



2018
CARCINOMA MAMMARIO
I TRAGUARDI RAGGIUNTI E LE NUOVE SFIDE.

ROMA 26 - 27 OTTOBRE
NH COLLECTION ROMA CENTRO



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

Luisa Carbognin

¹University of Verona, Verona, Italy

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

Outline

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

- 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

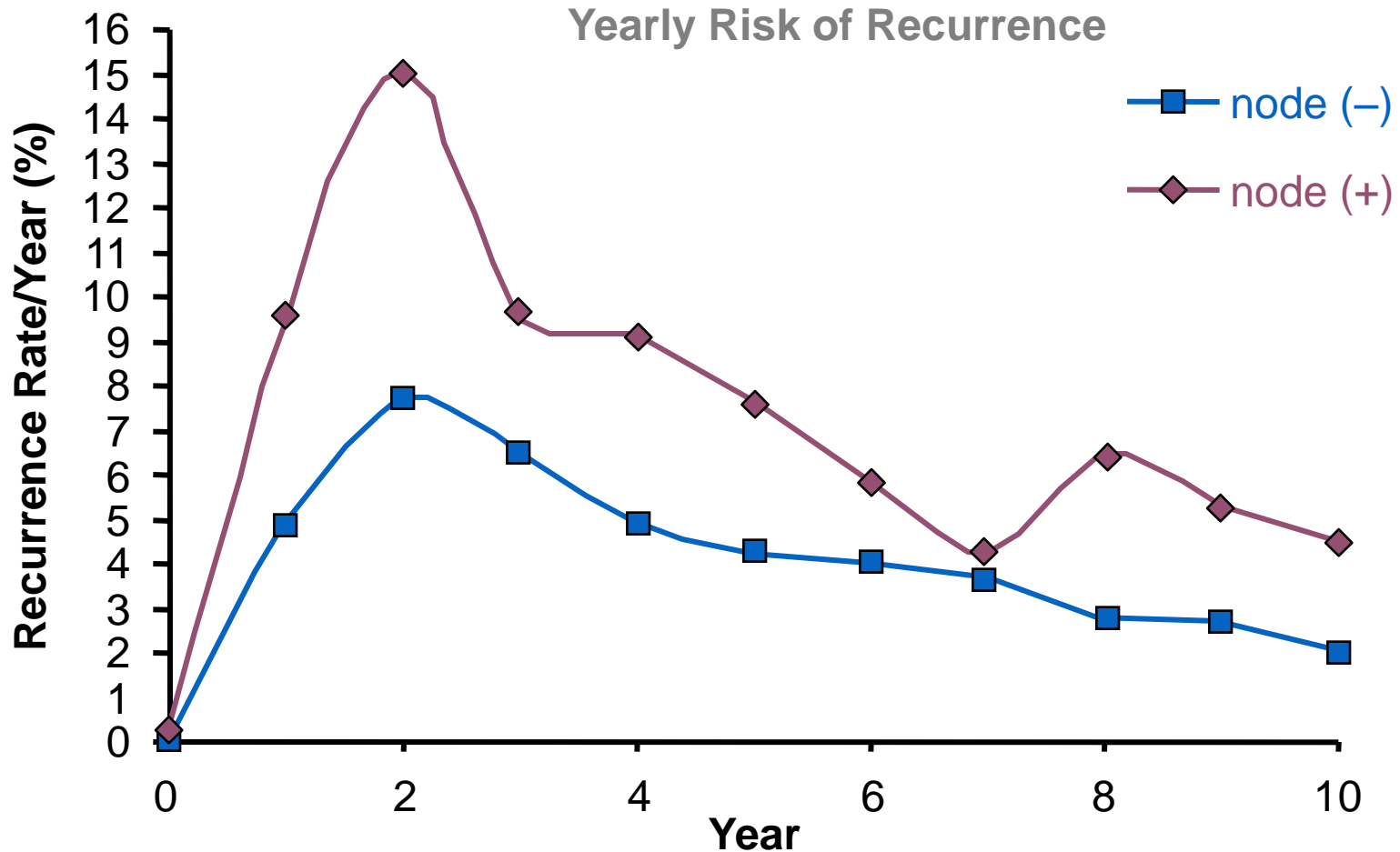
FATTORI PROGNOSTICI

- 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

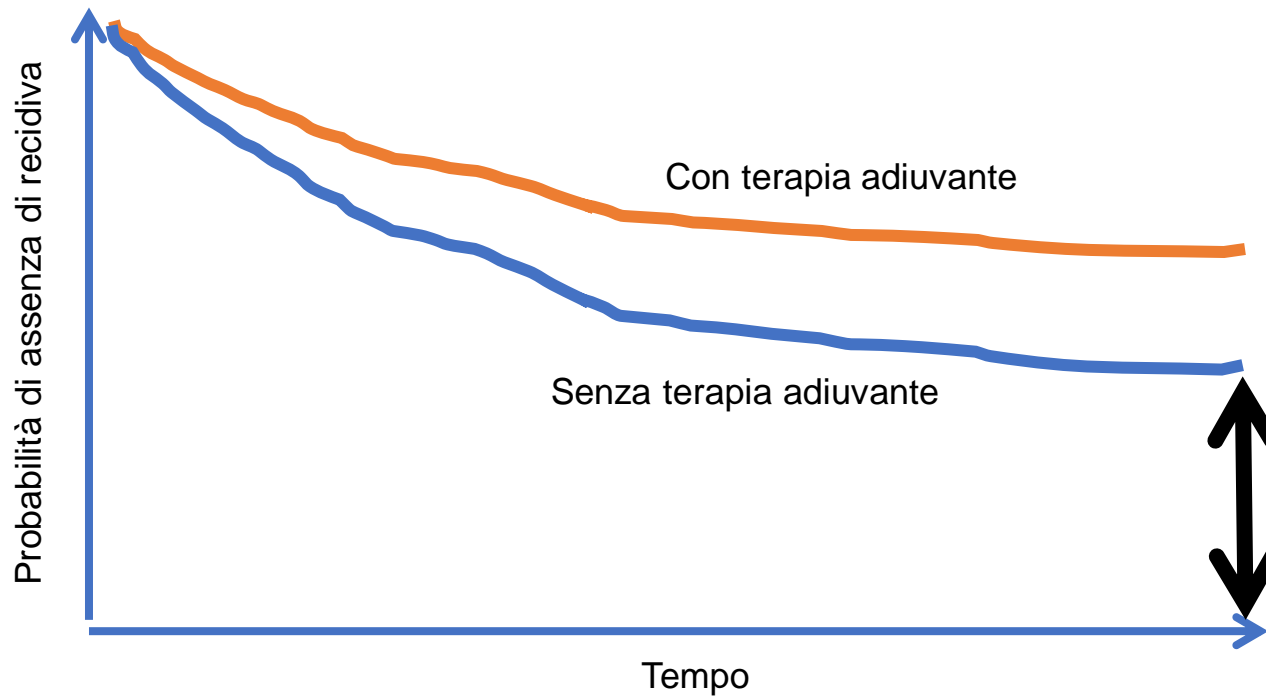
Rischio di recidiva (%) in funzione dello stato linfonodale



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.

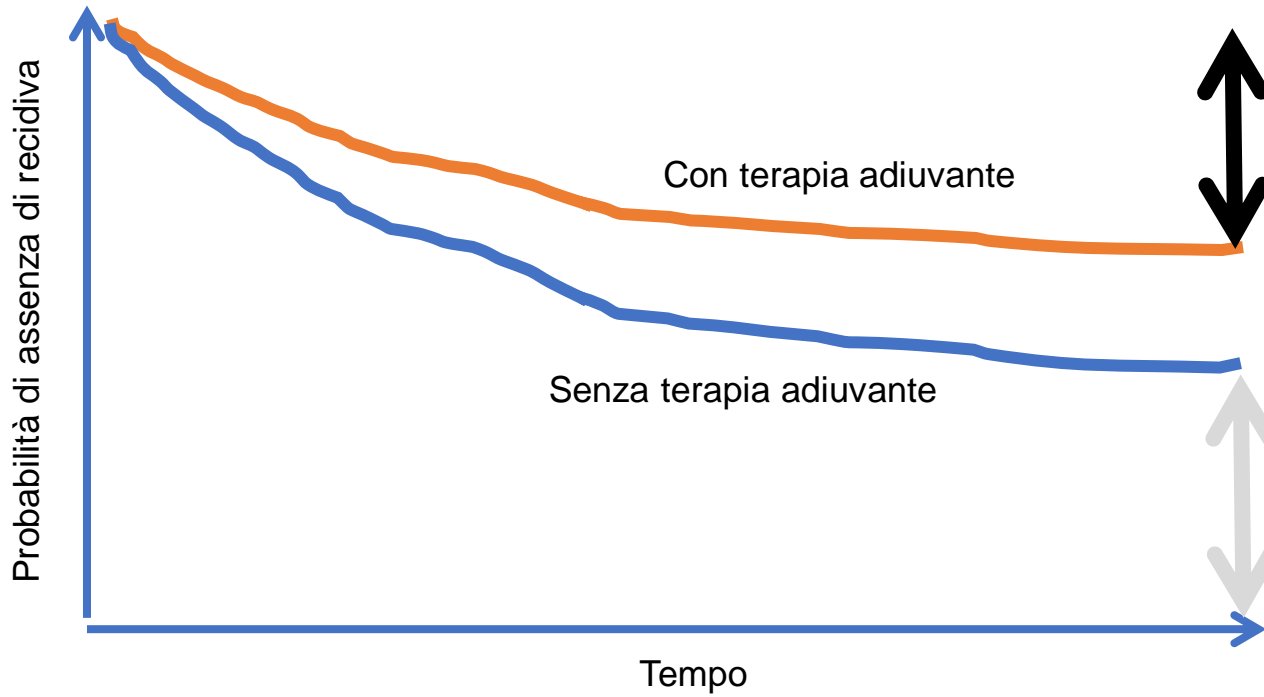
Il trattamento sistemico adiuvante



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.

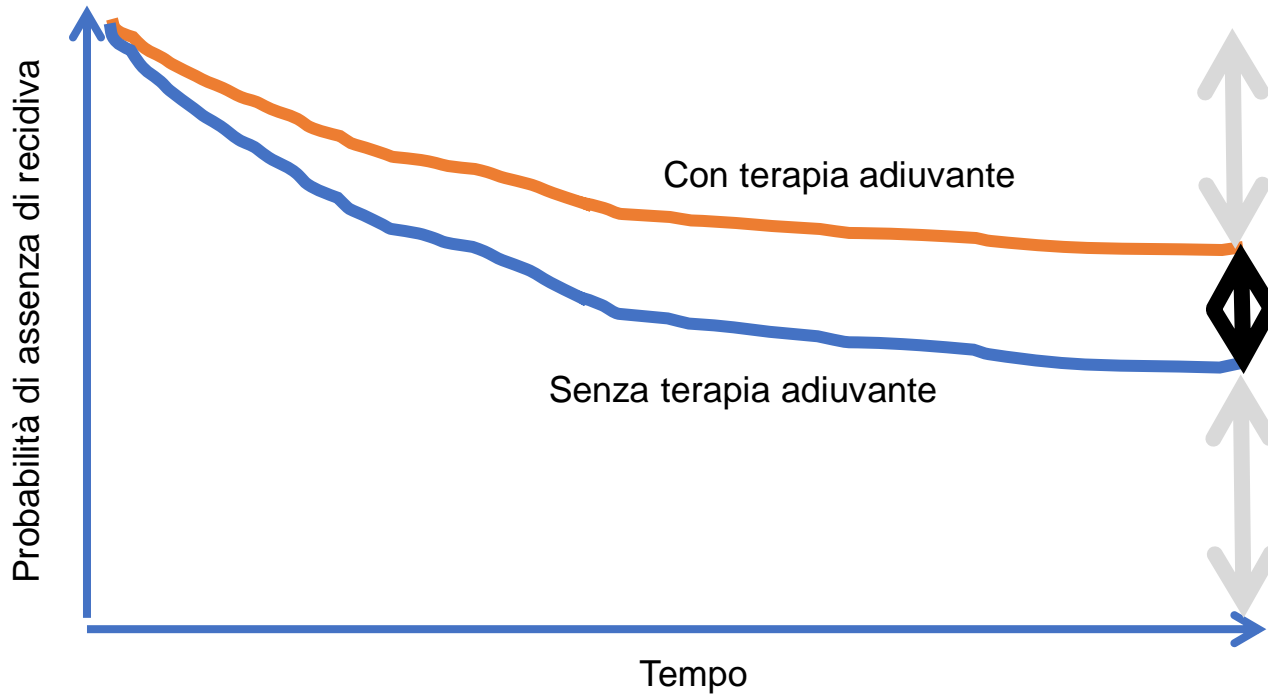
Il trattamento sistemico adiuvante



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



- Obiettivi del Trattamento Adjuvante
- **Obiettivi del Trattamento Neoadjuvante**
- 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

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

- Obiettivi del Trattamento Adjuvante
- Obiettivi del Trattamento Neoadjuvante
- **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.

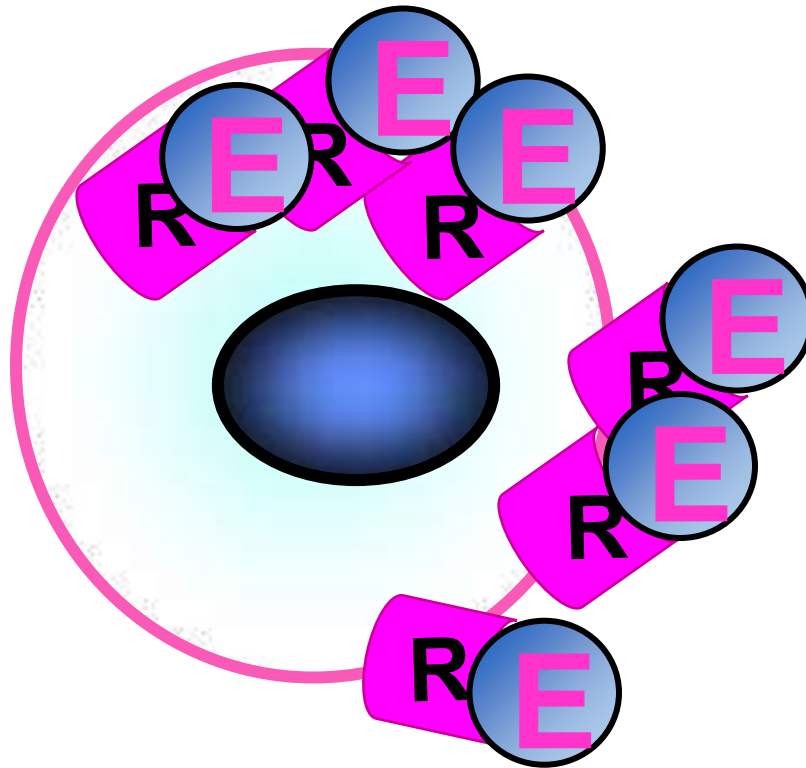
La terapia ormonale: storia della soppressione ovarica



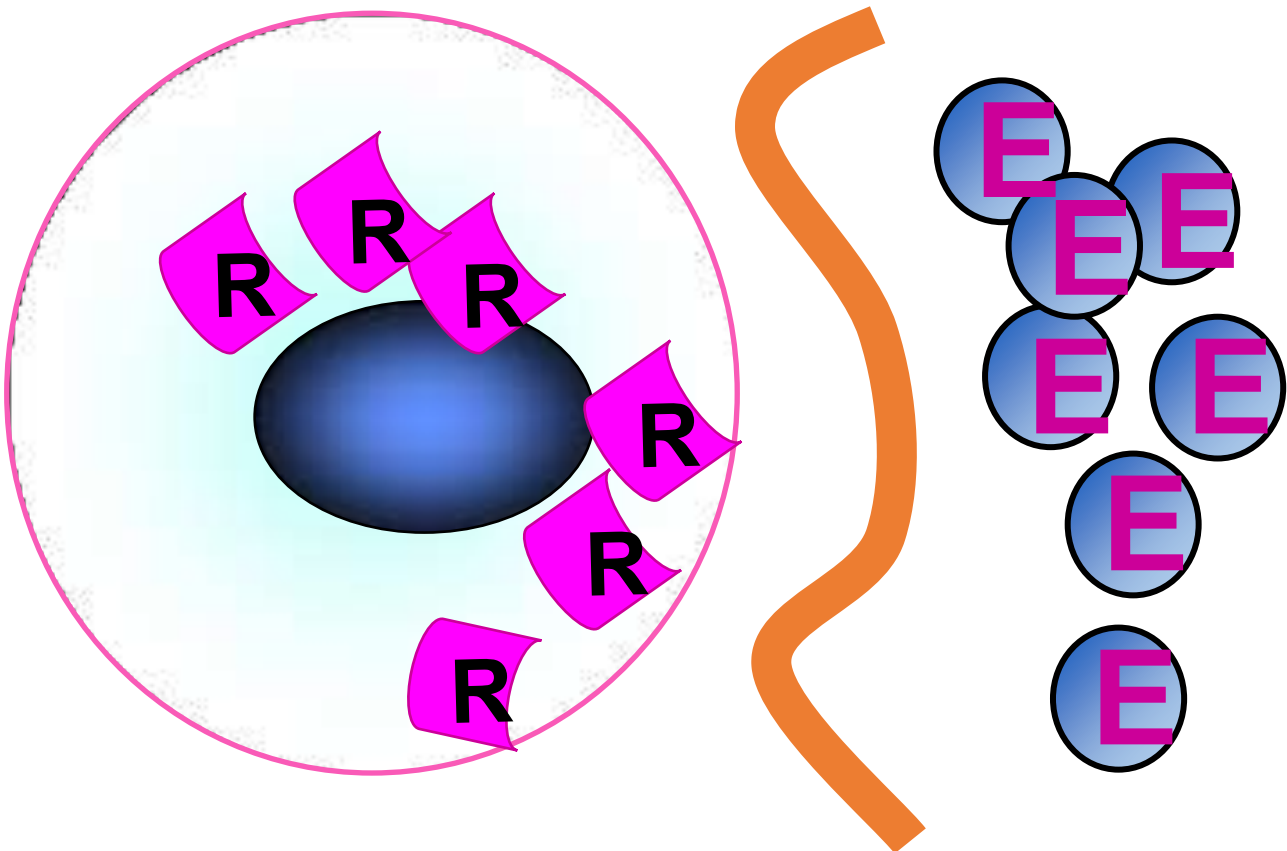
Nel 1896 il chirurgo inglese George Beatson eseguì per la prima volta una **salpingo-ovariectomia bilaterale** a due pazienti con cancro mammario, cui somministrò anche estratto secco di tiroide per via orale, notando una regressione della neoplasia.

*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'



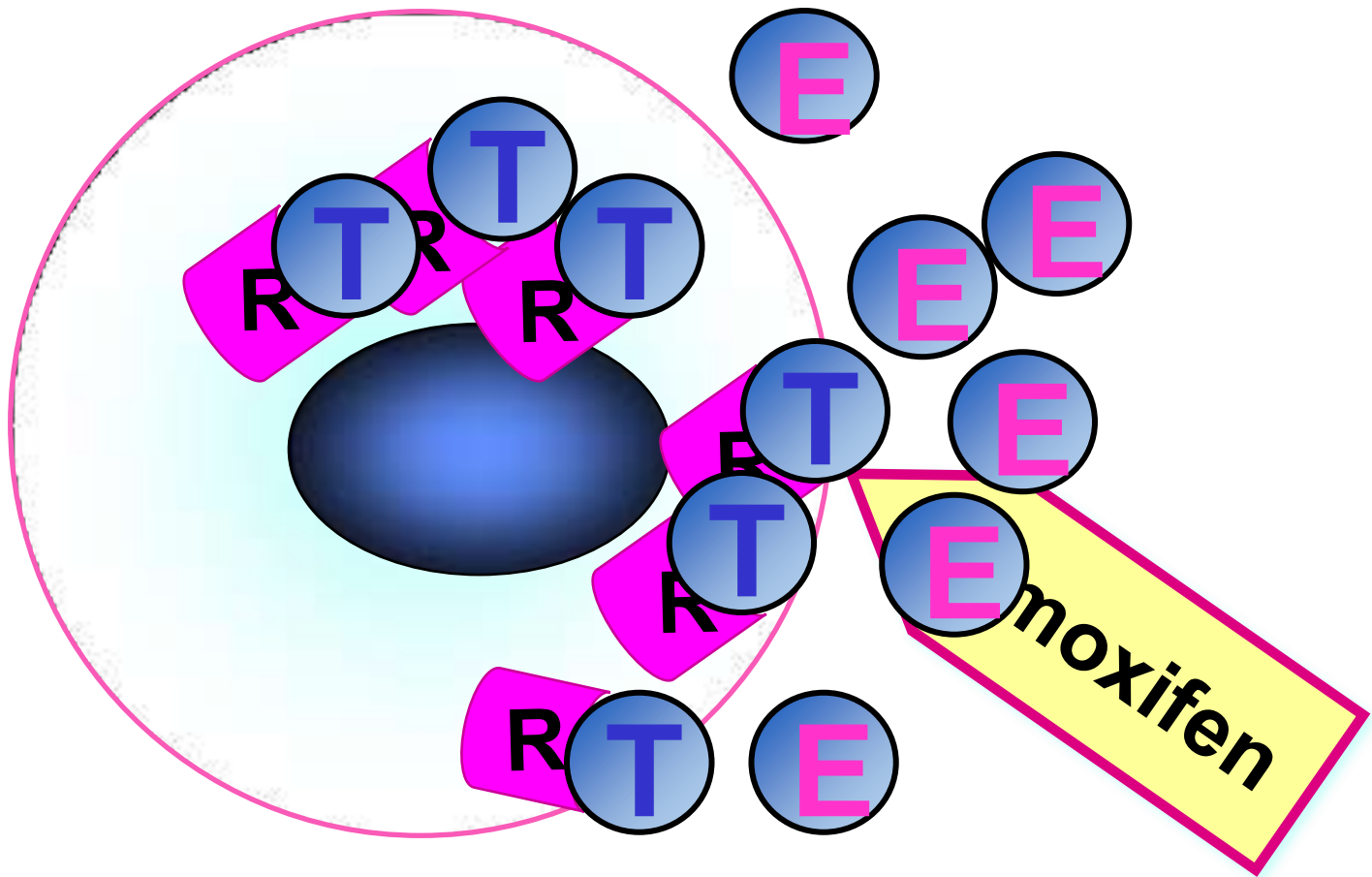
Pazienti 'ORMONOSENSIBILI'



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.

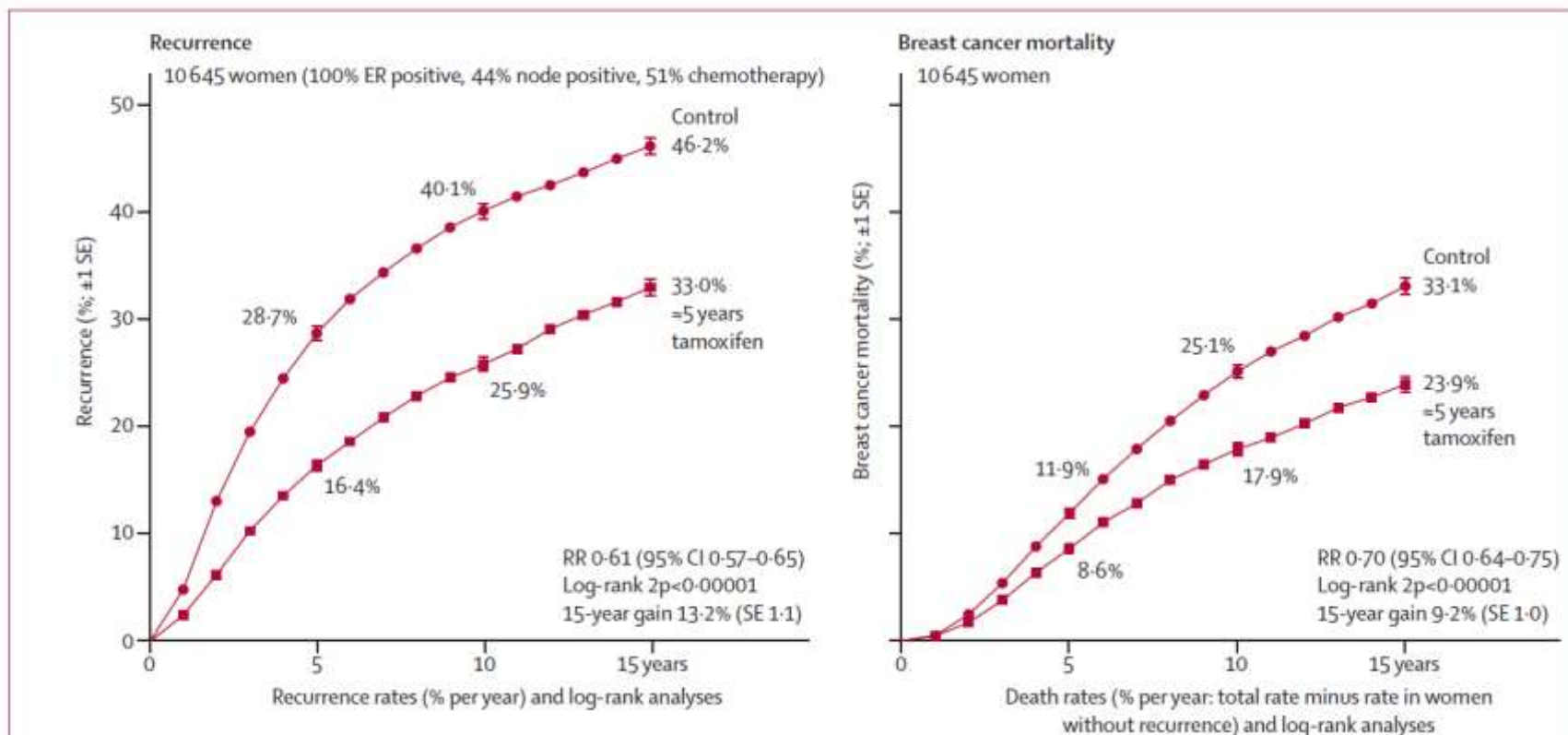
Premenopausa



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.

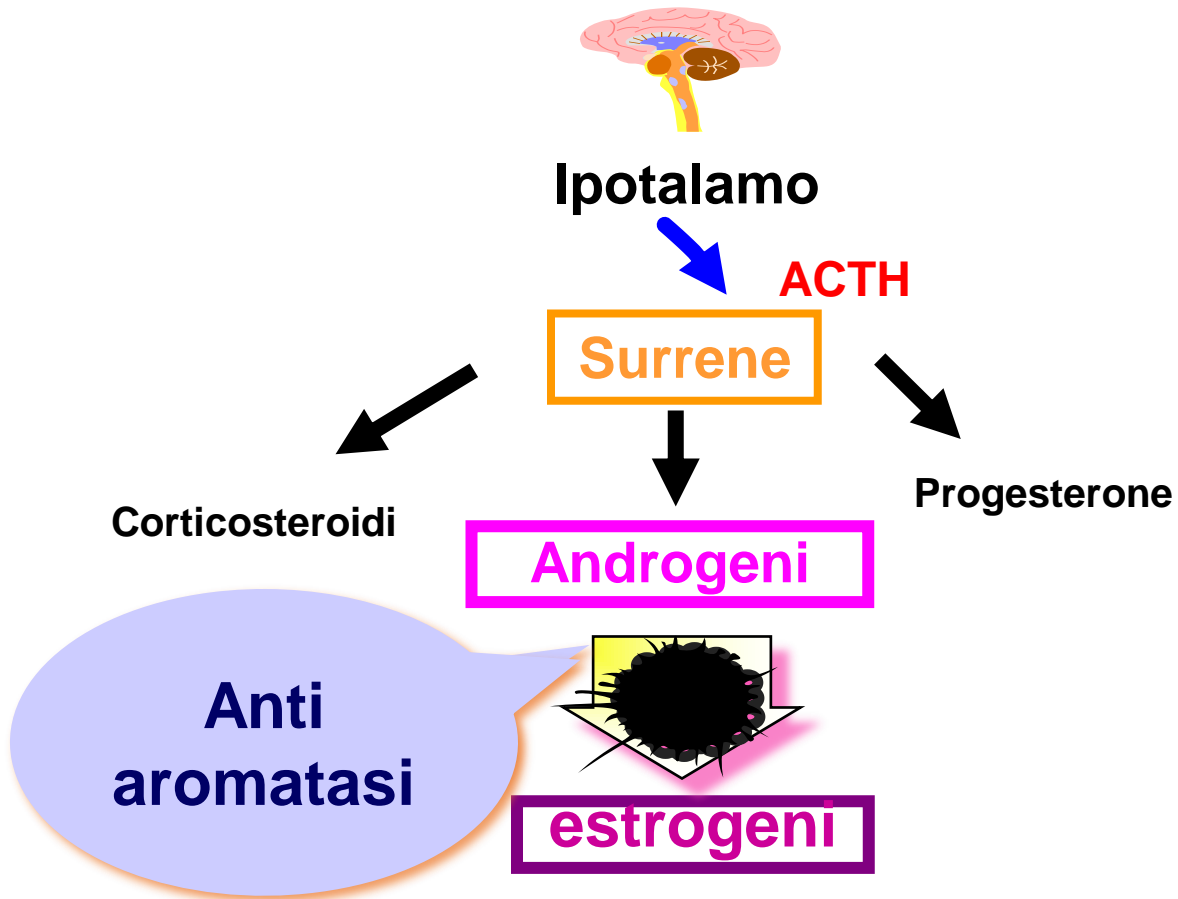
Efficacia di 5 anni di tamoxifene sul rischio di recidiva e sulla mortalità



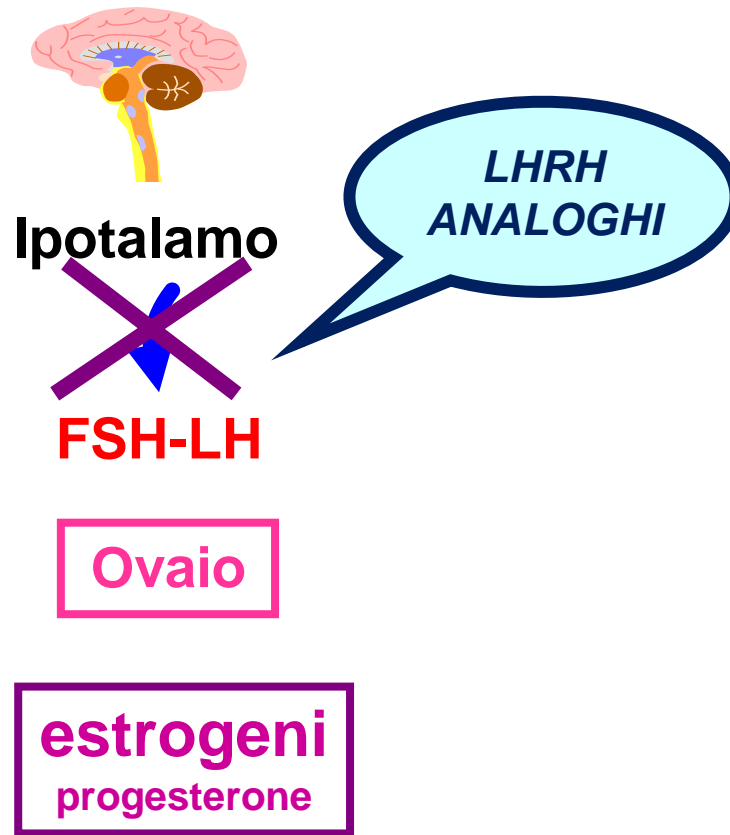
Inibitori dell'aromatasi

- 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

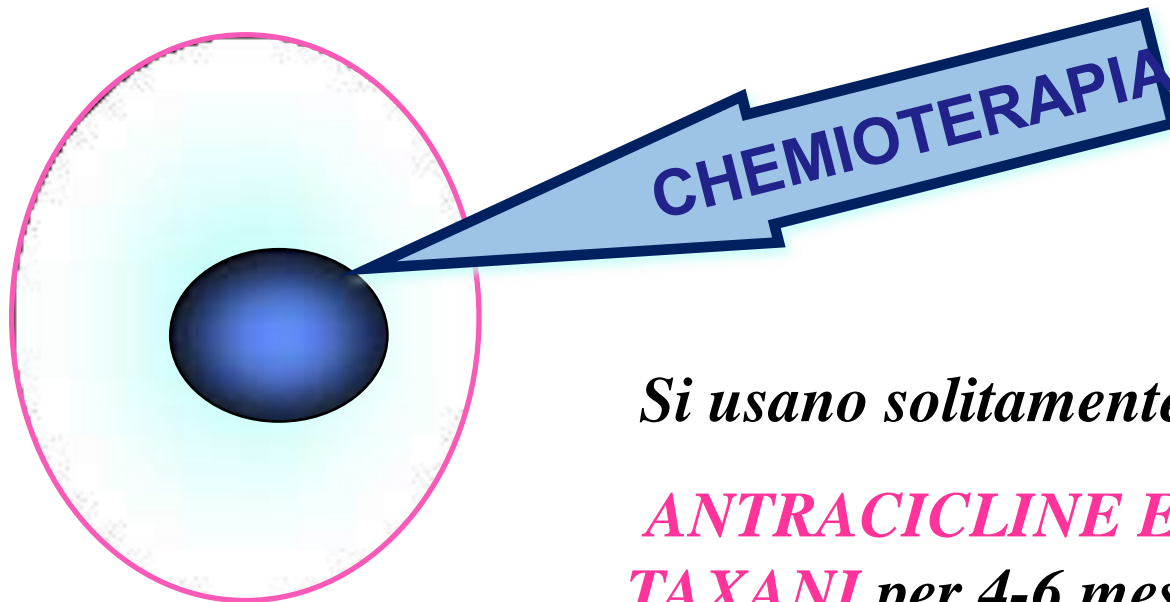
Ormonoterapia adiuvante

- 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

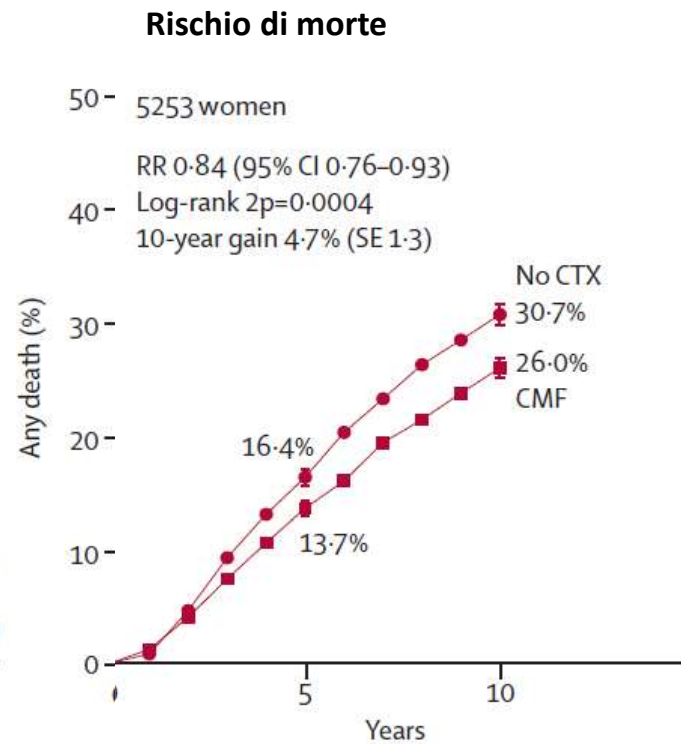
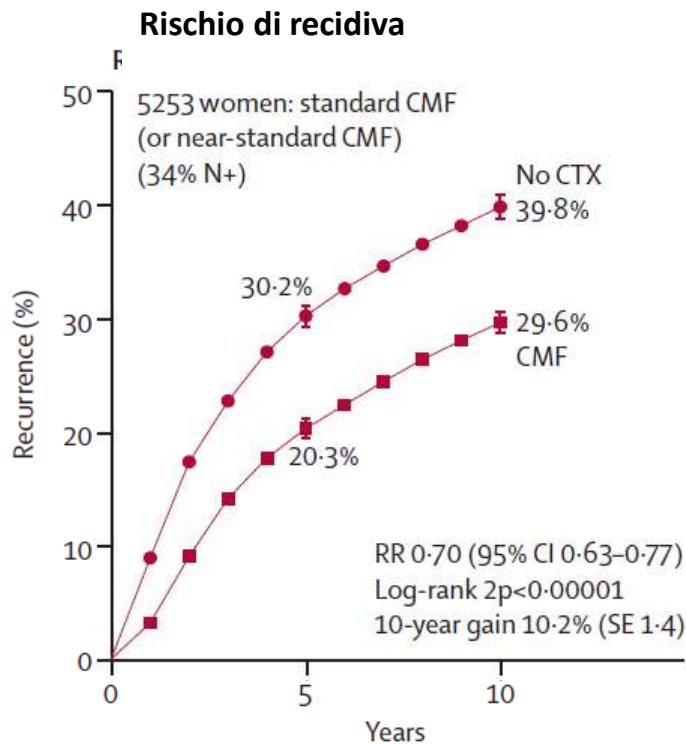


Si usano solitamente
ANTRACICLINE E
TAXANI per 4-6 mesi

Schemi di chemioterapia impiegati come trattamento adiuvante

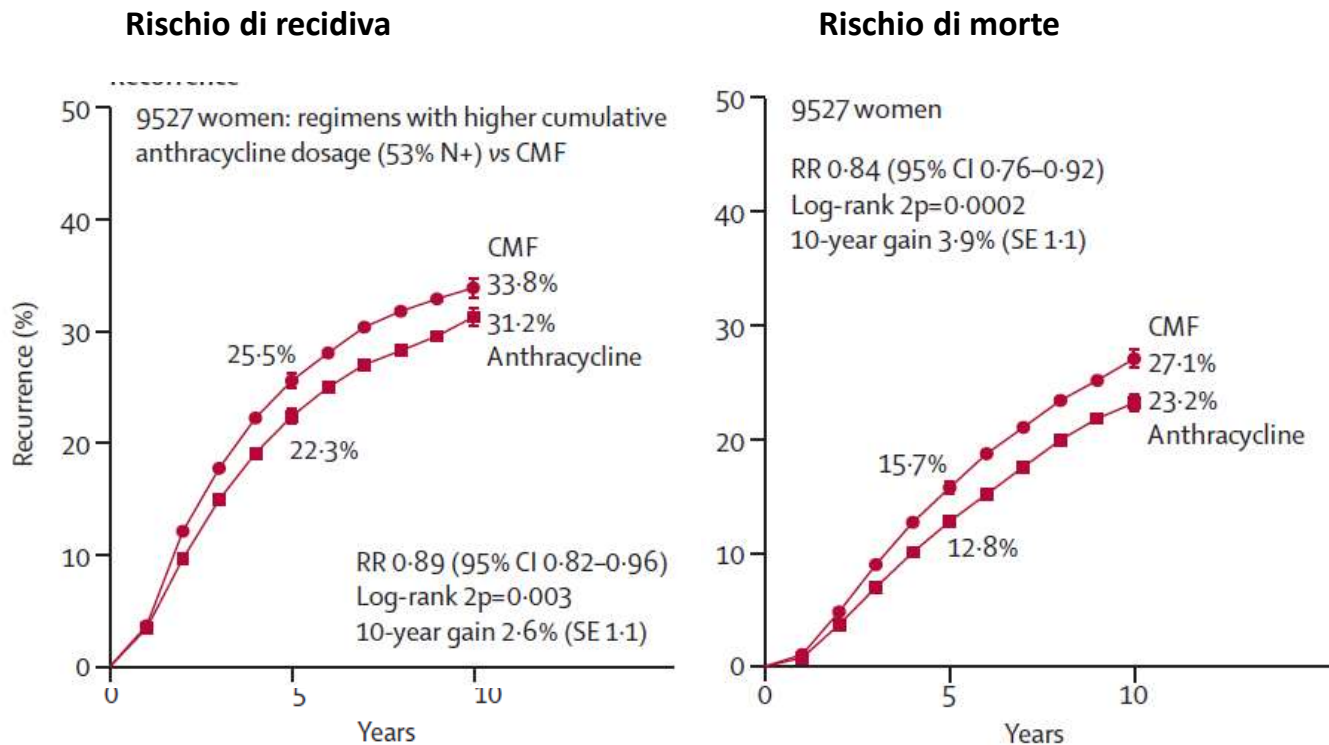
- Regimi “di prima generazione”
 - es. CMF
- Regimi “di seconda generazione”
 - Schemi di poli-chemioterapia con antracicline
 - Schemi considerati “a bassa efficacia” (EC, AC)
 - Schemi considerati “ad elevata efficacia” (FEC, FAC)
- Regimi “di terza generazione”
 - Schemi con antracicline e taxani

Efficacia della chemioterapia adiuvante: CMF vs no terapia



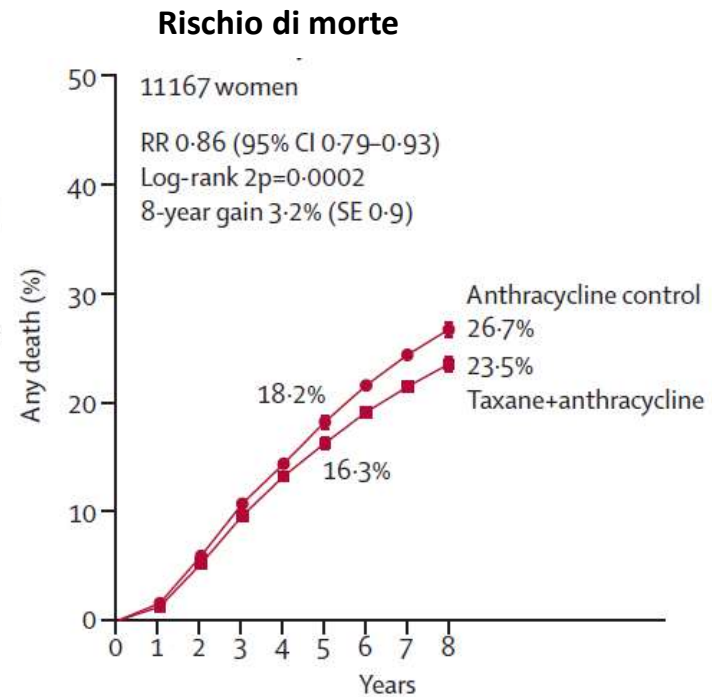
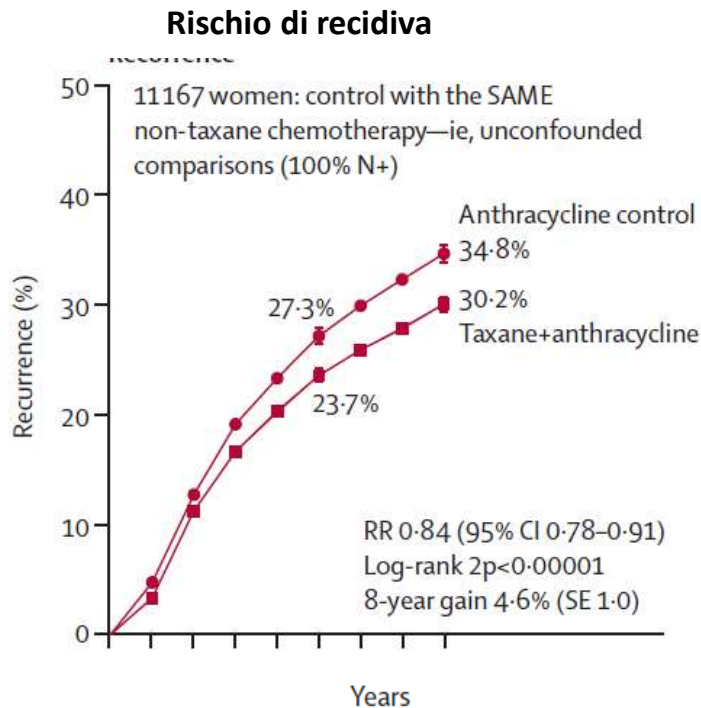
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Lancet 2012; 379:432-44

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

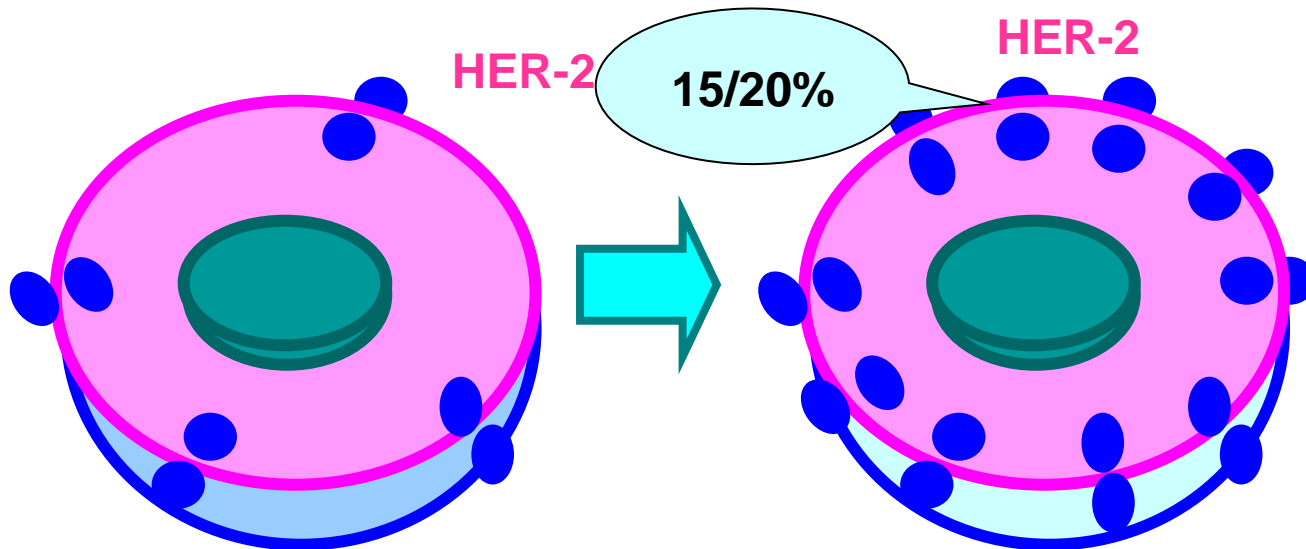


Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Lancet 2012; 379:432-44

LA TERAPIA “TARGET O BERSAGLIO”

TERAPIA BIOLOGICA ANTI HER-2

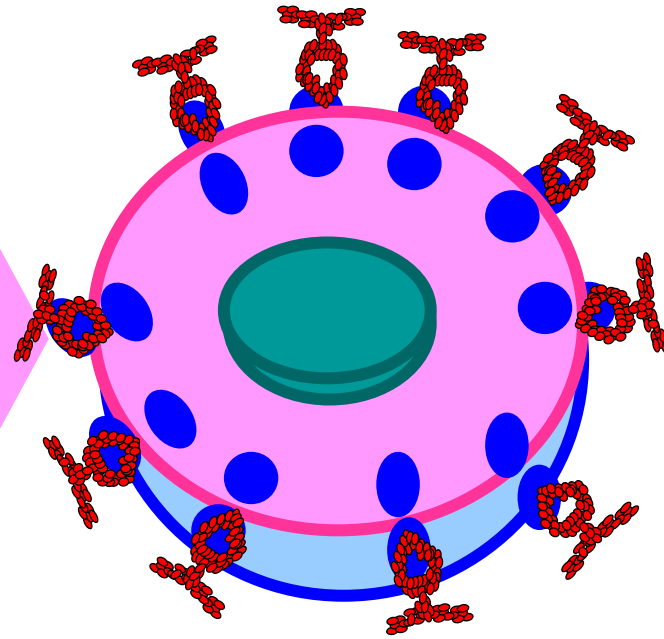
HER2-Addiction



I tumori HER-2 positivi
sono sempre a prognosi peggiore

Trastuzumab

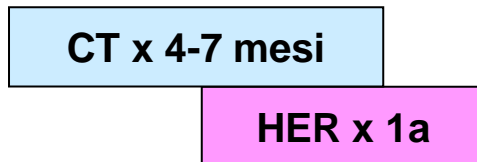
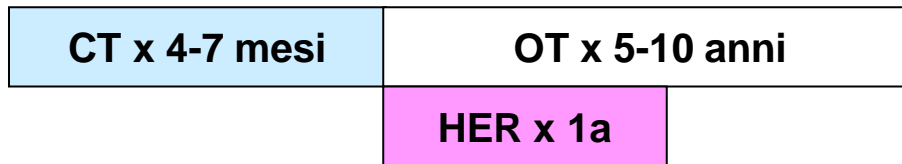
**Anticorpo
monoclonale
umanizzato
anti-HER2
alta affinità
alta specificità**



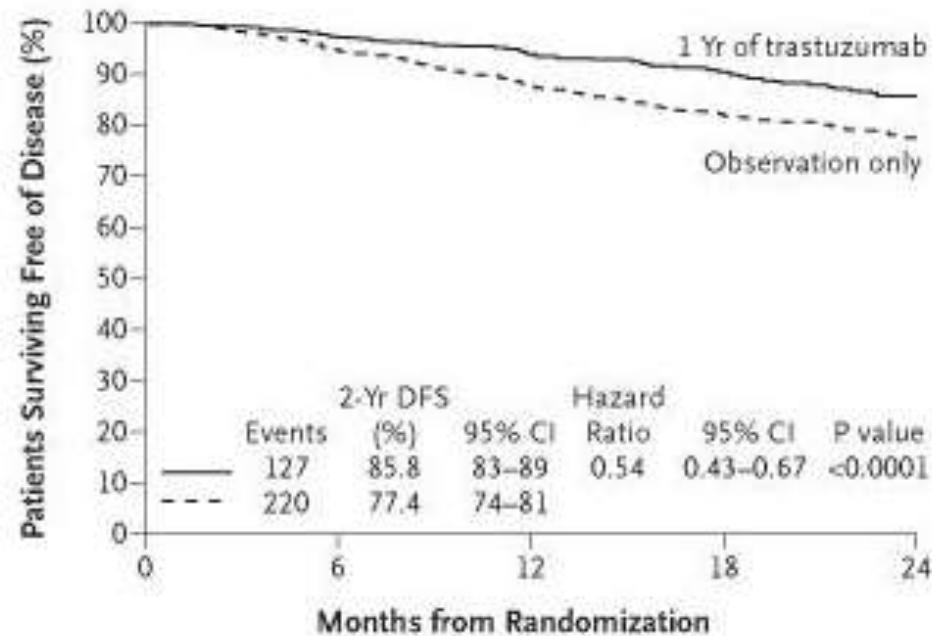
**I tumori HER2 positivi sono a prognosi peggiore
pertanto fanno quasi sempre anche la
chemioterapia**

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