



# Corso Formazione sul Carcinoma Mammario rivolto alle Associazioni Pazienti 'Trattamento Adjuvante e Neoadjuvante'

*Luisa Carbognin*

*<sup>1</sup>University of Verona, Verona, Italy*

*<sup>2</sup>Division of Gynecologic Oncology, Department of Woman and Child Health,  
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italy*

# Outline



- Obiettivi del Trattamento Adjuvante
- Obiettivi del Trattamento Neoadjuvante
- Tipologia di Trattamenti
  - Ormonoterapia
  - Chemioterapia
  - Terapia Biologica anti-HER2
- Conclusioni

- **Trattamento adiuvante:**

- Trattamento (medico) successivo a trattamento loco-regionale 'radicale'

- **Obiettivi del trattamento adiuvante:**

- Riduzione del rischio di recidiva
- Riduzione della mortalità cancro specifica
- Riduzione della mortalità globale
- .....
- Aumento della possibilità di guarigione

# Scelta Trattamento Adiuvante

La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede una attenta valutazione di:

- Fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa (Tabella 5);
- Fattori predittivi di risposta ai trattamenti (ER, indice proliferativo, HER2) (Tabella 5);
- Benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi;
- Comorbidità della paziente;
- Preferenza della paziente. ←

**Tabella 5. Carcinoma mammario infiltrante in fase iniziale: fattori prognostici e predittivi**

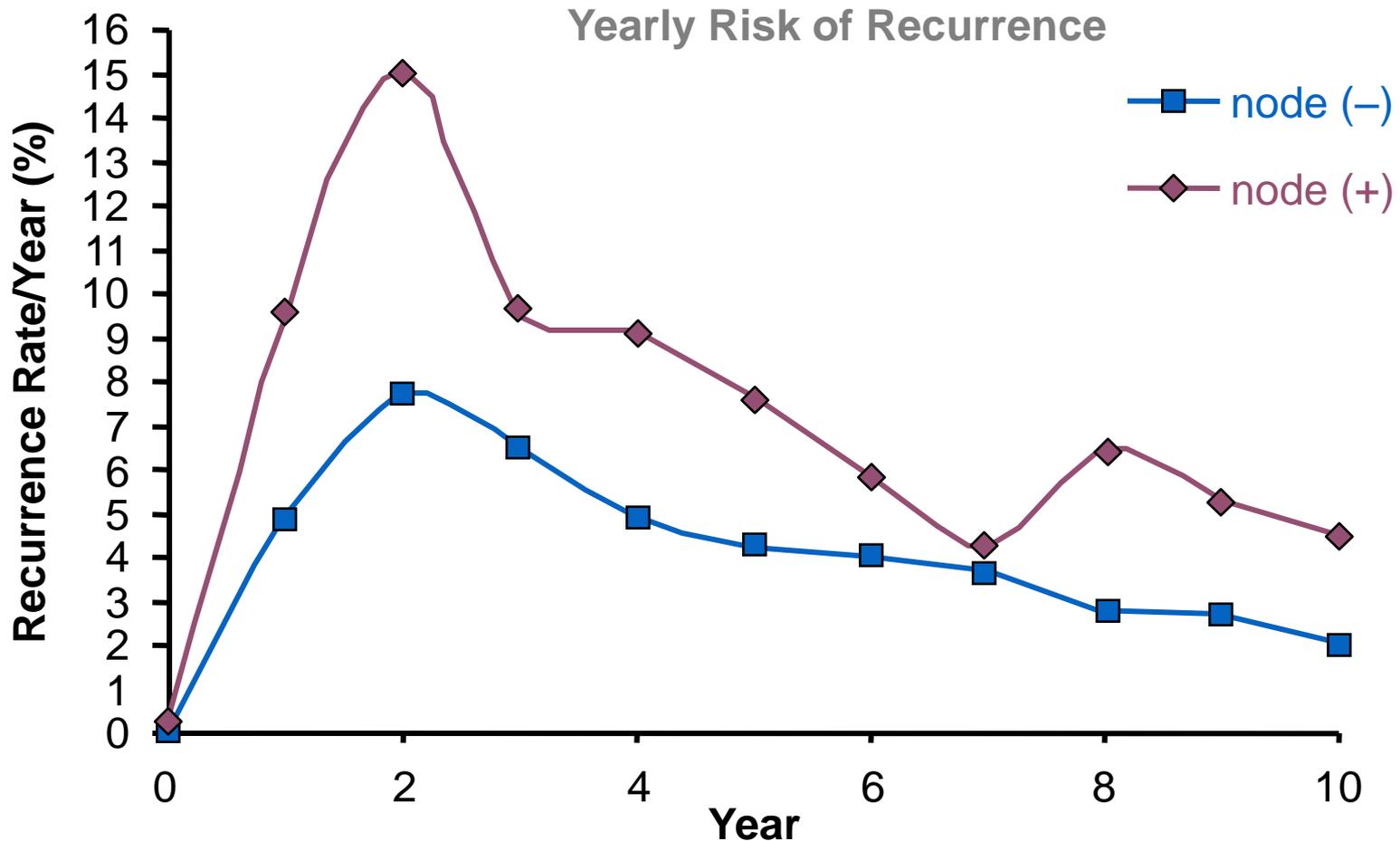
## FATTORI PROGNOSTICI

- DIAMETRO DEL TUMORE
- STATO E NUMERO DI LINFONODI METASTATICI
- ISTOLOGIA (NST; lobulare; mucinoso, tubulare, papillare; midollare, adenoido-cistico, apocrino)
- GRADO ISTOLOGICO
- ATTIVITA' PROLIFERATIVA (Ki67/MIB-1)
- STATO DEI RECETTORI ORMONALI E PERCENTUALE DI ESPRESSIONE DEI RECETTORI ORMONALI
- STATO DI HER2
- Invasione vascolare
- ETA' DELLA PAZIENTE
- Profili di espressione genica

## FATTORI PREDITTIVI

- STATO DEI RECETTORI ORMONALI E PERCENTUALE DI ESPRESSIONE DEI RECETTORI ORMONALI
- STATO DI HER2

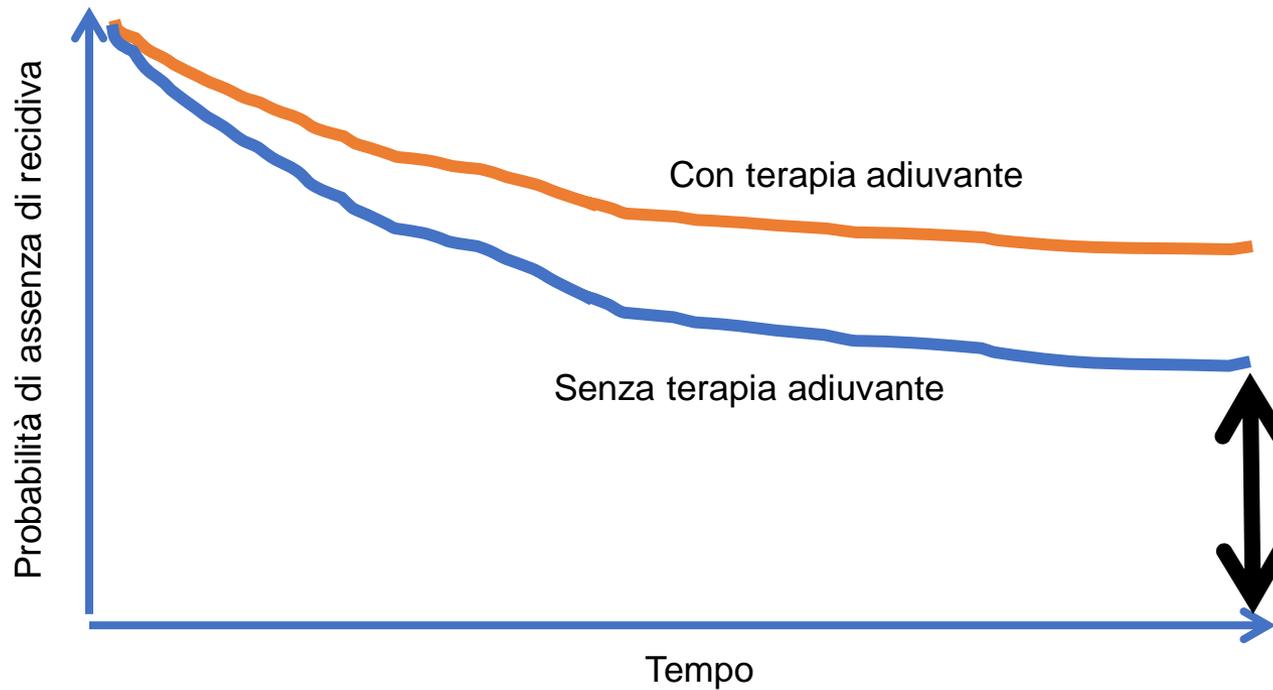
# Rischio di recidiva (%) in funzione dello stato linfonodale



# Il trattamento sistemico adiuvante

- Una parte delle pazienti guarirebbe **anche in assenza di** trattamento adiuvante;
- Una parte delle pazienti recidiverà **nonostante** il trattamento adiuvante;
- Solo una parte delle pazienti **trarrà beneficio** dal trattamento adiuvante, perché sarebbe recidivata senza trattamento ma, avendolo ricevuto, non recidiverà.

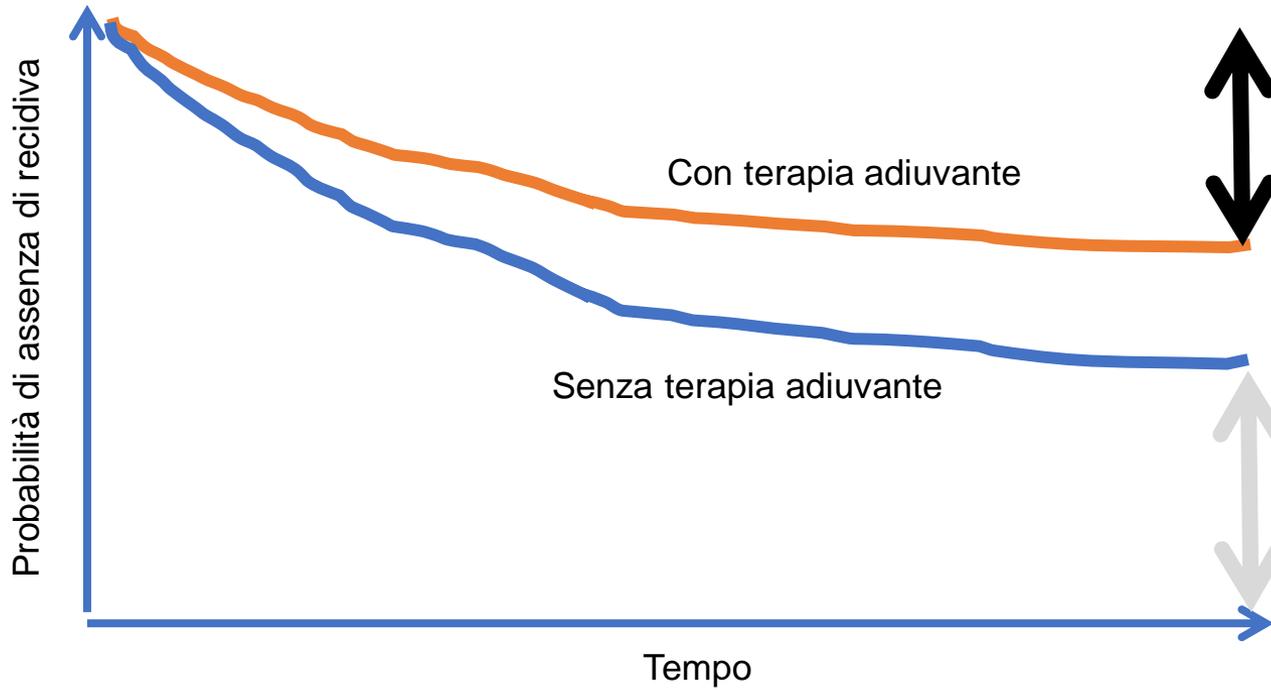
# Il trattamento sistemico adiuvante



# Il trattamento sistemico adiuvante

- Una parte delle pazienti guarirebbe **anche in assenza di** trattamento adiuvante;
- Una parte delle pazienti recidiverà **nonostante** il trattamento adiuvante;
- Solo una parte delle pazienti **trarrà beneficio** dal trattamento adiuvante, perché sarebbe recidivata senza trattamento ma, avendolo ricevuto, non recidiverà.

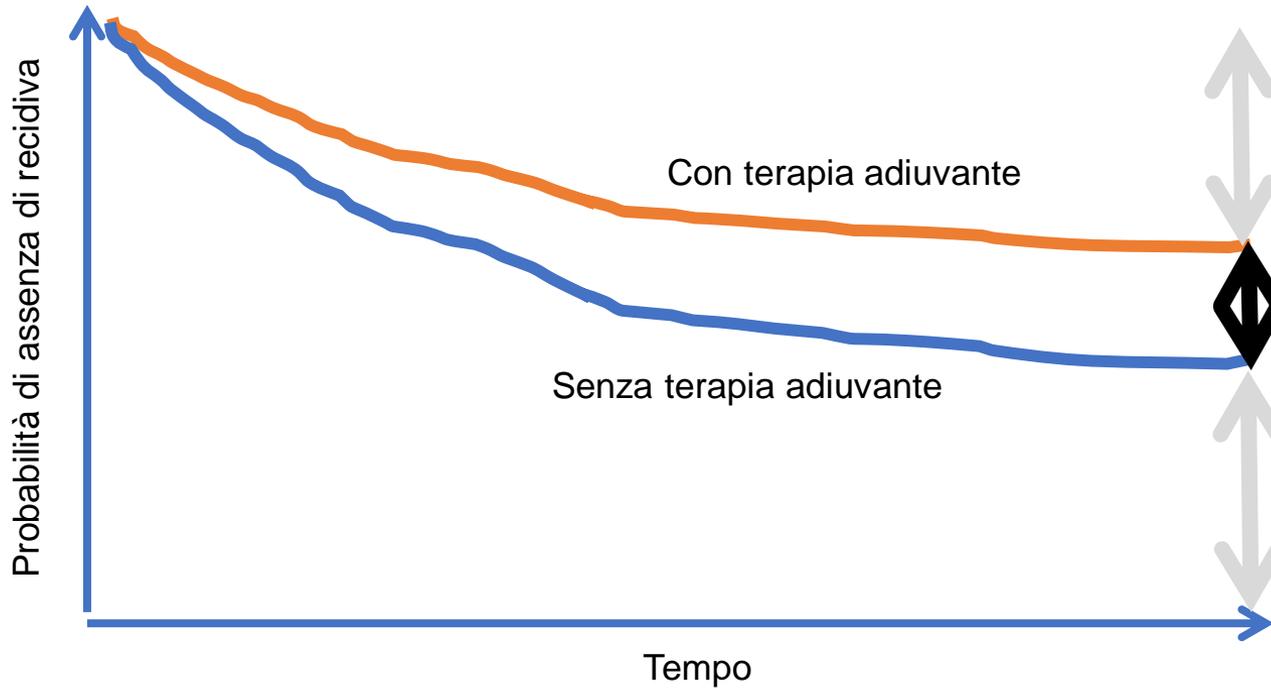
# Il trattamento sistemico adiuvante



# Il trattamento sistemico adiuvante

- Una parte delle pazienti guarirebbe **anche in assenza di** trattamento adiuvante;
- Una parte delle pazienti recidiverà **nonostante** il trattamento adiuvante;
- Solo una parte delle pazienti **trarrà beneficio** dal trattamento adiuvante, perché sarebbe recidivata senza trattamento ma, avendolo ricevuto, non recidiverà.

# Il trattamento sistemico adiuvante



# Outline

A decorative red line with a textured, brush-stroke appearance, starting with a small loop on the left and extending horizontally across the top of the slide.

- Obiettivi del Trattamento Adiuvante
- **Obiettivi del Trattamento Neoadiuvante**
- Tipologia di Trattamenti
  - Ormonoterapia
  - Chemioterapia
  - Terapia Biologica anti-HER2
- Conclusioni

# Trattamento neoadiuvante-1

- Nella maggior parte dei **tumori localmente avanzati**, l'intervento chirurgico in prima istanza è controindicato, perché tecnicamente non fattibile o insoddisfacente in termini estetici.
- Trattamento **neoadiuvante (prima dell'intervento chirurgico)** con l'obiettivo di ottenere un intervento radicale.
- Nei **tumori operabili**, il trattamento neoadiuvante ha l'obiettivo di permettere una chirurgia conservativa.
- Altri obiettivi:
  - Eradicare micrometastasi
  - Prevenire le recidive
  - **Strategia terapeutica integrata**

## Trattamento neoadiuvante-2

- **Stessa efficacia del trattamento adiuvante**
- L'ottenimento di una risposta patologica completa (assenza di residuo tumorale invasivo su mammella e/o su linfonodi) rappresenta un importante fattore prognostico favorevole.
- Prima di qualsiasi terapia neoadiuvante è raccomandata una **biopsia percutanea del carcinoma primitivo** per la determinazione di istotipo, grado istologico, stato recettoriale (ER e PgR), Ki67 e stato di HER2.

# Outline



- Obiettivi del Trattamento Adiuvante
- Obiettivi del Trattamento Neoadiuvante
- **Tipologia di Trattamenti**
  - Ormonoterapia
  - Chemioterapia
  - Terapia Biologica anti-HER2
- Conclusioni

# Tipologie di trattamento sistemico adiuvante

- Terapia con 'Bersaglio'
  - **ORMONOTERAPIA**
  - **TERAPIA BIOLOGICA**
- Terapia senza 'Bersaglio'
  - **CHEMIOTERAPIA**

# LA TERAPIA “TARGET O BERSAGLIO”

**ORMONOTERAPIA:**  
Recettori ormonali +

**TERAPIA BIOLOGICA:**  
HER2 iperespresso

# La terapia ormonale: storia della soppressione ovarica

- Nel 1889, in occasione dell'80° Congresso dell'Associazione Tedesca di Chirurgia, Albert Schinzinger avanzava l'ipotesi di una **correlazione tra le ovaie ed il cancro mammario**
- Secondo la sua ipotesi, la rimozione delle ovaie avrebbe potuto indurre un'atrofia della ghiandola mammaria e del suo tumore.

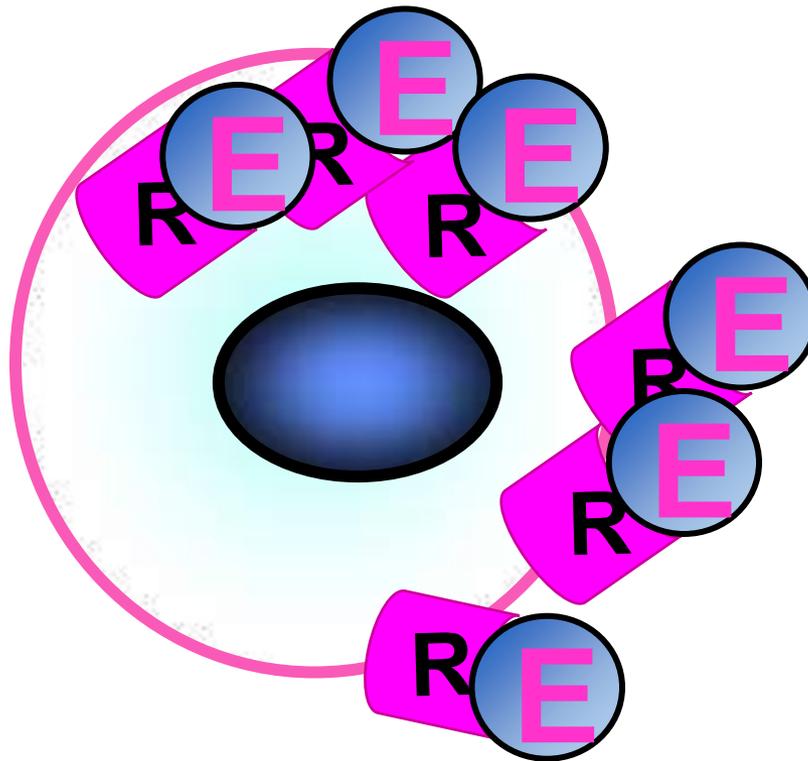
# La terapia ormonale: storia della soppressione ovarica



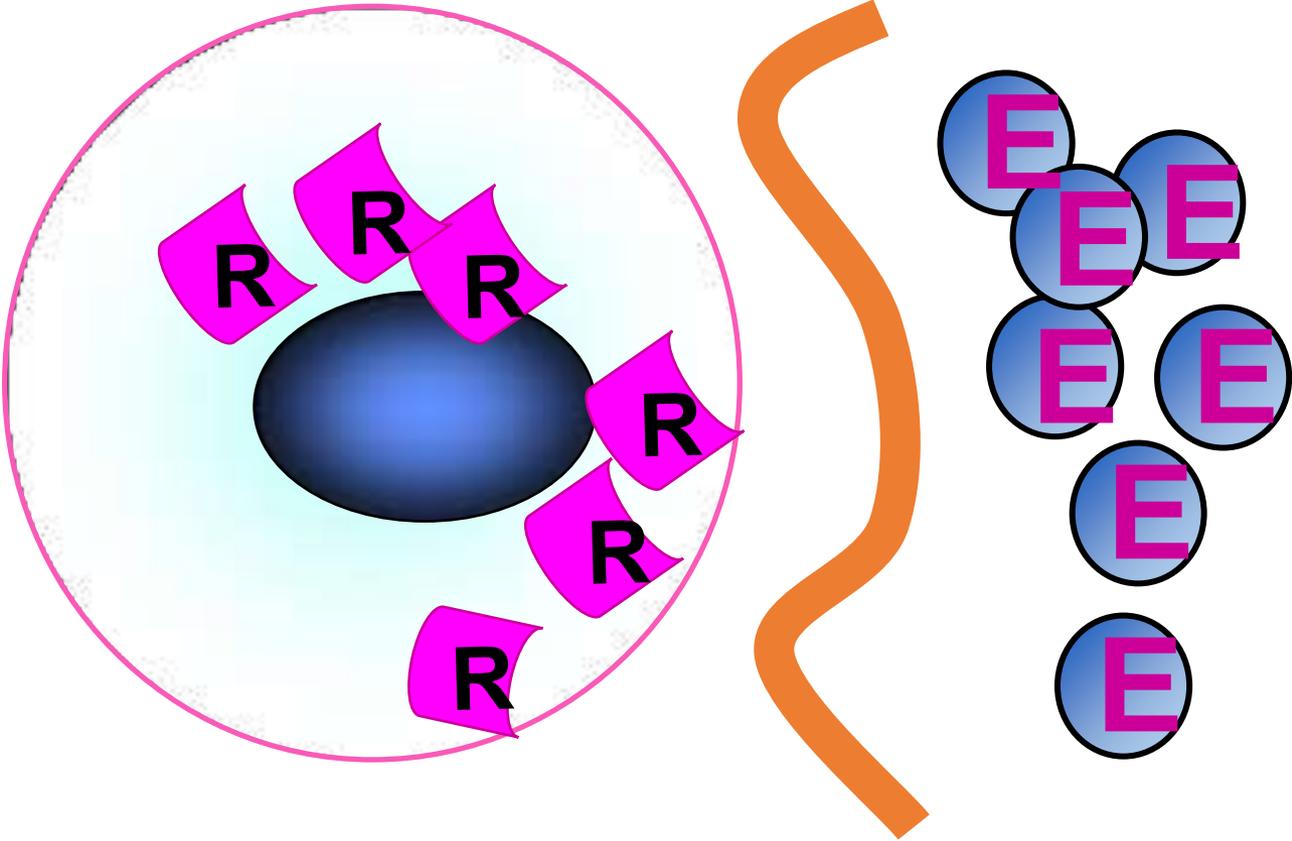
Nel 1896 il chirurgo inglese George Beatson eseguì per la prima volta una **salpingo-ovariectomia bilaterale** a due pazienti con cancro mammario, cui somministrò anche estratto secco di tiroide per via orale, notando una regressione della neoplasia.

*Beatson G:  
On the treatment of inoperable cases  
of carcinoma of the mamma:  
Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases.  
Lancet 2:104-107, 1896*

# Pazienti 'ORMONOSENSIBILI'



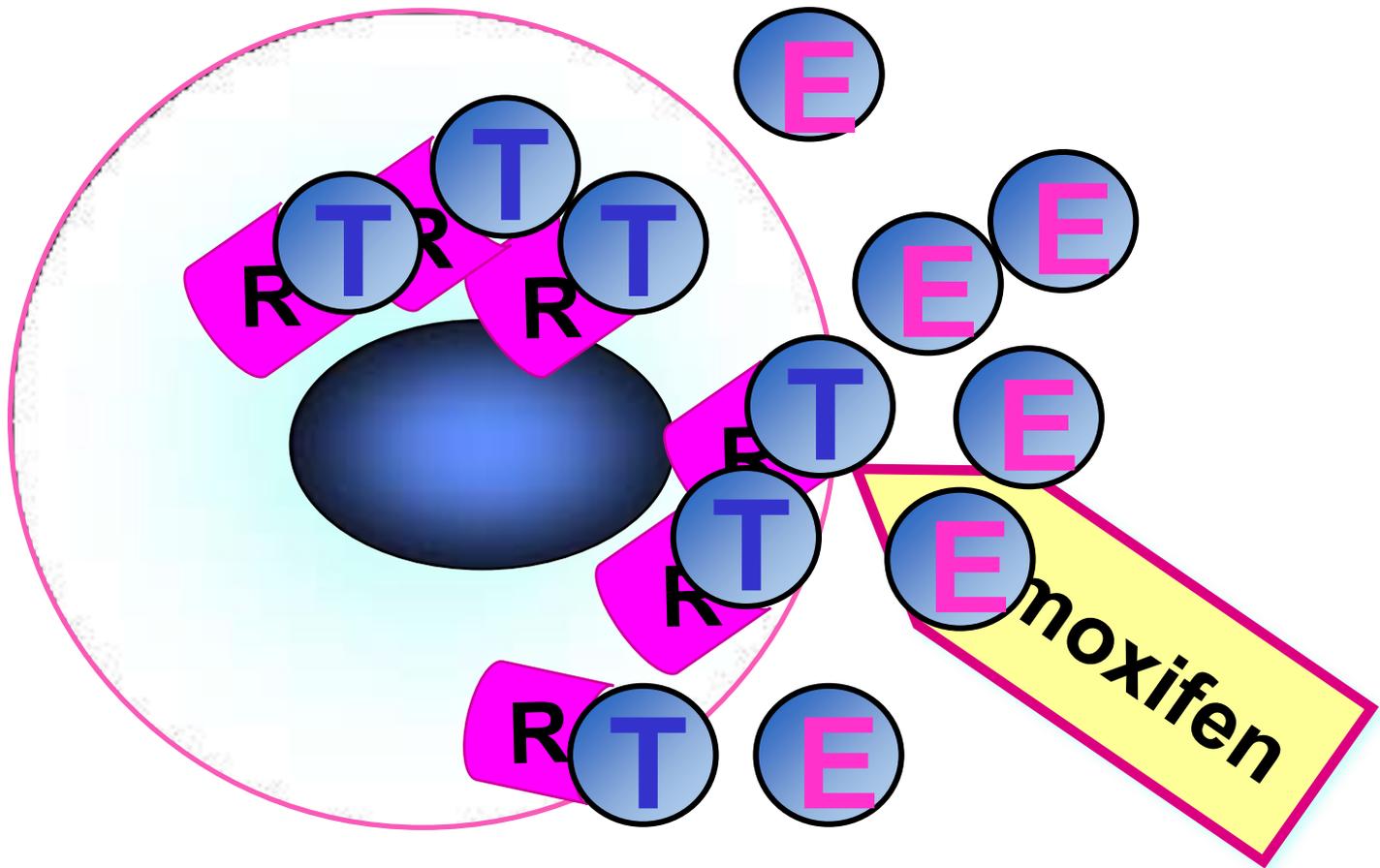
# Pazienti 'ORMONOSENSIBILI'



# La terapia ormonale adiuvante del carcinoma mammario

- I farmaci utilizzati appartengono a 3 categorie, con diverso meccanismo d'azione, ma aventi come obiettivo comune la riduzione della stimolazione estrogenica sulle cellule tumorali:
  - **Modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERM):** tamoxifene;
  - **Inibitori dell'aromatasi:** anastrozolo, letrozolo, exemestane;
  - **Analoghi del LH-RH:** goserelin, triptorelin, leuprorelin.

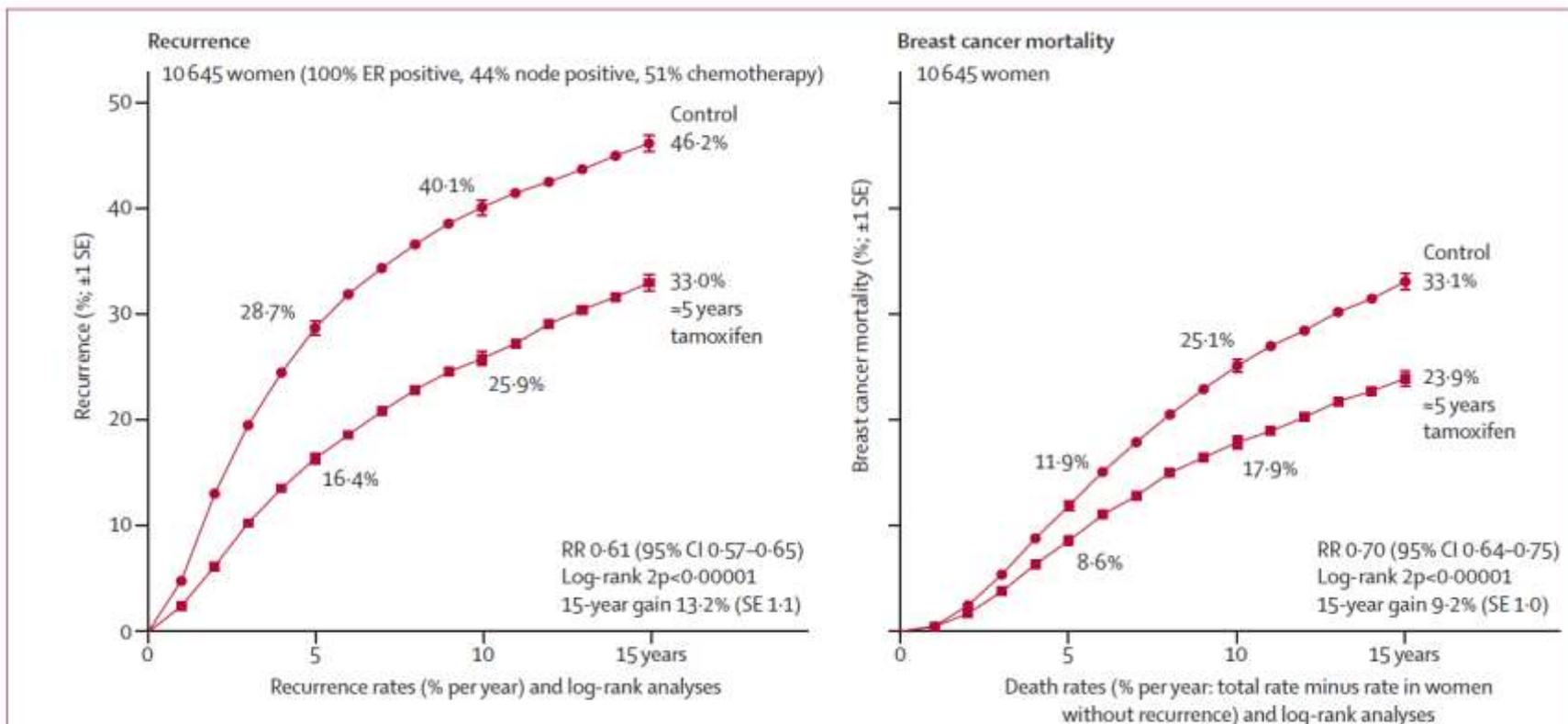
# Premenopausa



# Efficacia della terapia adiuvante

- Un importante strumento di sintesi di tutta l'evidenza scientifica disponibile è la metanalisi periodica dei dati raccolti in tutti gli studi randomizzati, nota come **metanalisi di Oxford** o **EBCTCG**.
- Il vantaggio della metanalisi è quello di stimare su grandi numeri l'effetto medio dei vari trattamenti disponibili, e di descrivere l'efficacia nei vari sottogruppi.

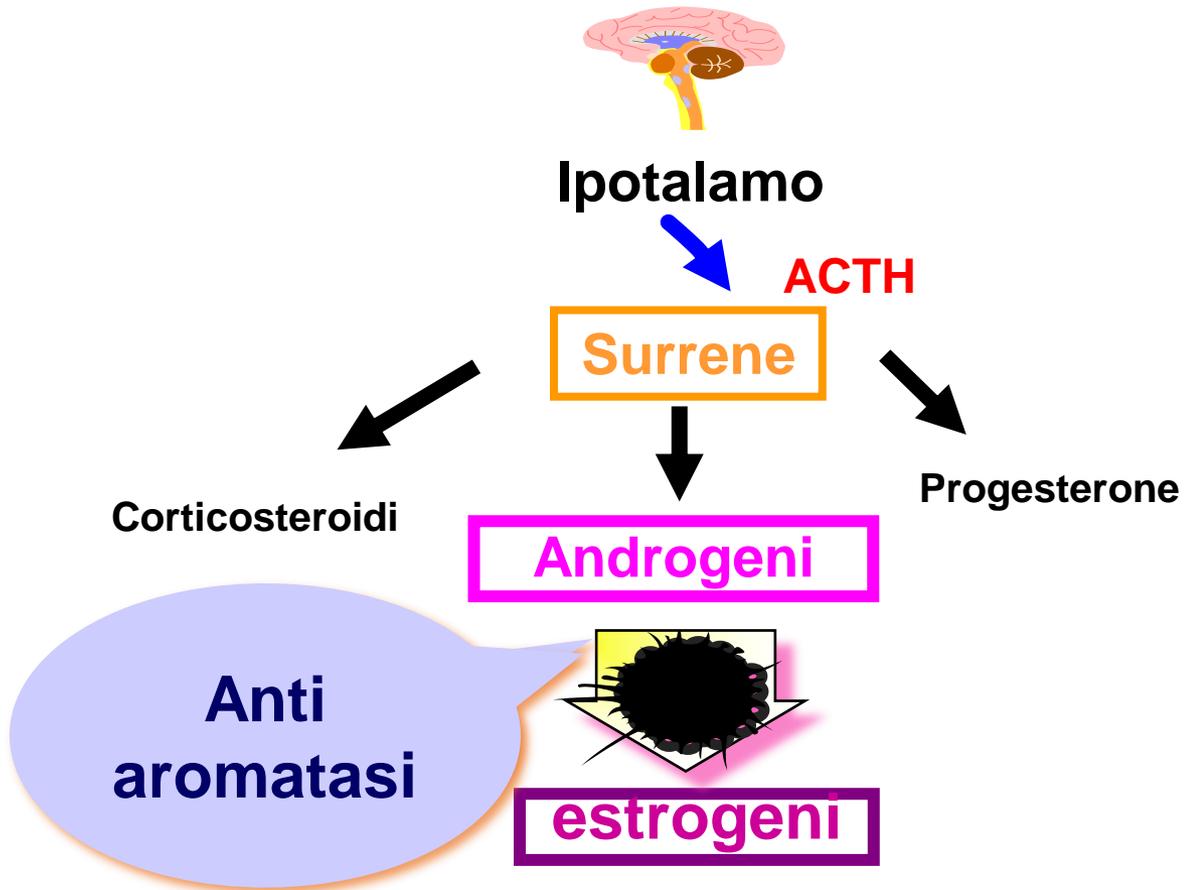
# Efficacia di 5 anni di tamoxifene sul rischio di recidiva e sulla mortalità



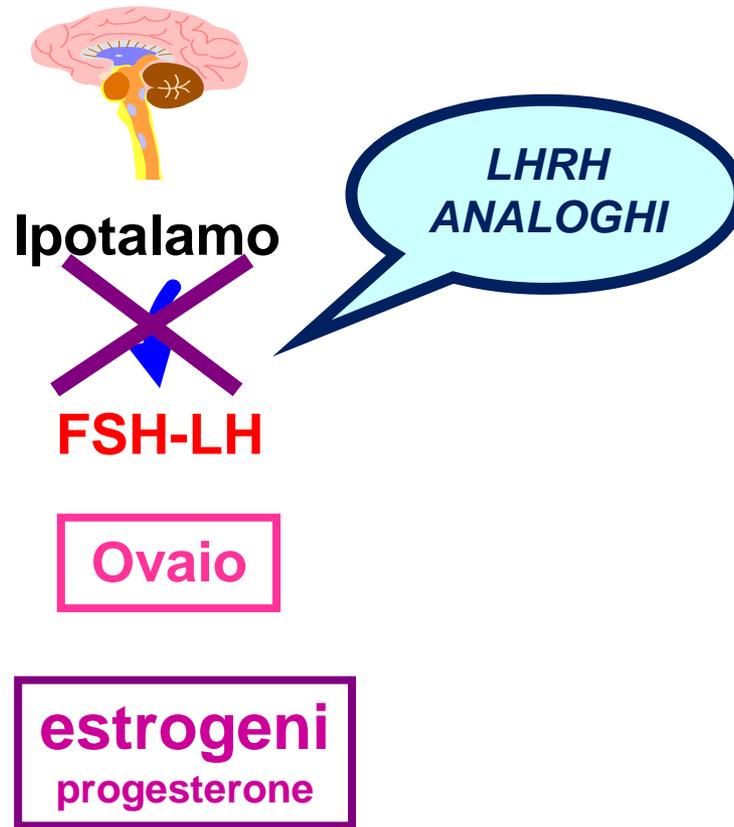
# Inibitori dell'aromatasi

- Nelle donne in **postmenopausa**, letrozolo, anastrozolo o exemestane sono il trattamento di scelta:
  - Upfront (IA per 5 anni)
  - Switch (Tamoxifene 2-3 anni -> IA 3-2 anni)
- Recentemente, i risultati di alcuni studi clinici supportano l'impiego degli IA anche nelle donne in **premenopausa**, in combinazione con gli analoghi del LH-RH

# Postmenopausa



# Premenopausa



**LH-RH analoghi (2-5 anni)**

**\* 1 fl. im o sc**

**3.75 mg ogni 28 giorni**

# Premenopausa

**Tamoxifen**

**\* 20 mg / die x os x 5-10 anni**

***TERAPIA***

**LH-RH analoghi**

**+**

**Tamoxifen  
(Exemestane)**

# Postmenopausa

## Tamoxifene

Fino a qualche anno fa era l'unica terapia ormonale adiuvante per le donne in postmenopausa

Inibitori dell'aromatasi:  
anastrozolo, letrozolo, exemestane

1 cp/die

IA x 5 anni

TAM

IA

TAM x 5 anni

IA x 5 anni

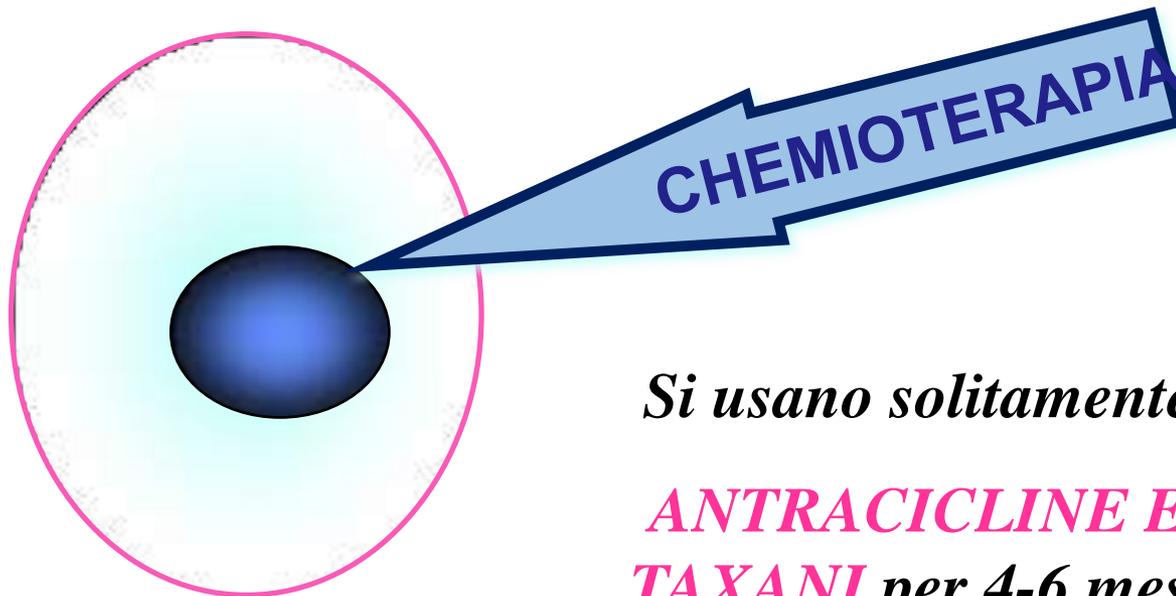
# Ormonoterapia adiuvante

- La terapia ormonale adiuvante è indicata in **TUTTI** i tipi di carcinoma mammario endocrino-responsivo (ER e/o PgR >1%);
- Può rappresentare l'unica terapia sistemica adiuvante, oppure seguire il trattamento chemioterapico;
- Nel caso di tumore HER2+, la terapia ormonale può essere somministrata contemporaneamente al trastuzumab.

# LA TERAPIA “SENZA BERSAGLIO”

## CHEMIOTERAPIA

Si utilizza sicuramente nei tumori  
senza bersaglio ma anche nei  
tumori ad alto rischio

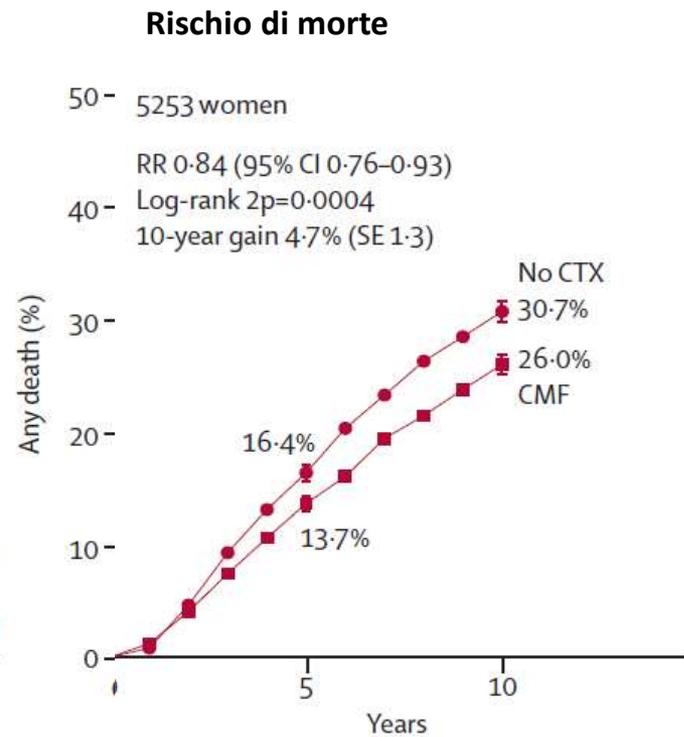
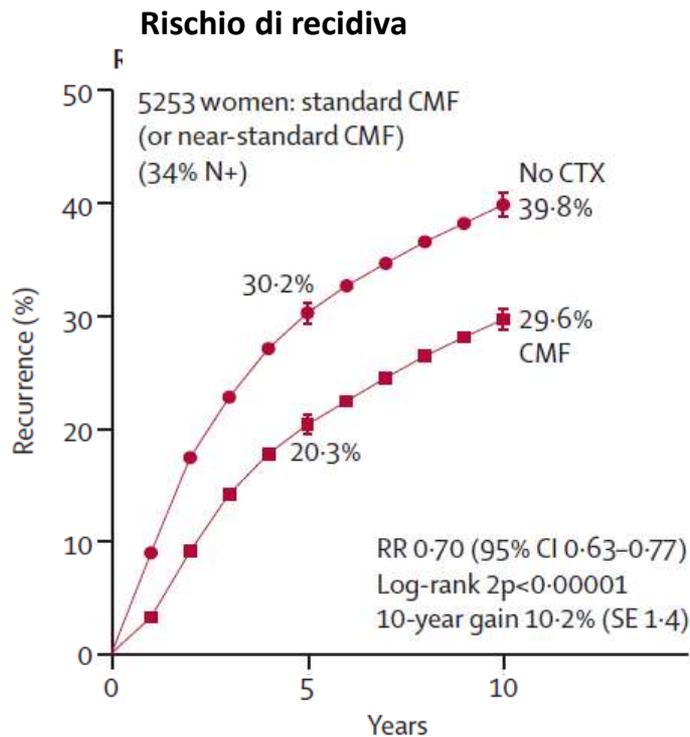


*Si usano solitamente*  
**ANTRACICLINE E**  
**TAXANI** per 4-6 mesi

# Schemi di chemioterapia impiegati come trattamento adiuvante

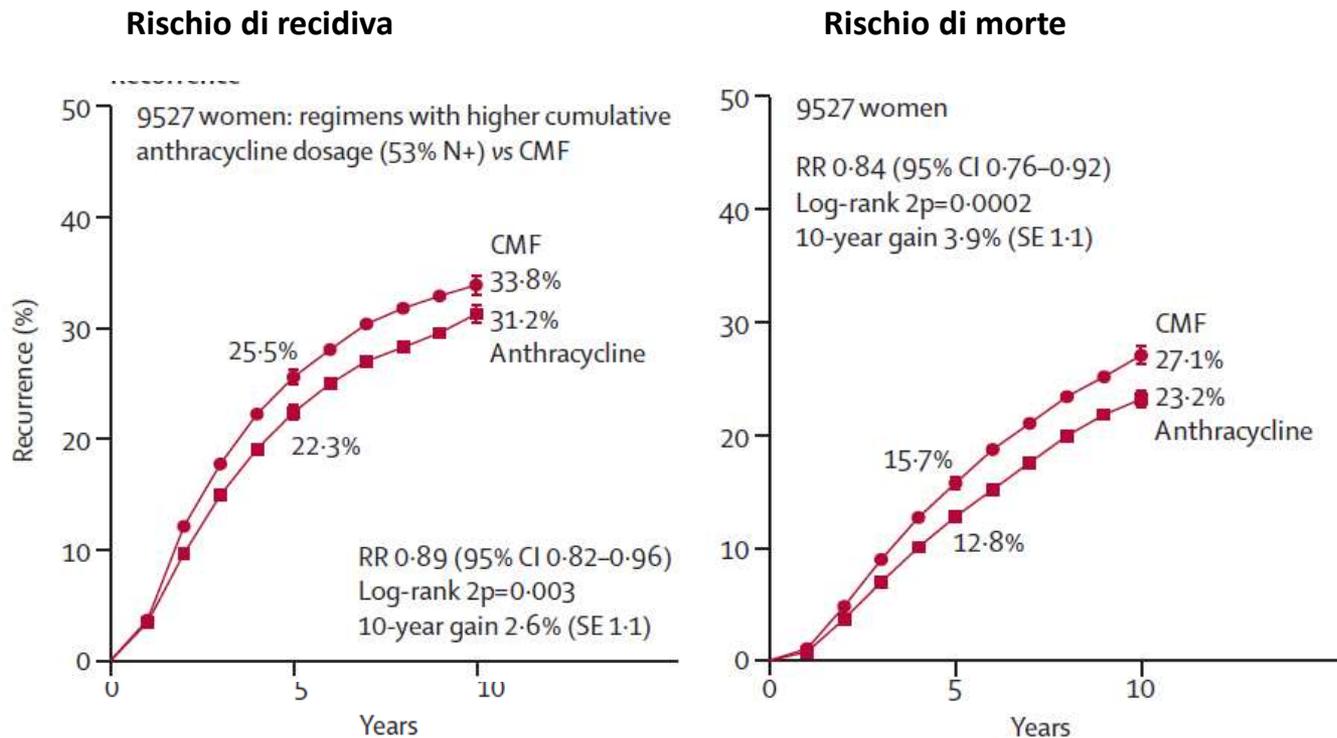
- Regimi “di prima generazione”
  - es. CMF
- Regimi “di seconda generazione”
  - Schemi di poli-chemioterapia con antracicline
    - Schemi considerati “a bassa efficacia” (EC, AC)
    - Schemi considerati “ad elevata efficacia” (FEC, FAC)
- Regimi “di terza generazione”
  - Schemi con antracicline e taxani

# Efficacia della chemioterapia adiuvante: CMF vs no terapia



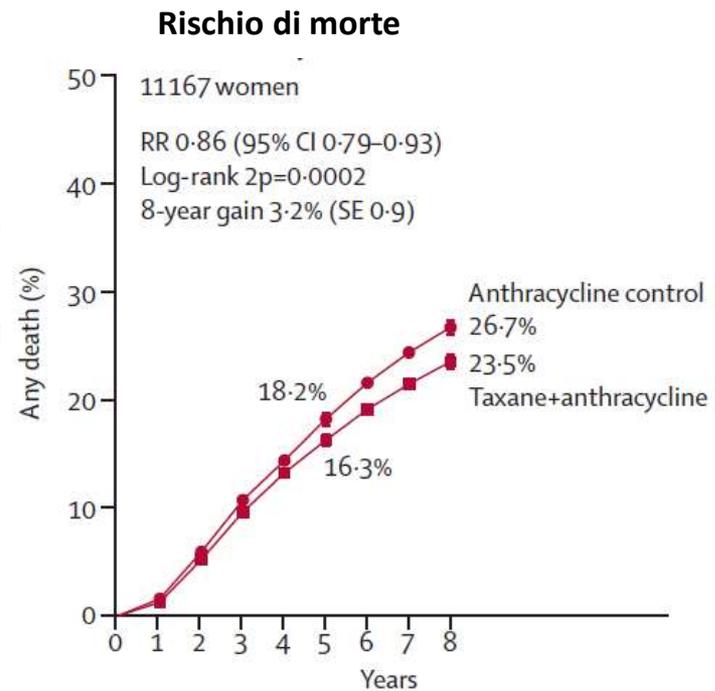
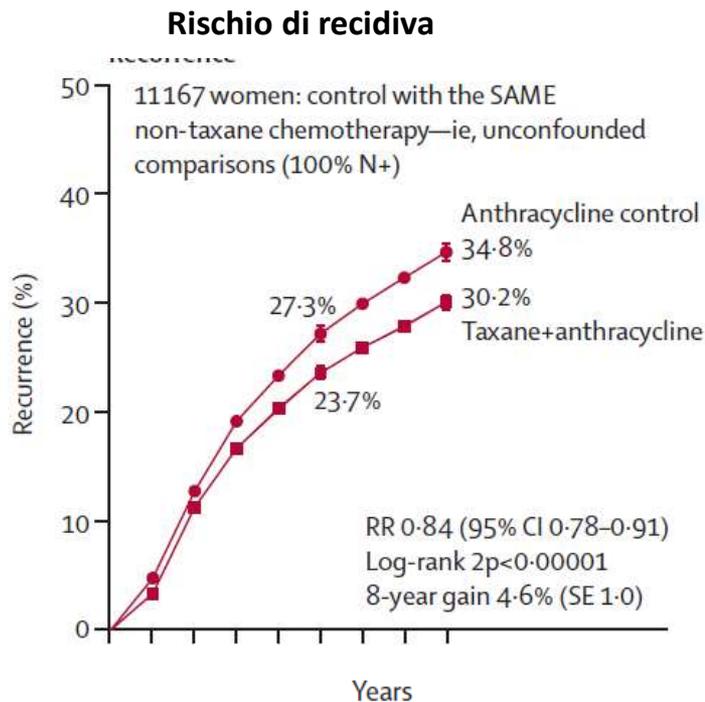
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Lancet 2012; 379:432-44

# Efficacia della chemioterapia adiuvante: antracicline vs CMF



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Lancet 2012; 379:432-44

# Efficacia della chemioterapia adiuvante: antracicline vs antra + taxani

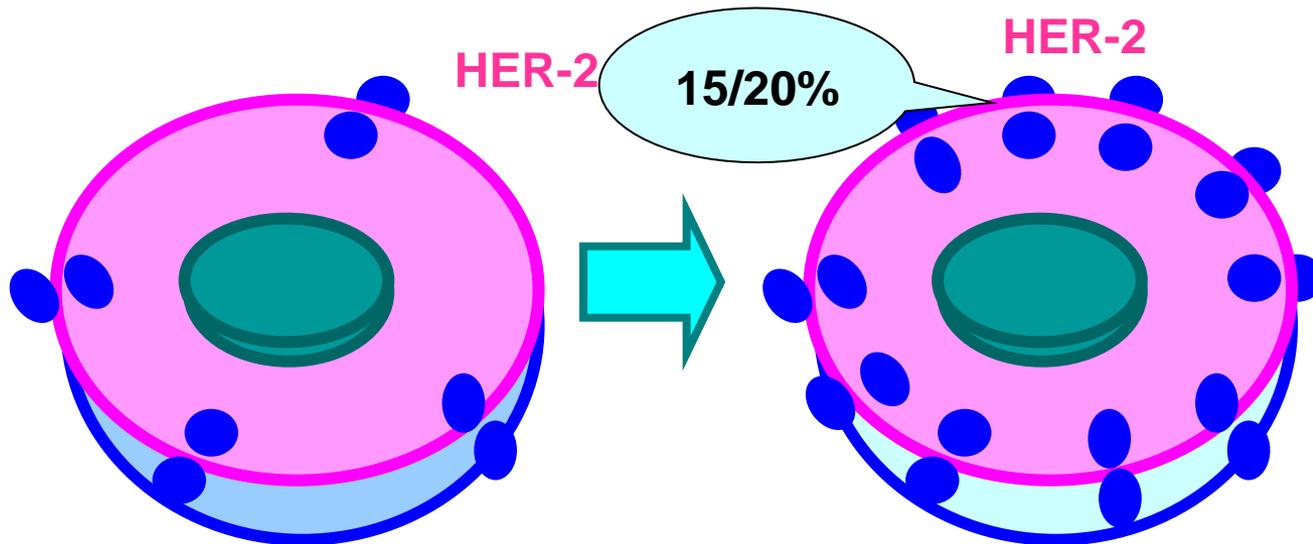


Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Lancet 2012; 379:432-44

# LA TERAPIA “TARGET O BERSAGLIO”

## TERAPIA BIOLOGICA ANTI HER-2

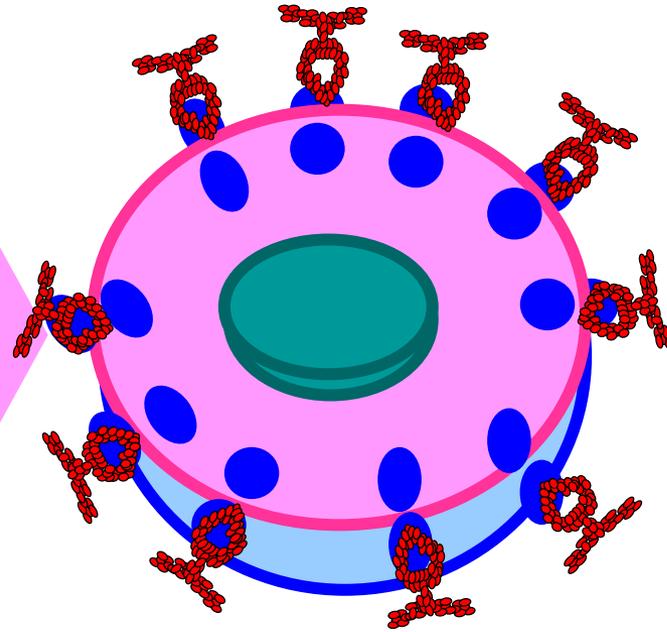
### HER2-Addiction



I tumori HER-2 positivi  
sono sempre a prognosi peggiore

# Trastuzumab

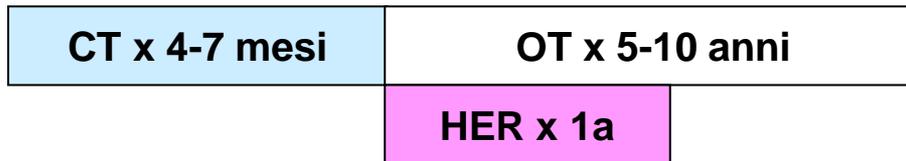
**Anticorpo  
monoclonale  
umanizzato  
anti-HER2  
alta affinità  
alta specificità**



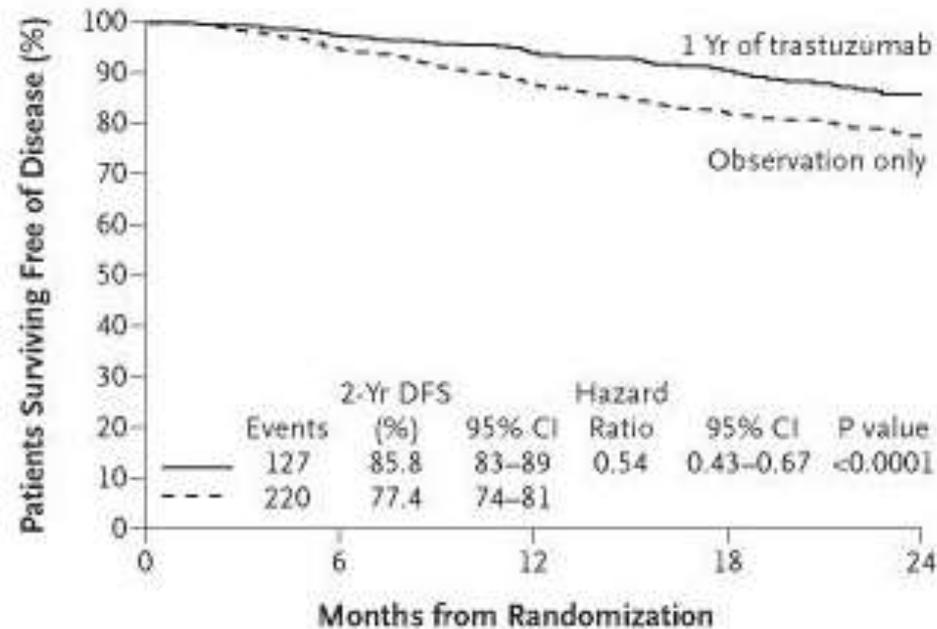
**I tumori HER2 positivi sono a prognosi peggiore  
pertanto fanno quasi sempre anche la  
chemioterapia**

# Trastuzumab

**Trastuzumab settimanale o ogni 3 settimane,  
per 1 anno sequenziale alla CT  
o concomitante alla CT con taxani  
(non con antracicline)**



# Nel 2005 i primi risultati di efficacia del trastuzumab dopo la chemioterapia adiuvante



No. at Risk					
1 Yr of trastuzumab	1694	1172	885	532	268
Observation only	1693	1108	767	445	224

Piccart-Gebhart MJ et al. N Engl J Med 2005;353:1659-1672.

# Strategia terapeutica adiuvante in base al sottotipo tumorale

## Luminal A

- La **terapia endocrina da sola** è il trattamento di scelta nella maggior parte dei casi;
- L'impiego della **chemioterapia** è controverso
  - Coinvolgimento linfonodale ascellare (>3)
  - Caratteristiche biologiche intermedie tra luminal A e luminal B (bassa espressione dei recettori ormonali, G elevato, Ki67 vicino al 14%).

# Strategia terapeutica adiuvante in base al sottotipo tumorale

## Luminal B HER2-

- Il **trattamento combinato chemio-endocrino** è il trattamento di scelta nella maggior parte dei casi;
- In qualche caso a prognosi buona la chemioterapia potrebbe essere evitata
  - Tumori molto piccoli
  - Caratteristiche biologiche intermedie tra luminal A e luminal B (alta espressione dei recettori ormonali, basso G, Ki67 vicino al 14%).

# Strategia terapeutica adiuvante in base al sottotipo tumorale

## Luminal B HER2+

- Questi tumori hanno il vantaggio di essere potenzialmente sensibili a tutte le 3 categorie di farmaci
- Il trattamento adiuvante standard prevede **l'impiego combinato di chemioterapia, terapia ormonale e trastuzumab.**
  - Controverso è l'impiego del trastuzumab nei tumori piccoli (<1 cm).

# Strategia terapeutica adiuvante in base al sottotipo tumorale

## HER2+ non luminal

- Sottotipo aggressivo, ma altamente sensibile al trattamento adiuvante;
- Il trattamento adiuvante standard prevede **l'impiego combinato di chemioterapia e trastuzumab**.
  - Controverso è l'impiego del trastuzumab nei tumori piccoli (<1 cm).

## Strategia terapeutica adiuvante in base al sottotipo tumorale

### “Triple negative” (ER-/PgR-/HER2-)

- Sottotipo non sensibile al trattamento ormonale e al trastuzumab;
- Il trattamento adiuvante standard prevede, come scelta obbligata, **l'impiego della chemioterapia.**
  - Essendo l'unica opzione terapeutica, la chemioterapia dovrebbe contenere antracicline e taxani.

# Conclusioni

- Al pari dello screening, il trattamento adiuvante nel carcinoma della mammella ha ridotto la mortalità e il rischio di recidiva in modo significativo.
- Oggi circa il 75-85% di tutte le neoplasie mammarie guariscono grazie all'integrazione di terapia loco-regionali e sistemiche.
- L'ottimizzazione del trattamento neoadiuvante che richiede un approccio multidisciplinare ha consentito di ridurre gli interventi demolitivi e di migliorare l'outcome in malattie localmente avanzate in passato non operabili.
- L'innovazione ottenuta con l'introduzione di terapie a bersaglio molecolari ha ulteriormente migliorato la prognosi di quei sottotipi a biologia più aggressiva sia in fase adiuvante che neoadiuvante.



*Grazie per l'attenzione*