**TAC x 6**

**AC x 4 → D x 4**

**AC x 4 → wP x 8**

**AC x 4 → P x 4 (bisettimanale dose-dense)**

CITRON

**TC x 4**

(se antraciline controindicate)

postmenopausa

non ormonoresponsivo

alto rischio HER-2<sup>+</sup>

**Tutti gli N<sup>+</sup>**



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT** (3a generazione / dose-dense) + / → **IT**

### Dettagli:

- **CT** (3a generazione / dose-dense)

3<sup>a</sup> generazione

**FEC x 3 → D x 3**

**FEC x 4 → wP<sub>acclitaxel</sub> x 8**

**AT x 4 → CMF x 4**

**TAC x 6**

**AC x 4 → D x 4**

**AC x 4 → wP x 8**

**AC x 4 → P x 4 (bisettimanale dose-dense)** CITRON

**TC x 4** (se antraciline controindicate)

- **IT** trastuzumab per 1 anno dopo o, preferibilmente, in associazione alla chemioterapia secondo i seguenti schemi:

**AC x 4 → P x 4 + H<sub>w</sub>**

**AC x 4 → P<sub>w</sub> x 12 + H<sub>w</sub>**

**AC x 4 → D x 4 + H<sub>w</sub>**

**TCH x 6** (se antraciline controindicate)

postmenopausa

non ormonoresponsivo

alto rischio HER-2<sup>+</sup>

**Tutti gli N<sup>+</sup>**



## SCHEDA sinottica della terapia

### CT (2a/3a generazione)

#### Dettagli:

##### ▪ CT (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

FAC/FEC x 6

A/E x 4 → CMF x 4

TC x 4

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

FEC x 3 → D x 3

FEC x 4 → wP<sup>paclitaxel</sup> x 8

AT x 4 → CMF x 4

TAC x 6

AC x 4 → D x 4

AC x 4 → wP x 8

postmenopausa

non ormonoresponsivo

rischio medio HER-2

**Tutti gli NO**



## SCHEDA sinottica della terapia

**CT (2a/3a generazione) + / → IT**

### Dettagli:

▪ **CT** (2a/3a generazione)

2<sup>a</sup> gen.

**FAC/FEC x 6**

**A/E x 4 → CMF x 4**

**TC x 4**

(se antracicline controindicate)

3<sup>a</sup> generazione

**FEC x 3 → D x 3**

**FEC x 4 → wP<sub>acilitaxel</sub> x 8**

**AT x 4 → CMF x 4**

**TAC x 6**

**AC x 4 → D x 4**

**AC x 4 → wP x 8**

▪ **IT** trastuzumab per 1 anno dopo o, preferibilmente, in associazione alla chemioterapia secondo i seguenti schemi:

**AC x 4 → P x 4 + H<sub>w</sub>**

**AC x 4 → P<sub>w</sub> x 12 + H<sub>w</sub>**

**AC x 4 → D x 4 + H<sub>w</sub>**

**TCH x 6**

(se antracicline controindicate)

postmenopausa

non ormonoresponsivo

rischio medio HER-2<sup>+</sup>

**Tutti gli N0**



**PRIMA generazione**

- CMF di Bonadonna [[MILAN](#)] / CMF ev.

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>CMF orale x 6</b> (ripetuto ogni 4 settimane)				
Ciclofosfamide	100	mg/ m <sup>2</sup>	x os	1-14
Metotrexate	40	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8
5-Fluorouracile	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8

<b>CMF ev. x 6</b> (ripetuto ogni 4 settimane)				
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8
Metotrexate	40	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8
5-Fluorouracile	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8

- Doppietta (AC) [[NSABP B-15](#), [NSABP B-23](#), [GEICAM 9401](#)]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>AC x 4</b> (ripetuto ogni 3 settimane)				
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Doxorubicina	60	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

<b>EC x 4</b> (ripetuto ogni 3 settimane)				
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Epirubicina	75	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

**SECONDA generazione**

- Triplette FAC & FEC [[GEICAM \(FAC\)](#), [FASG-05](#)]:

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>FEC x 6</b> (ripetuto ogni 3 settimane)				
Ciclofosfamide	500	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Epirubicina	100	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
5-Fluorouracile	500	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>FAC x 6</b> (ripetuto ogni 3 settimane)				
Ciclofosfamide	500	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Doxorubicina	50	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
5-Fluorouracile	500	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

- Doppietta (AC) ⇒ paclitaxel [[CALGB 9344](#), [NSABP B-28](#)]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>AC x 4 → P x 4</b> (AC, P ogni 3 settimane)				
Doxorubicina	60	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Paclitaxel	175	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

- Sequenze A/E  $\Rightarrow$  CMF [NEAT] ...

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>A x 4 <math>\rightarrow</math> CMF x 4</b> (A ogni 3 settimane, CMF ogni 4 settimane)				
Doxorubicina	75	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8
Metotrexate	40	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8
5-Fluorouracile	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>E x 4 <math>\rightarrow</math> CMF x 4</b> (E ogni 3 settimane, CMF ogni 4 settimane)				
Epirubicina	120	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8
Metotrexate	40	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8
5-Fluorouracile	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8

- Doppietta (TC), docetaxel & ciclofosfamide (senza antraciclina) [US ONCOLOGY (65)]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>TC x 4</b> (ripetuto ogni 3 settimane)				
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Docetaxel	75	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

***Regimi dose-dense***

- Doppietta (AC)  $\Rightarrow$  paclitaxel<sub>dd</sub> [CITRON]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>AC x 4 <math>\rightarrow</math> P x 4 (AC, P ogni 2 settimane)</b>				
Doxorubicina	60	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Paclitaxel	175	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

**TERZA generazione**

- Tripletta con docetaxel (TAC) [[BCIRG 001](#)]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>TAC x 6</b> (ripetuto ogni 3 settimane)				
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Doxorubicina	50	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Docetaxel	75	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

- Tripletta (FEC) ⇒ taxano [[PACS-01](#), [GEICAM 9906](#)]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>FEC x 3 → D x 3</b> (FEC, D ogni 3 settimane)				
Ciclofosfamide	500	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Epirubicina	100	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
5-Fluorouracile	500	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Docetaxel	100	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

<b>FEC x 4 → wPaclitaxel x 8</b> (FEC ogni 3 settimane, P settimanale)				
Ciclofosfamide	500	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Epirubicina	90	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
5-Fluorouracile	500	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Paclitaxel	100	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

- Doxorubicina & paclitaxel (AT) ⇒ CMF [[ECTO](#)]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>AT x 4 → CMF x 4</b> (AT ogni 3 settimane, CMF ogni 4 settimane)				
Doxorubicina	60	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Paclitaxel	200	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8
Metotrexate	40	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8
5-Fluorouracile	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1,8

- Doppietta (AC) ⇒ wPaclitaxel [SPARANO]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>AC x 4 → 8 x wP (AC ripetuto ogni 3 settimane, P settimanale)</b>				
Doxorubicina	60	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Paclitaxel	80	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

- Doppietta (AC) ⇒ Docetaxel [SPARANO]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>AC x 4 → D x 4 (AC, D ripetuto ogni 3 settimane)</b>				
Doxorubicina	60	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Docetaxel	100	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1

**Schedule concomitanti (CT + IT)**

- Doppietta (AC)  $\Rightarrow$  paclitaxel + trastuzumab  
trastuzumab (prima dose 4mg/m<sup>2</sup>, successive 2mg/m<sup>2</sup>)  
inizialmente concomitante al paclitaxel trisettimanale o  
settimanale, per una durata complessiva della terapia di  
52 somministrazioni = 1 anno [ROMOND]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>AC x 4 <math>\rightarrow</math> P x 4 + H<sub>w</sub></b> (AC, P ogni 3 settimane, H settimanale)				
Doxorubicina	60	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Paclitaxel	175	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Trastuzumab (H) x 12	4 $\rightarrow$ 2	mg/ kg	ev.	1,8,15
Trastuzumab (H) x 40	2	mg/ kg	ev.	1 <sub>w</sub>

<b>AC x 4 <math>\rightarrow</math> P<sub>w</sub> x 12 + H<sub>w</sub></b> (AC ogni 3 settimane, P & H settimanale)				
Doxorubicina	60	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Ciclofosfamide	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Paclitaxel	175	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1 <sub>w</sub>
Trastuzumab (H) x 12	4 $\rightarrow$ 2	mg/ kg	ev.	1 <sub>w</sub>
Trastuzumab (H) x 40	2	mg/ kg	ev.	1 <sub>w</sub>

- Doppietta (AC)  $\Rightarrow$  docetaxel + trastuzumab  
trastuzumab (prima dose  $4\text{mg}/\text{m}^2$ , successive  $2\text{mg}/\text{m}^2$ )  
inizialmente concomitante (ma settimanalmente) al docetaxel  
trisettimanale, successivamente trisettimanale ( $6\text{mg}/\text{m}^2$ ) per  
una durata complessiva della terapia di 1 anno [SLAMON (05)]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>AC x 4 <math>\rightarrow</math> D x 4 + H<sub>wp</sub></b> (AC, DH ogni 3 settimane, poi H ogni 3 settimane)				
Doxorubicina	60	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Ciclofosfamida	600	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Docetaxel	100	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Trastuzumab (H) x 12	4 $\rightarrow$ 2	mg/ kg	ev.	1,8,15
Trastuzumab (H) x 10	6	mg/ kg	ev.	1

- TCH (docetaxel + carboplatino + trastuzumab)  
trastuzumab (prima dose  $4\text{mg}/\text{m}^2$ , successive  $2\text{mg}/\text{m}^2$ )  
settimanale durante la CT e successivamente trisettimanale al  
dosaggio di  $6\text{mg}/\text{m}^2$ . [SLAMON (05)]

<i>farmaco</i>	<i>dos.</i>	<i>unità</i>	<i>via</i>	<i>giorni</i>
<b>TCH x 6</b> (TCH ogni 3 settimane, poi H ogni 3 settimane)				
Docetaxel	75	mg/ m <sup>2</sup>	ev.	1
Carboplatino	AUC6		ev.	1
Trastuzumab (H) x 12	4 $\rightarrow$ 2	mg/ kg	ev.	1,8, 15
Trastuzumab (H) x 10	6	mg/ kg	ev.	1

## Bibliografia

### Schedule chemioterapiche di prima generazione

- [MILAN](#) Bonadonna, *New England Journal of Medicine*, 1976; 294: 405-410
- [MILAN](#) Bonadonna, *New England Journal of Medicine*, 1995; 332: 901-906
- [BRUSSELS](#) Piccart, *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19: 3103-3110
- [NSABP B-15](#) Fisher, *Journal of Clinical Oncology*, 1990; 8: 1483-1496
- [NSABP B-23](#) Fisher, *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19: 931-942
- [Gennari \(06\)](#) Gennari, *ASCO 2006*, abstract 569
- [GEICAM 9401](#) Pico, *Annals of Oncology*, 2004; 5: 79-87
- [ECOG E2197](#) Goldstein, *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26: 4092-4099

### Schedule chemioterapiche di seconda generazione

- [Gennari \(06\)](#) Gennari, *ASCO 2006*; abstract 569
- [GEICAM \(FAC\)](#) Martin, *Annals of Oncology*, 2003; 14: 833-842
- [NCIC MA-5](#) Levine, *Journal of Clinical Oncology*, 1998; 16: 2651-1658
- [Gennari \(06\)](#) Gennari, *ASCO 2006*; abstract 569
- [NEAT](#) Poole, *New England Journal of Medicine*, 2006; 355: 1851-1862
- [US mco00790](#) Jones, *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 5381-5387
- [US mco00790](#) Jones, *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 27: 1177-1183
- [NSABP B-28](#) Mamounas, *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23: 3686-3696
- [CALGB 9344](#) Henderson, *Journal of Clinical Oncology*, 2003; 21: 976-983
- [FASG-05](#) Gruppo FASG, *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19: 602-661
- [FASG-05](#) Bonnetterre, *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23: 2686-2693

### Schedule chemioterapiche ad alta densità di dose

- [Citron](#) Citron, *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 1431-1439
- [NCIC CTG MA 21](#) Burnell - *ASCO 2007*; abstract 550

### Schedule chemioterapiche di terza generazione

- [GEICAM 9906](#) Martin, *Journal of the National Cancer Institute*, 2008; 100: 805-814
- [ECTO](#) Gianni, *ASCO 2005*; abstract 513
- [BIG 2-98](#) Crown, *ASCO 2006*; LBA 519
- [TAXIT 216](#) Bianco, *ASCO 2006*; LBA 520
- [BCIRG 001](#) Martin, *New England Journal of Medicine*, 2005; 352: 2302-2313
- [PACS-01](#) Roché, *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 5664-5671
- [GEICAM 9805](#) Martin, *ASCO 2008*; abstract 542
- [Greek](#) Mavroudis, *ASCO 2008*; abstract 521
- [Sparano](#) *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1663-1671

Schedule concomitanti (CT + trastuzumab)

[Romond](#), *New England Journal of Medicine*, 2005; 353: 1673-1684

[Slamon \(05\)](#), *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2005: **abstract 1**

[Slamon \(06\)](#), *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2006: **abstract 52**

Soppressione ovarica & sovraespressione HER-2

[Love](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2003; 21: 453-457

Amenorrea chemio-indotta o menopausa precoce

[Petrek](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 1045-1051

[Goodwin](#), *Journal of Clinical Oncology*, 1999; 17: 2365-2370

[Del Mastro](#), *Breast Cancer Research and Treatment*, 1997; 43: 183-190

[Partridge](#), *European Journal of Cancer*, 2007; 43: 1646-1653

Amenorrea chemio-indotta e uso inibitori dell'aromatasi

[Smith](#), *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 2444-2447

Linee guida & raccomandazioni:

[NCCN Practice Guidelines in oncology 2008](#)

[St. Gallen \(05\) Goldhirsch](#), *Annals of Oncology* 2005; 16: 1569-1583 6

[St. Gallen \(07\) Goldhirsch](#), *Annals of Oncology* 2007 ; 18: 1133-1144

[NIH - http://consensus.nih.gov/2000/2000AdjuvantTherapyBreastCancer114Program.pdf](http://consensus.nih.gov/2000/2000AdjuvantTherapyBreastCancer114Program.pdf)

