

TERAPIA MEDICA ADIUVANTE NEL CARCINOMA MAMMARIO

Gruppo di lavoro

Coordinatori: G. Masci (Milano) – C. Carnaghi (Castellanza) – E. Ferraro (Milano)

INTRODUZIONE

Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinico-patologiche possono presentare un decorso clinico differente. Il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione dopo il trattamento chirurgico vista la significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia, con la terapia endocrina e con la terapia biologica (trastuzumab). I dati di follow-up a 10 e 15 anni dimostrano che la terapia adiuvante determina una riduzione costante del rischio di recidiva o di morte pari a circa il 25%.

Per molti decenni il tumore della mammella è stato caratterizzato e classificato sulla base delle dimensioni (T), della diffusione linfonodale (N) e a distanza (M) al momento della diagnosi, e stadiato secondo il sistema TNM. Oggi si considerano numerosi altri fattori per una corretta classificazione dei tumori mammari e della stima del loro rischio di ripresa a distanza. In particolare la biologia cellulare e più recentemente quella molecolare hanno aperto ampie prospettive conoscitive, e quest'area di ricerca è in continua e progressiva espansione.

FATTORI PER LA SCELTA DEL TRATTAMENTO

La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede una attenta valutazione di diversi fattori, alcuni correlati con le caratteristiche del tumore, in particolare con il profilo biologico, e altri dipendenti dal paziente. Nel processo decisionale è essenziale prendere in esame i fattori prognostici, i fattori predittivi di risposta ad un trattamento antitumorale e il sottotipo biologico della malattia. Si distinguono:

- Fattori prognostici che forniscono informazioni sull'outcome clinico del paziente al momento della diagnosi indipendentemente dal tipo di trattamento
- Fattori predittivi di risposta indicativi della probabilità di rispondere ad uno specifico trattamento.

Alcuni elementi della biologia del tumore, come lo stato di espressione dei recettori ormonali, la positività per HER2, il grading istologico e la velocità di proliferazione (più comunemente espressa in termini di ki67%), hanno un valore sia prognostico che predittivo. La combinazione di questi elementi e la variabilità del profilo genetico rende questa neoplasia estremamente eterogenea e conseguentemente rende difficoltosa l'impostazione terapeutica.

L'ultimo Consenso di St Gallen suggerisce una classificazione dei carcinomi mammari basata sulla biologia del tumore e sulla signature genomica prevedendo approcci terapeutici differenti in base al sottotipo. Si distinguono essenzialmente tre gruppi: tumori HER2-positivi (recettori ormonali +/-), ER positivi (Luminal A-like, Luminal B-like, intermedi) e Triplo negativi.

HER2-positivi: sono caratterizzati dall'espressione di HER2 (score 3+ in immunohistochimica) o amplificato (FISH o altre metodiche). Sono tumori che indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali beneficiano di un trattamento chemioterapico associato ad una terapia target anti-HER2. In assenza di trattamento sistemico, la positività per HER2 rappresenta un marker di cattiva prognosi. A seconda dall'espressione dei recettori ormonali si distinguono due sottotipi: recettori ormonali positivi-HER2 positivi e recettori ormonali negativi-HER2 positivi. La positività dei recettori ormonali è predittiva di risposta al trattamento ormonale sequenziale.

ER-positivi: si definiscono come tumori con espressione dei recettori estrogenici (ER) e progestinici (PgR) determinati in immunohistochimica e negatività per HER2. Rappresenta il gruppo a miglior prognosi. In questi pazienti è indicata la terapia endocrina come trattamento adiuvante e la chemioterapia può essere omessa. In base al livello di espressione recettoriale, al grado di differenziazione e alla frazione di proliferazione si suddividono in:

- Luminal A-like: elevata espressione recettoriale, basso indice proliferativo e basso grado di differenziazione.
- Luminal B-like: elevata espressione recettoriale, basso indice proliferativo e basso grado di differenziazione.
- Intermedio: profilo con caratteristiche intermedie tra luminal A-like e luminal B-like.

Triplo negativo: mancano dell'espressione dei recettori ormonali e di HER2. Sono i tumori mammari a peggior prognosi e il trattamento chemioterapico adiuvante è indicato ed è l'unica opzione terapeutica. Il sottotipo basal-like è caratterizzato da una aumentata espressione delle citocheratine mioepiteliali basali (CK5/6 e CK 17). Sono compresi nel gruppo del triplo negativo alcuni istotipi speciali come il midollare tipico e l'adenoido-cistico, a basso rischio di ripresa.

Nell'ambito dei tumori endocrino-responsivi, per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare le pazienti che possono beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante, c'è la possibilità di ricorrere alla definizione del profilo genomico del tumore tramite specifici pannelli di "gene expression signatures".

I casi in cui il profilo genetico del tumore può essere determinante nella decisione terapeutica sono rappresentati dai tumori endocrino-responsivi in cui lo stadio e i fattori biologici non permettono di delineare un chiaro profilo di rischio di ricorrenza come ad esempio nei tumori con T di 1 and 3 cm, con linfonodi positivi da zero a 3 e con una frazione di proliferazione intermedia.

Nessuna utilità è dimostrata per i tumori pT1a/b, grado 1, ER altamente espressi e N0 dove la chemioterapia non sarebbe indicata in nessun caso e nei tumori con caratteristiche di aggressività o in stadio III dove la chemioterapia è sicuramente indicata. Sono numerosi i test genetici per cui è stato dimostrato un valore prognostico: Oncotype DX (pannello di 21 geni), Mammaprint (pannello di 70 geni), PAM50 ROR® (pannello di 50 geni,) il punteggio EpClin®, e il Breast Cancer Index®. Oncotype Dx e Mammaprint sono gli unici test multigenitici ad essere stati analizzati prospetticamente e in cui erano inclusi un piccolo numero di pazienti con linfonodi positivi. Oncotype, Mammaprint, PAM50 ROR® sono stati approvati dall'FDA e sono i più utilizzati in Europa.

Questi test di profilo genomico, tuttavia, necessitano ancora di essere validati su base prospettica e su casistiche più ampie. Un altro limite riconosciuto riguarda la capacità d'individuare le recidive a distanza *versus* tutte le recidive e le ricadute precoci *versus* quelle tardive. Inoltre, nessuna di queste tecniche

fornisce delle indicazioni utili per la scelta del trattamento chemioterapico migliore da utilizzare nel *setting* adiuvante, laddove ve ne sia indicazione (Carey, L. A., 2013).

Esistono fattori prognostici che si sono dimostrati essere importanti ed utili nella scelta del tipo di trattamento quali:

Tipo istologico: l'istotipo duttale è il più frequente, ed è anche chiamato carcinoma duttale NOS (=not otherwise specified), rappresenta il 75% di tutti i tumori ed origina dalle cellule dei dotti. Il carcinoma duttale è quello che senza dubbio riveste la maggiore importanza clinica, essendo la forma di gran lunga più comune nonché quella con la prognosi peggiore.

Il carcinoma lobulare infiltrante, che rappresenta il 5-15% dei tumori mammari, tende a essere multicentrico e multifocale. Questo tipo di tumore sembrerebbe essere meno responsivo al trattamento chemioterapico rispetto al carcinoma duttale infiltrante, come assunto da studi retrospettivi di chemioterapia neoadiuvante in cui sono state ottenute più basse percentuali di risposte patologiche complete e di interventi conservativi. Gli istotipi tubulari, midollare, adenoide cistico, apocrino hanno una prognosi favorevole.

Dimensioni del tumore: non è stabilito un valore soglia al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere considerato a cattiva prognosi. Per i tumori pT1a (< 5 mm) e pT1b (< 1 cm) la valutazione del rischio deve considerare altri parametri prognostici, quali lo stato dei linfonodi ascellari, grading, Ki-67%, stato dei recettori ormonali e di HER2.

Recentemente è stato dimostrato che la multifocalità (presenza di più focolai di tumore separati da parenchima sano) ha un impatto sulle metastasi linfonodali, aumento delle recidive locali e aumento del rischio di morte cancro-correlata. E' stato coniato anche il termine di "carcinoma diffuso" intendendo come tale un tumore a crescita di solito lobulare che si diffonde coinvolgendo uno o più quadranti. Sia la crescita multifocale che quella diffusa hanno un rischio rispettivamente di 4.14 e 2.75 volte superiore di morte per malattia indipendentemente dall'immunofenotipo tumorale (Pekar G et al. Cancer 2013)

Stato dei linfonodi ascellari: La positività dei linfonodi ascellari rappresenta il principale fattore prognostico negativo anche se è un dato da valutare unitamente agli altri fattori prognostici. La positività dei linfonodi ascellari è considerata indicativa del fatto che il tumore possa aver iniziato una diffusione sistemica ed è quindi più probabile l'esistenza in sede periferiche di microfocolai metastatici, sebbene non ancora rilevabili radiologicamente e clinicamente. Pertanto, le pazienti con linfonodi positivi ≥ 4 all'esame istologico vengono indirizzate ad un trattamento farmacologico chemioterapico sistemico precauzionale. Nelle pazienti con un numero di linfonodi coinvolti da 1 a 3 si considerano gli altri fattori prognostici (dimensione del tumore, grading, recettori ormonali, indice proliferativo e invasione vascolare). L'impatto della presenza delle cellule tumorali isolate (ITC) o di micrometastasi nel linfonodo sentinella sulla prognosi non viene considerato rilevante.

Stato dei recettori ormonali (ER e PgR): lo stato dei recettori ormonali è un fattore importante nella pianificazione del trattamento adiuvante. E' importante definire lo stato sia dei recettori estrogenici che progestinici e riportare la percentuale delle cellule positive che deve essere valutata come una variabile quantitativa continua. Le nuove raccomandazioni dell'ASCO per la determinazione immunoistochimica dei recettori ormonali considerano positivi i tumori con almeno 1% di cellule positive. Esiste comunque una relazione tra i livelli di positività dei recettori ed i benefici ottenuti con i trattamenti ormonali sia nella malattia metastatica che nel setting adiuvante e neoadiuvante. Pertanto i tumori con elevati livelli di recettori sono quelli che hanno maggiori probabilità di beneficiare di una terapia ormonale sebbene molti altri fattori possono influenzare l'ormonoresponsività dei tumori come lo stato di HER-2, il grado istologico ed il Ki67.

Stato di HER2: HER2/neu (recettore del fattore di crescita epiteliale umano 2), è una proteina che appare sulla parte esterna di alcune cellule tumorali e rappresenta una componente importante per la crescita e la sopravvivenza della cellula. Un tumore è detto HER2/neu-positivo quando è presente all'interno delle cellule tumorali un elevato numero di geni HER2/neu. L'elevato numero di geni HER2/neu determina la presenza di una grande quantità di proteine HER2/neu sulla superficie delle cellule. La positività HER2/neu si presenta in circa il 15-25% di tutti i tumori al seno ed è associata alle forme più aggressive di cancro. L'espressione di HER2/neu aiuta a pianificare il trattamento. Sia l'American Society for Clinical Oncology che la National Comprehensive Cancer Network raccomandano i test HER2/neu per tutti i tumori. La sovraespressione di HER-2 rappresentano un consolidato fattore prognostico e un fattore predittivo di risposta ai farmaci anti-HER2 (ad esempio, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab) e verosimilmente di resistenza al tamoxifene.

Grado istologico: un grado istologico elevato (G3) è considerato un fattore prognostico sfavorevole. Più difficile è la valutazione di un grado istologico intermedio (G2): analizzando il profilo genico (97 geni) del grado istologico intermedio (test non ancora disponibile per un uso routinario) si è visto che spesso il G2 viene riclassificato come G3 o G1.

Attività proliferativa: l'attività proliferativa misurata con il Ki67 labeling index (percentuale di nuclei di cellule tumorali che si colorano con l'anticorpo per la proteina Mib1 codificata dal gene KI67) è oggi un fattore prognostico riconosciuto ed esprime la percentuale di cellule tumorali che hanno la potenzialità di duplicarsi. Viene fornita una percentuale che va da 0 a 100. Ad oggi tuttavia non è ancora possibile definire con assoluta certezza un valore soglia unico al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere definito a bassa o ad elevata attività proliferativa al fine di predire l'efficacia della chemioterapia o della ormonoterapia. Esistono inoltre problematiche relativamente alla standardizzazione dei metodi. Il valore soglia secondo le ultime indicazioni è il 20%: oltre questo valore il tumore viene considerato proliferativo e, di conseguenza, più aggressivo.

Alcuni studi hanno mostrato il suo valore prognostico e la sua utilità nel predire la risposta e l'outcome clinico. In uno studio condotto su 357 tumori della mammella studiati con i profili di espressione genica, nei 144 casi identificati come luminali in base alla metodica molecolare, è stato identificato all'immunoistochimica un cut-off del Ki67 pari al 14%, in grado di separare i casi luminali A dai luminali B/HER2-negativi.

Invasione vascolare: L'invasione vascolare peritumorale risulta presente nel 23% dei tumori ed è stata associata ai tumori di grado più elevato e a dimensioni del tumore più grandi. La presenza dell'invasione vascolare peritumorale ha aumentato la recidiva loco-regionale e a distanza ed è risultata associata significativamente alla riduzione del tempo di sopravvivenza senza malattia. Recentemente numerosi studi di coorte e randomizzati sostenuti da analisi statistiche multivariate hanno confermato l'importanza prognostica dell'invasione vascolare nel carcinoma mammario (Ejlertsen BE et al. JNCI 2009).

Età della paziente: l'età della paziente non deve essere considerato di per sé un fattore limitante un trattamento sistemico adiuvante ma deve essere considerato un fattore di scelta personalizzata. Una età > 35 anni è considerato un fattore prognostico negativo.

Infiltrato linfocitario: un elevato livello d'infiltrazione linfocitaria peri/intra-tumorale, individuato attraverso l'analisi dei profili d'espressione dei geni di attivazione leucocitaria, è stato correlato ad una migliore risposta alla chemioterapia sistemica primaria, con intento neoadiuvante. L'associazione più rilevante è stata riscontrata nei sottotipi ER- e HER2+(Gu-Trantien et al., 2013). Nel cancro al seno linfonodo-positivo, ER- / HER2-, l'aumento dell'infiltrazione linfocitaria è risultato associato a una prognosi eccellente. Sono necessarie ulteriori valutazioni della utilità clinica dei linfociti che infiltrano il tumore in questo contesto. Questi dati supportano anche la valutazione di approcci immunoterapici in sottotipi selezionati di carcinoma mammario (Loi S et al, JCO 2013).

Recettori per androgeni: alcuni studi dimostrerebbero un importante ruolo degli androgeni nella progressione dei tumori tripli negativi aprendo così la strada ad una nuova era di trattamento ormonale fino ad oggi basato sostanzialmente sul controllo degli estrogeni. I tumori tripli negativi, sebbene la loro crescita non dipenda da estrogeni, progesterone, né al gene HER2, mancando i corrispettivi recettori sulle cellule tumorali, la loro crescita sarebbe comunque dipendente dagli ormoni. Alcuni studi recenti ha infatti dimostrato che la proliferazione di molti sottotipi di tumori della mammella tripli negativi dipende dalla presenza di recettori per gli androgeni. In particolare questi recettori regolerebbero la produzione dell'amfiredulina, una proteina nota per essere un driver di crescita tumorale. Anche in questo caso, l'impiego di anti-androgeni, come l'enzalutamide, attraverso il blocco dei recettori per gli androgeni, riduce la produzione di amfiredulina e potrebbe comportare il blocco della crescita dei tumori tripli negativi (McNamara KM, et al Breast Cancer Res Treat. 2014; T.A. Traina, et al. JCO, 2015).

TERAPIA ORMONALE

L'ormonoterapia consiste nella somministrazione di farmaci che bloccano l'attività degli estrogeni, ritenuti coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di almeno un terzo dei tumori mammari. Si fa presente che nelle donne prima della menopausa la maggior parte degli ormoni sessuali femminili circolanti è liberata nel sangue dalle ovaie. Mentre nelle donne dopo la menopausa le ovaie non producono più ormoni e gli estrogeni circolanti sono prodotti da tessuti periferici dell'organismo (soprattutto il tessuto adiposo, i muscoli, la pelle) a partire dagli androgeni prodotti dalle ghiandole surrenali.

A seconda del meccanismo di azione i farmaci ormonali si distinguono in antiestrogeni, come il tamoxifene, che impediscono alle cellule tumorali di utilizzare gli estrogeni prodotti dall'organismo, inibendo così la loro crescita, o bloccando la produzione degli estrogeni stessi come nel caso degli inibitori dell'aromatasi di cui fanno parte il letrozolo, l'anastrozolo e l'exemestane. Inoltre, della terapia ormonale fanno parte anche gli analoghi dell'LH-RH (detti anche down-regulator ipofisari) che inducono la menopausa farmacologica attraverso il blocco degli ormoni ipofisari che stimolano la sintesi degli estrogeni.

L'ormonoterapia è indicata per tutte le pazienti con tumori che esprimono almeno ER-positivo ($\geq 1\%$) oppure PgR-positivo ($\geq 1\%$) mentre non è indicata nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR negativo: $< 1\%$).

La terapia ormonale si può attuare in sequenza dopo la chemioterapia oppure da sola nei casi in cui rappresenti il solo trattamento indicato. Se indicata, normalmente la terapia ormonale subentra al termine della chemioterapia adiuvante.

Negli ultimi anni una serie di studi clinici hanno modificato le indicazioni alla terapia ormonale. Sulla base dei risultati degli studi TEXT (Pagani O, et al. N Engl J Med 2014) e SOFT (Regan MM et al. JCO 2016; Bellet M et al JCO 2016) è venuta meno l'assegnazione esclusiva del tamoxifene in premenopausa e quella degli inibitori dell'aromatasi in postmenopausa.

Un'altra novità nell'ambito del trattamento ormonale adiuvante è rappresentato dalla cosiddetta "terapia extended" ovvero prolungata per una durata complessiva di 7-10 anni. La durata del trattamento prima dello studio ATLAS (Davies C et al Lancet 2013), aTTom (Gray RG et al. JCO 2013) e MA -17 (Goss PE et al. Ann Oncol 2013), era considerata non superiore ai 5 anni. Anche la stessa indicazione alla soppressione ovarica (ottenuta con LH- RH analogo o ovariectomia o radioterapia ovarica ablativa), per effetto dei risultati di alcuni degli studi suddetti, ha subito delle notevoli variazioni. Ma vediamo in maggiore dettaglio i risultati degli studi sopra citati.

Studi TEXT e SOFT

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2017
Terapia medica del carcinoma mammario

La premessa dei due studi era verificare se l'inibitore dell'aromatasi, sino ad allora utilizzato nella sola fase postmenopausale, poteva avere un ruolo anche nella premenopausa nel trattamento adiuvante di donne con carcinoma mammario endocrino-responsivo. Si tratta di due studi randomizzati di fase III che hanno coinvolto più di 5.700 donne con carcinoma mammario ER e/o PgR positivo per rispondere al quesito sul ruolo degli agenti antiaromatasi in premenopausa.

Nel 2011 lo Steering Committee ha deciso di effettuare una analisi congiunta dei due trial al fine di favorire una più precoce maturazione dei risultati. Tale analisi ha incluso 4.690 pazienti. I trial TEXT e SOFT prevedevano l'assegnazione ad uno dei seguenti trattamenti:

- Tamoxifene con soppressione della funzione ovarica (T+OFS)
- Exemestane con soppressione della funzione ovarica (E+OFS)
- Tamoxifene in monoterapia (solo lo studio SOFT aveva questo braccio, non incluso nell'analisi combinata).

La soppressione della funzione ovarica è stata ottenuta mediante l'impiego di uno dei seguenti approcci: LHRH analogo (triptorelina), ooforectomia, irradiazione delle ovaie.

I risultati dell'analisi combinata sono stati presentati al meeting ASCO 2014 in sessione plenaria, ad un follow-up mediano di 5.7 anni e dopo 514 (11%) eventi di disease free survival (DFS).

Le donne che hanno ricevuto E+OFS hanno ottenuto un significativo vantaggio in DFS (HR=0.72; 95% IC 0.60-0.85; p=0.0002) rispetto alle donne trattate con T+OFS. In particolare, la DFS a 5 anni è stata pari a 91.1% vs 87.3% (E+OFS vs T+OFS). Inoltre, nelle pazienti che hanno ricevuto E+OFS sono state osservate una riduzione del rischio di recidiva mammaria (HR=0.66, 95% IC 0.55-0.80; p<0.0001) e una riduzione del rischio di recidiva a distanza (HR=0.78, 95% IC 0.62- 0.97; p=0.02). Nessuna differenza significativa è emersa in OS (HR=1.14, 95% IC 0.86-1.51) fra i due trattamenti (OS a 5 anni in E+OFS vs T+OFS: 95.9% vs. 96.9%), dato giudicato ancora prematuro alla luce del breve follow-up.

In termini di effetti collaterali, nel gruppo E+OFS è stata osservata una maggiore incidenza di artromialgie, osteoporosi, fratture ossee e sintomi menopausali (secchezza vaginale, perdita della libido, dispareunia). Di contro, fra le donne trattate con T+OFS vi è stato un maggiore riscontro di eventi tromboembolici, vampate di calore, sudorazione e incontinenza urinaria.

Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario potenzialmente endocrinosensibile, la combinazione di soppressione della funzione ovarica e inibitore dell'aromatasi (exemestane) rappresenta una nuova opzione terapeutica nel setting adiuvante. La dimostrazione di un vantaggio assoluto del 4% rispetto al trattamento con soppressione ovarica e tamoxifene, riflette una riduzione in eventi locali, locoregionali, controlaterali e a distanza. La maggioranza (60%) dei primi eventi (recidiva, secondi tumori invasivi, morti) si è manifestata con localizzazioni secondarie di malattia.

Studi: ATLAS, aTTom, MA -17

Questi studi hanno modificato l'indicazione alla durata della somministrazione della terapia ormonale che per lungo tempo è stata indicata per 5 anni. Lo studio ATLAS è stato condotto su 12.894 donne con carcinoma mammario (ER positivo, negativo o non noto) che, al termine dei 5 anni di Tamoxifene, sono state randomizzate a interrompere il tamoxifene oppure a proseguirlo per ulteriori 5 anni. I dati di efficacia sono stati calcolati includendo le 6.846 pazienti con malattia ER-positiva, mentre i dati di sicurezza sono stati ottenuti valutando il totale delle pazienti (con stato ER negativo, positivo o non noto). Tra le 6.846 donne con carcinoma mammario ER positivo, la prosecuzione del Tamoxifene per ulteriori 5 anni ha determinato una riduzione del rischio di recidiva (617 recidive nelle 3428 donne randomizzate alla prosecuzione vs 711 nei 3418 controlli, p=0,002), di mortalità per carcinoma mammario (331 vs 397 morti, p=0,01) e di mortalità per ogni causa (639 vs 722 morti, p=0,01). Tale riduzione è apparsa più marcata dopo

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2017
Terapia medica del carcinoma mammario

10 anni dalla diagnosi (recurrence rate ratio [RR] 0,90 [95% CI 0,79-1,02] durante gli anni 5-9 e 0,75 [0,62-0,90] negli anni successivi; breast cancer mortality RR 0,97 [0,79-1,18] durante gli anni 5-9 e 0,71 [0,58-0,88] negli anni successivi).

Il rischio cumulativo di carcinoma dell'endometrio, calcolato sulla totalità delle pazienti arruolate (12.894), durante gli anni 5-14 è stata del 3,1% ma con una mortalità del 0,4% per le donne randomizzate a proseguire il trattamento verso il 1,6% (mortalità 0,2%) del braccio di controllo. Quindi l'aumento assoluto della mortalità era del 0,2%, tale da non inficiare il beneficio del prolungamento a 10 anni del tamoxifene.

Di recente sono stati presentati i risultati aggiornati dello studio aTTom in cui, tra il 1991 e il 2005, 6.953 pazienti (2.755 con ER positivo e 4198 con ER non determinato) che avevano assunto tamoxifene per 5 anni, sono state randomizzate ad interrompere tale trattamento o a proseguire tamoxifene per altri 5 anni. Tamoxifene per 10 anni ha portato ad una riduzione nel numero di recidive di carcinoma mammario (580 pazienti delle 3.468 vs 672 pazienti delle 3.485; $p = 0,003$); tale riduzione è risultata tempo dipendente, con una RR (rate ratio) di 0,99 durante gli anni 5- 6 (IC 95%: 0,86 – 1,15), di 0,84 negli anni 7 – 9 (IC 95%: 0,73 – 0,95) e di 0,75 nei successivi (IC 95%: 0,66 – 0,86). Il trattamento più lungo ha ridotto anche la mortalità per tumore mammario (392 decessi vs 443, dopo la recidiva; $p = 0,05$), con una RR di 1,03 (IC 95%: 0,84 – 1,27) negli anni 5 - 9 e di 0,77 (IC 95%: 0,64 – 0,92) successivamente, e la mortalità globale (849 decessi vs 910; $p = 0,1$), con una RR di 1,05 (IC 95%: 0,90 – 1,22) negli anni 5 - 9 e di 0,86 (IC 95%: 0,75 – 0,97) successivamente.

Sono stati diagnosticati 102 vs 45 tumori endometriali (RR = 2,20, IC 95%: 1,31 – 2,34; $p < 0,0001$), con 37 (1,1%) vs 20 (0,6%) decessi (rischio assoluto 0,5%; $p = 0,02$)¹⁰⁷.

Nello studio MA.17 la terapia di letrozolo per 5 anni dopo 4,5-6 anni di terapia adiuvante con tamoxifene rispetto a placebo ad un follow-up di 30 mesi ha evidenziato un vantaggio assoluto in DFS del 4,6% a favore del letrozolo. Il letrozolo ha determinato anche una riduzione del rischio di morte ma solo nel gruppo di pazienti con linfonodi-positivi.

Alle pazienti randomizzate nel braccio del placebo è stata offerta la possibilità di assumere letrozolo. Il trattamento è stato scelto da due terzi delle pazienti con un intervallo mediano dal termine della terapia con tamoxifene di 2,8 anni; va sottolineato che erano più spesso linfonodi positivi ed avevano ricevuto più frequentemente chemioterapia adiuvante. Ad un follow-up mediano di 5,3 anni le pazienti trattate con letrozolo hanno presentato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza libera da metastasi a distanza.

In una analisi per sottogruppi non pianificata, sono stati analizzati i risultati dello studio MA-17 suddividendole pazienti randomizzate dopo 5 anni di terapia con tamoxifene tra coloro che erano in premenopausa al momento della diagnosi di tumore della mammella e che durante il trattamento chemioterapico adiuvante o con tamoxifene erano andate in menopausa e coloro che erano già in menopausa alla diagnosi. Le pazienti che erano in premenopausa alla diagnosi avevano una prognosi peggiore ed hanno ottenuto un vantaggio dall'aggiunta di letrozolo in DFS a 4 anni significativamente superiore rispetto a quelle in postmenopausa alla diagnosi con un vantaggio assoluto di 10,1% vs 3,3%, rispettivamente. Anche il beneficio in DDFS e in OS erano superiori nelle donne in premenopausa alla diagnosi (4,8% verso 2,5% e 2,8% verso 0%, rispettivamente).

Un'analisi comprendente le pazienti trattate con placebo a cui, dopo l'unblinding dello studio, era stata offerta la possibilità di iniziare letrozolo o rimanere in osservazione, ha mostrato un miglioramento in DDFS (Distant Disease-Free Survival) sia per le pazienti premenopausali al momento della diagnosi (HR = 0,15; 95% CI 0,03 – 0,79; $p = 0,02$) che per le pazienti postmenopausali (HR = 0,45; 95% CI 0,22 – 0,94; $p = 0,03$) (Goss PE et al. Ann Oncol 2013).

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2017
Terapia medica del carcinoma mammario

In base ai risultati dello studio Ma17 il trattamento con antiaromatase dopo 5 anni di tamoxifene deve essere valutato considerando il rapporto beneficio/danno ed il rischio di ripresa della singola paziente.

Per quanto riguarda la soppressione ovarica con LH- RH analogo aggiunto al tamoxifene, nello studio SOFT non è stato evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di miglioramento della DFS. Pertanto, l'aggiunta di LH- RH al tamoxifene va valutata in base al rischio di ripresa di malattia della singola paziente, rischio valutato in relazione a caratteristiche della paziente (età) e del tumore (pT, pN, grado istologico, livelli di positività dei recettori ormonali, valore del Ki-67).

Nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con tumore HER2-negativo e recettori ormonali positivi a basso rischio di ripresa, l'aggiunta di LH-RH al tamoxifene non dovrebbe essere presa in considerazione, mentre nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con tumore HER2-negativo e recettori ormonali positivi ad alto rischio di ripresa, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene deve essere presa in considerazione.

Nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con tumore HER2-negativo e recettori ormonali positivi ad alto rischio di ripresa candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con un inibitore dell'aromatasi può essere preso in considerazione rispetto al tamoxifene .

Ad oggi il farmaco di scelta nelle donne in premenopausa a basso rischio di ripresa di malattia è rappresentato dal tamoxifene per 5 anni. Nelle donne in postmenopausa vi è un setting di pazienti a basso rischio di ripresa di malattia (Luminal A) in cui il tamoxifene per 5 anni può ancora essere considerato il farmaco di scelta. Nelle donne in post menopausa ad alto rischio di ripresa della malattia il farmaco di scelta è rappresentato da un inibitore dell'aromatasi (AI).

L'ormonoterapia adiuvante in postmenopausa contenente AI è superiore a quella con solo tamoxifene in tutti i sottogruppi di pazienti in termini di DFS. E' stata condotta una metanalisi EBCTCG su dati individuali di 31.920 pazienti postmenopausali con diagnosi di carcinoma mammario operato recettori ormonali positivi, arruolati nell'ambito di studi randomizzati che confrontavano 5 anni di AI verso 5 anni di Tamoxifene, 5 anni di Tamoxifene verso 2-3 anni di Tamoxifene seguiti da 3-2 anni di AI e 5 anni di AI verso 2-3 anni di Tamoxifene seguiti da 3-2 anni di AI.

Secondo la metanalisi 5 anni di AI riducono la breast cancer mortality a 10 anni di circa il 15% rispetto a 5 anni di Tamoxifene (EBCTCG. Lancet 2015)

Ad oggi non è possibile definire quale sia la strategia ottimale tra utilizzo degli AI upfront oppure sequenza con tamoxifene per 2-3 anni seguito da AI per 3-2 anni. Nelle pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia, esistono evidenze provenienti da analisi retrospettive di studi randomizzati di riduzione del rischio di recidiva a favore della strategia upfront verso la strategia switch.

Le pazienti che sviluppano tossicità in corso di trattamento con inibitore dell'aromatasi può essere considerato il passaggio a tamoxifene fino al completamento del trattamento ormonale x 5 anni totali.

STRATEGIA UPFRONT: INIBITORE DELL'AROMATASI VS TAMOXIFENE

Due studi di fase III randomizzati sulla strategia "upfront" hanno confrontato un inibitore dell'aromatasi per 5 anni anastrozolo nello studio ATAC e letrozolo nello studio BIG 1-98 verso tamoxifene per 5 anni (Buzdar A et al Lancet Oncol. 2008; Mouridsen H et al NEJM 2009).

Lo studio ATAC ha mostrato un vantaggio in DFS ad un follow-up mediano di 100 mesi del 2,4% assoluto ma nessun vantaggio significativo in OS. Lo studio BIG- 1-98 ha evidenziato un vantaggio assoluto in DFS ad un follow-up mediano di 76 mesi del 2,3% ed un vantaggio significativo in OS ma solo per l'analisi censored, ovvero escludendo le pazienti (il 25,2% della casistica) che dopo la prima analisi ad interim, effettuata ad un follow-up mediano di 25,8 mesi, hanno avuto la possibilità di cambiare il trattamento da tamoxifene a letrozolo.

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2017
Terapia medica del carcinoma mammario

I dati dello studio ATAC e BIG 1-98 sono stati analizzati in una metanalisi (9.856 pazienti), dove viene confermato un vantaggio assoluto in DFS ad un follow-up mediano di 5 e 8 anni del 2,9% e 3,9%, rispettivamente ($p < 0,00001$), senza vantaggio né in OS né in mortalità per carcinoma mammario. Il vantaggio in DFS è stato più evidente in termini di riduzione del rischio di sviluppare un tumore controlaterale ($HR=0,59$; $p=0,0009$) e una recidiva locale ($HR=0,70$; $p=0,003$), meno evidente in termini di riduzione del rischio di recidiva a distanza ($HR=0,82$; $p=0,002$)¹²¹.

STRATEGIA SWITCH : Tamoxifene per 5 anni vs tamoxifene per 2-3 anni seguito da AI per 3-2 anni

Cinque studi hanno fornito informazioni circa la strategia di switch confrontando tamoxifene per 5 anni vs tamoxifene per 2-3 anni seguito da AI per 3-2 anni e sono:

- IES (Morden JP et al JCO 2017);
- ABCSG-8 (Jakesz R et al. Cancer Res 2009, Dubsy PC et al. JCO 2010) ;
- ARNO 95 (Kaufmann M et al JCO 2007);
- N-SAS BC03 (Dubsy PC et al JCO 2010)
- Studio Italiano ITA (Boccardo F et al EJC 2013)

Il vantaggio assoluto in DFS è stato significativo in tutti gli studi (eccetto nello studio N-SAS BC03) con valori variabili dall'1,9% al 4,4%. Nello studio ITA il vantaggio assoluto raggiunto è stato del 10,5%. Un vantaggio significativo in OS (2,6% assoluto) è stato osservato nello studio ARNO 95 e IES se venivano considerate le pazienti con recettori ormonali positivi o sconosciuti (vantaggio assoluto del 2,4% ad un follow-up mediano di 91 mesi). Nello studio ABCSG-8 ad un follow-up di 76,7 mesi la differenza in OS è diventata significativa esaminando però solo le pazienti che non avevano effettuato il cross-over da tamoxifene ad anastrozolo dopo la pubblicazione dei dati preliminari.

La metanalisi di 4 di questi studi ha dimostrato che la strategia switch ha fornito un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia a 5 e 8 anni statisticamente significativa dell' 3,1% e 3,4% rispettivamente, e in sopravvivenza globale statisticamente significativo a 5 e 8 anni dell' 1,1% e del 2,2%, rispettivamente.

I dati degli studi IES, ABCSG-8, ARNO 95 e ITA sono stati inclusi in una metanalisi per un totale di 9.015 pazienti (Dowsett M et al JCO 2010). Ad un follow-up di 3 e 6 anni calcolato dalla data di switch (approssimativamente di 5 e 8 anni dalla data di diagnosi) si evidenzia un vantaggio per la sequenza in sopravvivenza libera da malattia del 3,1% e 3,6% rispettivamente ($p < 0,00001$) e in sopravvivenza globale del 1.1% e 2.2% ($p=0.004$) e in mortalità per carcinoma mammario del 0,7% e 1,7% ($p=0,02$).

Lo studio TEAM (Rea D et al Cancer Res 2009) ha confrontato exemestane per 5 anni con tamoxifene per 2,5-3 anni seguito da exemestane per 5 anni complessivi. Sono state randomizzate 9.775 donne in postmenopausa con tumori in stadio iniziale ormonoresponsivi. Ad un follow-up mediano di 5,1 anni non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in DFS anche in rapporto allo stato linfonodale (N- e N+), tempo alla ripresa e OS.

Malgrado il numero relativamente piccolo delle donne che hanno partecipato a questi studi i risultati sono stati decisamente incoraggianti, la mortalità in generale è diminuita nel gruppo trattato con la terapia "switch", probabilmente per un effetto combinato di migliore efficacia oncologica e ridotti effetti collaterali.

CHEMIOTERAPIA

Non tutte le donne con tumore invasivo necessitano di chemioterapia adiuvante, la valutazione viene fatta in base alle caratteristiche biologiche ed istologiche del tumore, al rapporto rischio-beneficio individuale e tenendo conto della preferenza della paziente. Generalmente, la chemioterapia adiuvante viene considerata per le pazienti in cui la malattia si è estesa ai linfonodi ascellari (specie se ≥ 4 linfonodi positivi) o presenta caratteristiche biologiche di aggressività (G3, K-67 >20%, ER e PgR negativi, angioinvasione presente ed estesa). Attualmente, in molti paesi l'analisi istologica viene affiancata anche dall'esito di un test genomico (es. Oncotype Dx, Mammaprint, PAM 50 etc). Questi test, sono un ausilio per distinguere i tumori a bassa probabilità di dare recidive, trattabili quindi solo con la terapia endocrina, da quelli a rischio più alto di recidivare, per i quali è consigliata anche una chemioterapia. L'analisi permette quindi di risparmiare terapie inutili e ed effetti collaterali pesanti alle pazienti che non ne hanno bisogno.

Nelle pazienti con tumore positivo per lo stato di HER2 la chemioterapia deve essere somministrata in combinazione o in sequenza con l'anticorpo monoclonale trastuzumab.

La chemioterapia adiuvante, è stata valutata in molti studi clinici, la cui sintesi di tutta l'evidenza scientifica disponibile, è rappresentato dalle metanalisi periodiche dei dati raccolti dagli studi randomizzati, metanalisi condotte dall'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). La metanalisi stima l'effetto medio dei diversi trattamenti disponibili e valuta se questo effetto differisce in particolari sottogruppi di pazienti. Nelle pazienti con carcinoma mammario operato candidate a trattamento chemioterapico adiuvante, dovrebbe essere preferita una polichemioterapia, in quanto, rispetto ad una monochemioterapia, determina vantaggio in DFS e OS. (EBCTCG. Lancet 2005).

I regimi contenenti antracicline (EC/AC/FEC/FAC/CEF), sono maggiormente preferiti e più efficaci dei regimi CMF-like, producendo una ulteriore riduzione del rischio di recidiva (RR=0,89) dell'11% e di mortalità (RR=0,84) del 16% (Peto R. et al. Lancet 2012). Il regime CMF può essere utilizzato in pazienti con controindicazioni ad uso di antracicline oppure in pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa.

Negli ultimi anni sono stati introdotti nella pratica clinica adiuvante regimi contenenti antraciclina e taxani somministrati in sequenza (AC/EC/FEC x 3-4 cicli seguiti da taxano) oppure in combinazione (TAC/TEC). Questi regimi che prevedono l'aggiunta del taxano determinano una riduzione del rischio di ricaduta e di morte del 16% e del 14% rispettivamente, che si traducono in un guadagno significativo in DFS e OS a 8 anni del 4,6 e del 3,2%, rispettivamente (EBCTCG. Lancet 2005).

I risultati dello studio BIG 2-98 (Francis P, et al. JNCI 2008) indicano che l'associazione sequenziale di antracicline e taxani ma non quella concomitante sia superiore ad una chemioterapia con antracicline senza taxani. Lo studio BCIRG 005 (Eiermann W, et al. BCIRG-005 trial. JCO 2011) ha confrontato lo schema TAC (Docetaxel, adriamicina e ciclofosfamide ogni 21 giorni, per 6 cicli) verso la sequenza AC → T (Adriamicina e Ciclofosfamide ogni 21 giorni, per 4 cicli seguiti da Docetaxel ogni 21 giorni per 4 cicli), non sono state registrate differenze significative in outcome clinico tra i due schemi. Lo schema TAC è risultato maggiormente associato a neutropenia febbrile e piastrinopenia, mentre lo schema AC → T ha comportato una maggiore neuropatia sensoriale, alterazioni ungueali, mialgia e ritenzione di fluidi. Questi risultati hanno orientano verso una preferenza per i regimi in cui il taxano è somministrato in maniera sequenziale rispetto alle antracicline. I regimi sequenziali di antracicline e taxani, costituiscono gli schemi terapeutici più utilizzati nelle donne a rischio moderato-alto (es. EC/AC x 4 seguiti da docetaxel x 4 cicli o da paclitaxel settimanale x 12 somministrazioni).

Per quanto riguarda la scelta del migliore taxano e della migliore schedula, lo studio americano North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199 ha confrontato dopo quattro cicli di AC, il docetaxel con paclitaxel entrambi somministrati settimanalmente o ogni 3 settimane (Sparano JA, et al. NEJM, 2008). Un aggiornamento dello studio R1199 ad oltre di 12 anni di follow-up mediano è stato recentemente pubblicato (Sparano JA, et al. JCO 2015), questa analisi mostra una superiorità del paclitaxel settimanale o

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2017
Terapia medica del carcinoma mammario

del docetaxel trisettimanale nei confronti del paclitaxel ogni 3 settimane in termini di DFS (statisticamente significativa) e solo marginale di OS, un'analisi per sottogruppi evidenzia un particolare vantaggio del paclitaxel settimanale sia in termini di DFS che di OS nelle pazienti con tumore a fenotipo triplo-negativo. Sulla base di tali risultati il regime con paclitaxel settimanale, dopo uno schema con antracicline, viene preferito nella paziente con neoplasia triplo negativo.

Allo scopo di ridurre il rischio di cardiotossicità sono stati sviluppati regimi di chemioterapia adiuvante senza antracicline. Uno studio ha confrontato il regime contenente antracicline (AC: adriamicina 60 mg/mq, ciclofosfamide 600 mg/mq ogni 21 giorni, per 4 cicli) con un regime contenente taxani e senza antracicline (TC: ciclofosfamide 600 mg/mq, docetaxel 75 mg/mq ogni 21 giorni per 4 cicli), evidenziando un beneficio in DFS e, ad un follow up di 5 anni, anche in OS (Jones S. et al JCO, 2009). Lo schema TC può essere preso in considerazione nelle pazienti con controindicazioni a terapia con antracicline e in alternativa allo schema CMF.

I regimi dose-dense, ossia somministrando i farmaci (epirubicina, ciclofosfamide e taxolo, con o senza fluorouracile) a intervalli di 2 settimane, invece che ogni 3, potrebbero migliorare circa del 5% la sopravvivenza delle pazienti nei cinque anni successivi alla diagnosi di carcinoma mammario, soprattutto nelle donne con recettori ormonali negativi. Una metanalisi ha valutato 10 studi randomizzati che confrontavano la chemioterapia dose dense con la chemioterapia standard nel setting neoadiuvante o adiuvante.

La chemioterapia dose dense è risultata associata ad un miglioramento significativo nella DFS e OS, più evidente nel sottogruppo di pazienti con recettori ormonali negativi (Bonilla L. et al. JNCI 2010). Anche lo studio italiano GIM 2 ha confrontato in circa 2.000 pazienti con linfonodi ascellari positivi una sequenza di FEC o EC x 4 e taxolo 175 mg/mq x 4 somministrati con riciclo convenzionale (ogni 3 settimane) o a riciclo accelerato (ogni 2 settimane) con supporto di fattore di crescita peghilato. Ad un follow-up mediano di 7 anni, la terapia dose dense è risultata associata a migliore DFS ed OS indipendentemente dallo stato recettoriale ormonale (Del Mastro L et al.. Lancet 2015). Tuttavia, l'applicazione del regime dose dense non è univocamente accettata, ulteriori dati da studi randomizzati controllati sono necessari prima che si possa considerare come standard di cura.

La durata ottimale della chemioterapia adiuvante è da 4 a 8 cicli. L'intervallo ottimale tra l'intervento chirurgico e l'avvio della chemioterapia adiuvante non è attualmente definito con certezza. Tuttavia, i dati di alcuni studi suggeriscono, specie nelle pazienti con neoplasia biologicamente più aggressiva (triplo negativo e HER-2 positivo) di avviare il trattamento chemioterapico adiuvante non appena la paziente abbia completato il decorso operatorio e comunque entro 60 giorni dall'intervento (De Melo Gagliato D, et al. J Clin Oncol 2014).

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2017
Terapia medica del carcinoma mammario

Schema e numero di cicli	Farmaci e dosi
AC/E[^]C (4 somministrazioni)	Adriamicina 60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni 4 Ciclofosfamide 600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni ^ Epirubicina 100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni
AC (4 somministrazioni) → Paclitaxel (4 somministrazioni)	Adriamicina 60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni 4 Ciclofosfamide 600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni Docetaxel 100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni 3
AC (4 somministrazioni) → Paclitaxel (12 somministrazioni)	Adriamicina 60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni 4 Ciclofosfamide 600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni Paclitaxel 80 mg/mq/settimana ev
CAF (4 somministrazioni)	Ciclofosfamide 100 mg/die per os, giorni 1→14- ogni 28 gg Adriamicina 30 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni 5-fluorouracile 500 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni
FAC/FE[^]C (6 somministrazioni)	5-fluorouracile 500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni Adriamicina 50-60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni Ciclofosfamide 500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni ^ Epirubicina 75-100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni
TC (4 somministrazioni)	Docetaxel 75 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni 4 Ciclofosfamide 600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni
CMF classico (6 somministrazioni)	Ciclofosfamide 100 mg/die per os giorni 1→14 -ogni 28 giorni Metotrexate 40 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni 5-Fluorouracile 600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni
CMF ev (6 somministrazioni)	Ciclofosfamide 600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni Metotrexate 40 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni 5-Fluorouracile 600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni
CEF canadese (6 somministrazioni)	Ciclofosfamide 75 mg/die per os giorni 1→14- ogni 28 giorni Epirubicina 60 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni 5-fluorouracile 600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni
TAC (6 somministrazioni)	Docetaxel 75 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni 6 con il supporto del G-CSF come profilassi primaria per rischio di neutropenia febbrile >20 % Adriamicina 50 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni Ciclofosfamide 500 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni
FEC 100 (3 somministrazioni) → Docetaxel (3 somministrazioni)	5-fluorouracile 500 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni Epirubicina 100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni Ciclofosfamide 500 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni Docetaxel 100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni
FEC (4 somministrazioni) → Paclitaxel settimanale (8 somministrazioni)	5-fluorouracile 600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni Epirubicina 90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni Ciclofosfamide 600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni Paclitaxel 100 mg/mq/settimana ev
AC/E[^]C (4 somministrazioni) → Paclitaxel dose dense (4 somministrazioni)	Adriamicina 60 mg/mq ev, giorno 1-ogni 15 giorni 4 G-CSF dal giorno+ 3 al giorno +10 oppure G-CSF peghilato a 24 ore dalla chemioterapia Ciclofosfamide 600 mg/mq ev, giorni 1- ogni 15 giorni Paclitaxel 175 mg/mq ev, giorno 1- ogni 15 giorni ^ Epirubicina 90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 15 giorni

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2017
Terapia medica del carcinoma mammario

TABELLE RIASSUNTIVE INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ADIUVANTE

Luminal A-Like (ER/PgR +, HER 2 -, basso KI67 ≥ 20%)		
Linfonodi	Premenopausa	Postmenopausa
NO	TAM x 5 anni ⁽¹⁾	TAM x 2 anni → IA x 3 (5?) anni
N 1-3	TAM x 5-10 anni + LH-RH x 5 anni ^{(2) (3)} <i>in caso di CT e/o età ≤35 anni</i> LH-RHa x 5 anni + Exe x 5 anni	IA x 5/10 anni ⁽²⁾
N ≥ 4	AC x 4 → TXT x 4 → LH-RHa x 5 anni + Exe x 5 anni <i>oppure</i> AC x 4 → TXT x 4 → LH-RHa x 5 anni + TAM x 5/10 anni	AC x 4 → TXT x 4 → IA x 5/10 anni

Note

- (1) LH-RHa per 5 anni può essere considerata in pazienti di età < 40 anni
 (2) Chemioterapia con AC x 4 può essere considerata se presenti almeno 2 fattori di rischio (estesa IVL, G3)
 (3) In pazienti di > 45 anni che ricevono CT LH-RHa sarà avviato dopo CT se ancora in premenopausa

Luminal B-Like (ER+ and PgR- or low, Ki67 >20%)		
Linfonodi	Premenopausa	Postmenopausa
NO	TAM x 5 anni ^{(1) (2)}	IA x 5 anni ⁽¹⁾
N 1-3	AC x 4 → TAM x 5-10 anni + LH-RHa x 5 anni ^{(2) (3) (4)} <i>Se pazienti di età ≤35 anni</i> LH-RHa x 5 anni + EXE x 5 anni	AC x 4 → IA x 5-10 anni ⁽⁴⁾
N ≥ 4	AC x 4 → TXT x 4 → LH-RHa x 5 anni + Exe x 5 anni <i>oppure</i> AC x 4 → TXT x 4 → LH-RHa x 5 anni + TAM x 5/10 anni	AC x 4 → TXT x 4 → IA x 5/10 anni

Note

- ¹ CT con AC x 4 è considerato in particolare se sono presenti almeno un altro fattore di rischio (esteso IVL, G3)
² LH-RHa per 5 anni può essere considerata in pazienti di età < 40 anni
³ Chemioterapia con AC x 4 può essere considerata se presenti almeno 2 fattori di rischio (estesa IVL, G3)
⁴ CT con TXT x 4 dopo AC può essere considerato se sono presenti altri fattori di rischio (estesa IVL, G3)
⁵ In pazienti di > 45 anni che ricevono CT LH-RHa sarà avviato dopo CT se ancora in premenopausa

Luminal B-Like (HER 2 +)		
TNM	Premenopausa	Postmenopausa
pT1bN0	TH x 12 sett. → Trast fino a 12 mesi → TAM x 5 anni + LH- RH x 5 anni	TH x 12 sett → Trast fino a 12 mesi → IA x 5 anni
pT1cN0	AC x 4 → Trast per 12 mesi → TAM x 5 anni + LH- RH x 5 anni	AC x 4 → Trast per 12 mesi → IA x 5 anni
Ogni T N+	AC x 4 → TXT x 4 + Trast x 4 → Trast fino a 12 mesi → TAM x 5/10 anni + LH RHa x 5 anni	AC x 4 → TXT x 4 + Trast x 4 → Trast fino a 12 mesi → IA x 5/10 anni

Note

- ¹ Le pazienti anziane con T ≥ 2 cm possono essere trattate con TX x 12 sett. seguito da Trast fino a 12 mesi
² CT con TXT x 4 dopo AC può essere considerata se presenti almeno altri 2 fattori di rischio (alto Ki-67, esteso IVL, G3)