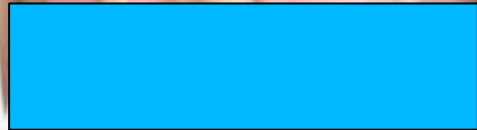


La donna con il tumore al seno:
assistenza a 360 gradi.
Aggiornamenti e novità



Aula Cerms • Via Cherasco 15 • Torino



Ricominciare a vivere
Associazione a sostegno delle
Donne dopo il cancro al seno

Terapie mediche adiuvanti

Michela Donadio
Responsabile SSCVD
Oncologia Medica Senologica

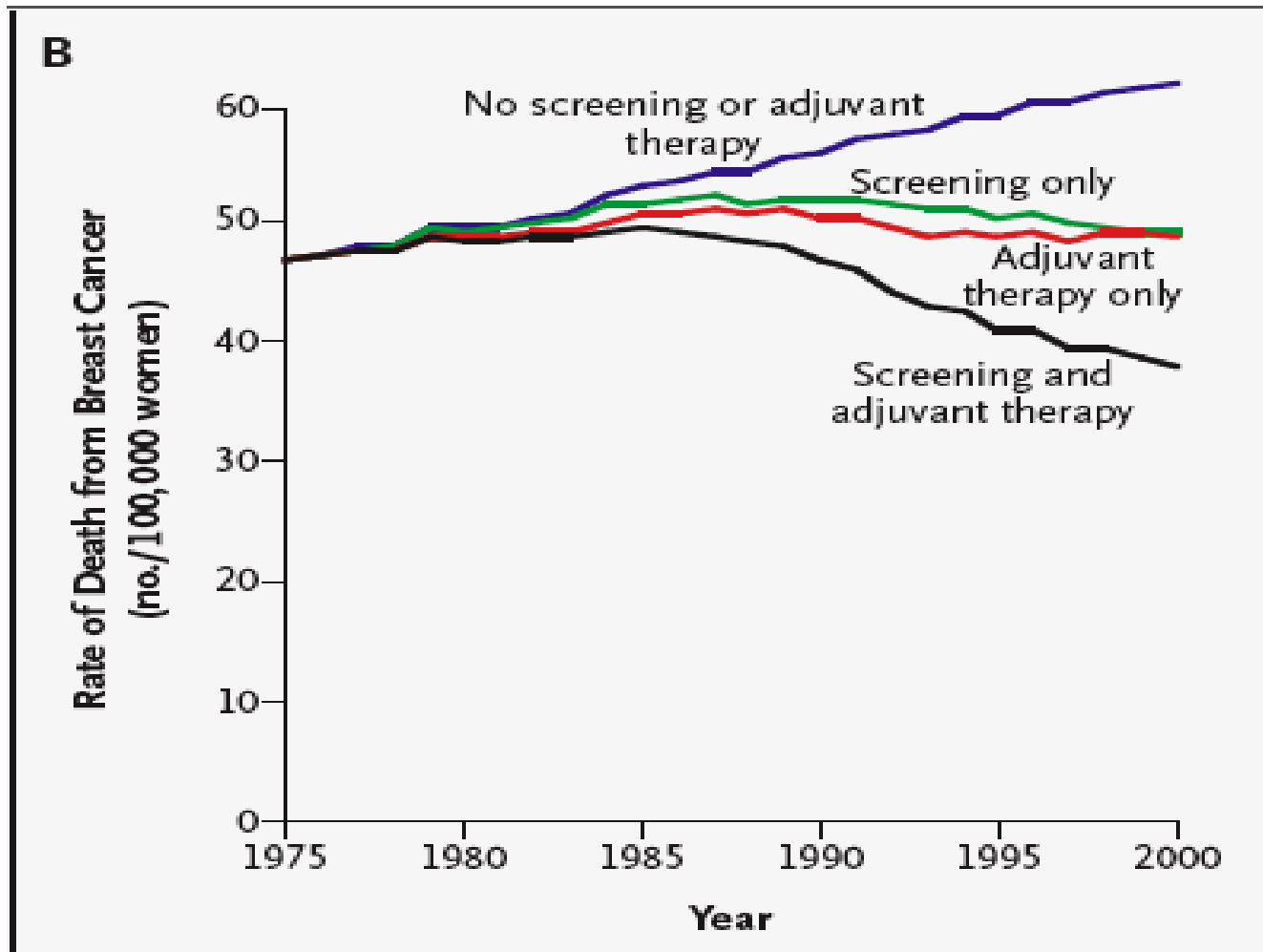
Breast Unit
A.O.U Città della Salute e della Scienza

Carcinoma della mammella

La Terapia Precauzionale per Donne con Carcinoma Mammario

- **Le terapie precauzionali** = atto più importante nell'ambito dell'oncologia medica
- ... perché sono **curative** e quindi, **salvano vite**

Prevenzione, terapie adiuvanti e riduzione della mortalità



Carcinoma della mammella

Le Terapie Precauzionali ... Perché sono Speciali?

- La paziente è **libera** di **malattia** macroscopica
- **Si presume:**
 - persistenza di malattia residua microscopica
 - medesime caratteristiche del tumore primario
 - simile presunta responsività alle terapie
- **In caso di dubbio:**
 - tener conto dello scenario peggiore
 - scegliere la terapia più conveniente per la paziente
- L'**efficacia** ed il **beneficio** non possono essere verificati

Carcinoma della mammella

➤ **La terapia medica adiuvante viene definita dopo una valutazione del rischio di ricaduta calcolato sulla base di fattori a valore prognostico e predittivo**

Fattori Prognostici e Predittivi

Fattori Prognostici	Sopravvivenza	Fattori Predittivi
Numero di linfonodi	↓	N/A
Dimensioni Tumorali ↑	↓	N/A
Grado istologico ↑	↓	N/A
Attività proliferativa (Ki67)	↓	Migliore risposta alla CT
ER ± PR +	↑	Ormonoterapia
HER2 +	↓	Targeted therapies
Età ↑	↑	N/A
Invasione vascolare ↑	↓	N/A
Micrometastasi ↑	↓	N/A

Recettori ormonali e l' HER2 sono fattori prognostici e predittivi

La scelta della terapia

TRATTAMENTO ADIUVANTE

TARGET

Donne operate e potenzialmente guarite:

Si assume che:

- esista residuo di malattia microscopica
- residuo con le stesse caratteristiche del primitivo che ne riflettono la responsività ai trattamenti

STIMA DEL RISCHIO INDIVIDUALE

Fattori prognostici

Fattori predittivi di risposta : HER2 e RE

Chemioterapia Ormonoterapia Herceptin



Scelta Terapia

ARMI A DISPOSIZIONE

Il trattamento adiuvante del carcinoma mammario



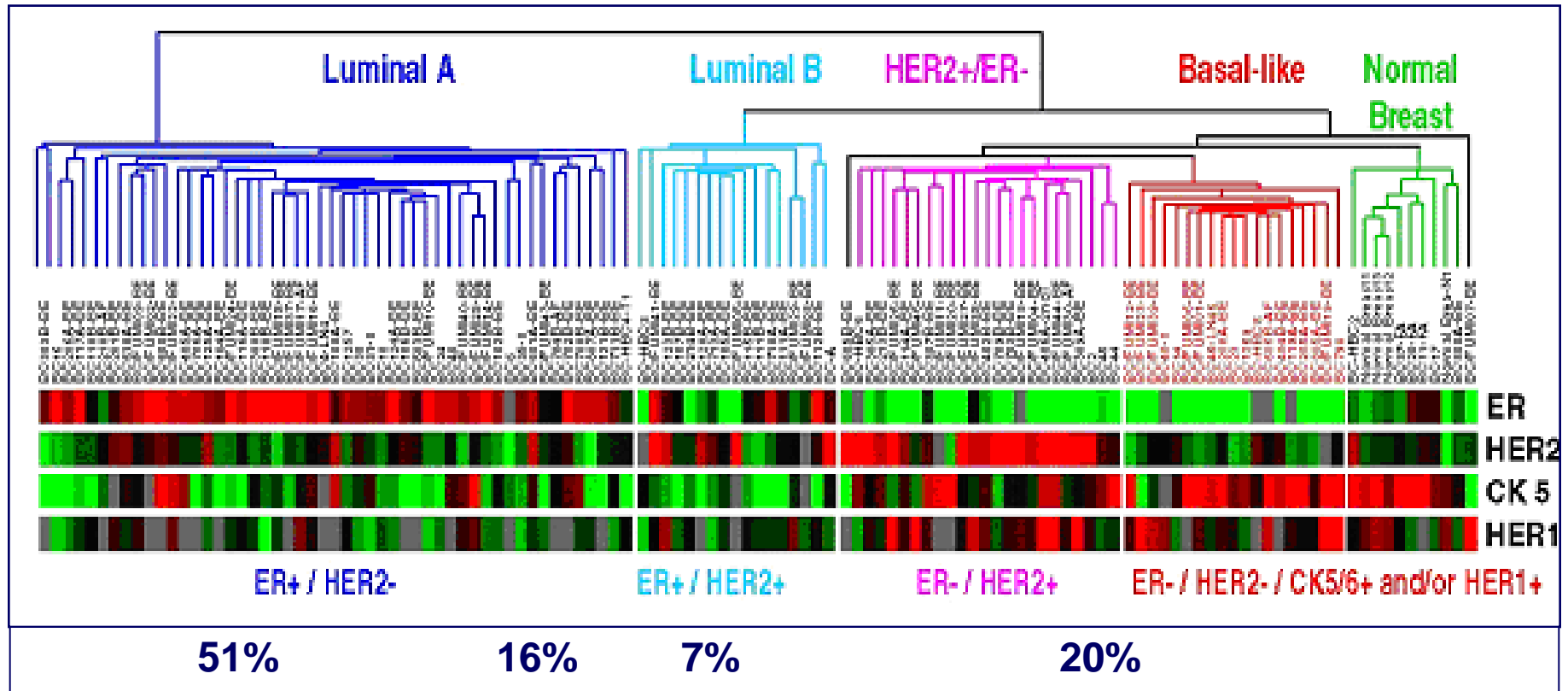
LA CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

Classificazione molecolare del carcinoma della mammella

Sottotipi tumorali

Lo stato recettoriale e' comunemente identificato da indagini immunohistochimiche ma le analisi basate su ricerche a livello di DNA consentono di suddividere il carcinoma della mammella in gruppi basati su profili genici

Il carcinoma della mammella: una malattia biologicamente eterogenea



Sottotipi tumorali

Luminal A: ER+, HER2-, basso grado, basso Ki67

Luminal B: ER+, HER2- (+), elevato Ki67, spesso alto grado

Basal-like: ER-, PgR-, HER2-

HER2 +: overamplificazione del gene

Table 2 **Surrogate** definitions of intrinsic subtypes of breast cancer (4, 7)

Intrinsic Subtype (1)	Clinico-pathologic definition	Type of therapy	
Luminal A	'Luminal A' ER and/or PgR positive(76) HER2 negative (77) Ki-67 low (<14%)*	Endocrine therapy alone	Comparison Ki-67
Luminal B**	'Luminal B (HER2 negative)' ER and/or PgR positive HER2 negative Ki-67 high	Endocrine ± cytotoxic therapy	Prognosis in multiple studies, some alternative methods to distinguish
	'Luminal B (HER2 positive)' ER and/or PgR positive Any Ki-67 HER2 over-expressed or amplified	Cytotoxics + anti-HER2 + endocrine therapy	
Erb-B2 overexpression	'HER2 positive (non luminal)' HER2 over-expressed or amplified ER and PgR absent	Cytotoxics + anti-HER2	
'Basal-like'	'Triple negative (ductal)' ER and PgR absent HER2 negative	Cytotoxics	Specific 'basal-like' subtype includes such as (typical) medullary and adenoid cystic carcinomas with low risks of distant recurrence. Staining for basal keratins (79) although shown to aid selection of true basal-like tumors, is considered insufficiently reproducible for general use.

*This cut-point is derived from comparison with gene array data as a prognostic factor [7]. Optimal cut-points in Ki-67 labelling index for prediction of efficacy of endocrine or cytotoxic therapy may vary.

**Some cases over-express both luminal and HER2 genes.

Table 3. Systemic treatment recommendations

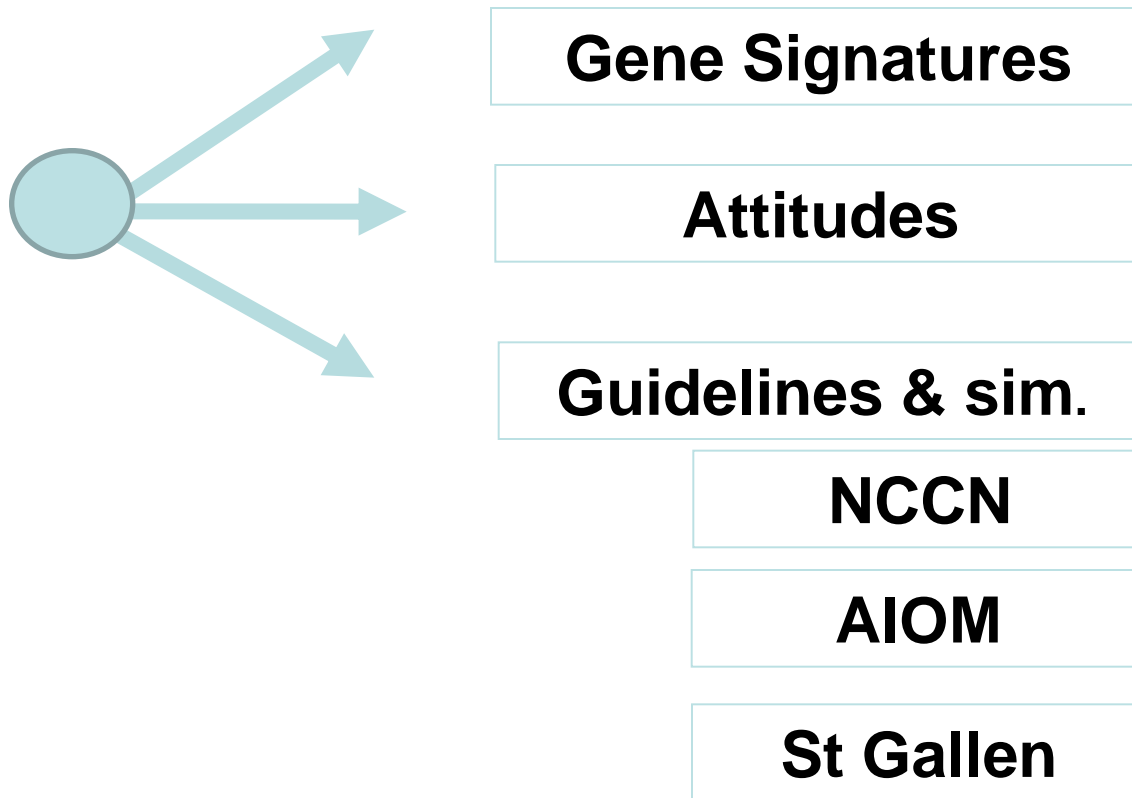
Subtype ¹	Type of therapy	Notes on therapy
'Luminal A-like'	Endocrine therapy is the most critical intervention and is often used alone.	Cytotoxics may be added in selected patients. Relative indications for the addition of cytotoxics accepted by a majority of the Panel
Luminal A	→ ormonoterapia	
Luminal B	→ ormonoterapia +/- chemioterapia	
HER2+	→ trastuzumab + chemioterapia	
TNBC	→ chemioterapia	
'HER2 positive (non-luminal)'	Cytotoxics + anti-HER2	group. Threshold for use of anti-HER2 therapy was defined as pT1b or larger tumour or node-positivity.
'Triple negative (ductal)'	Cytotoxics	
'Special histological types' ^a		
A. Endocrine responsive	Endocrine therapy	
B. Endocrine non-responsive	Cytotoxics	Adenoid cystic carcinomas may not require any adjuvant cytotoxics (if node negative).

^aSpecial histological types: endocrine responsive (cribriform, tubular and mucinous); endocrine non-responsive (apocrine, medullary, adenoid cystic and metaplastic).

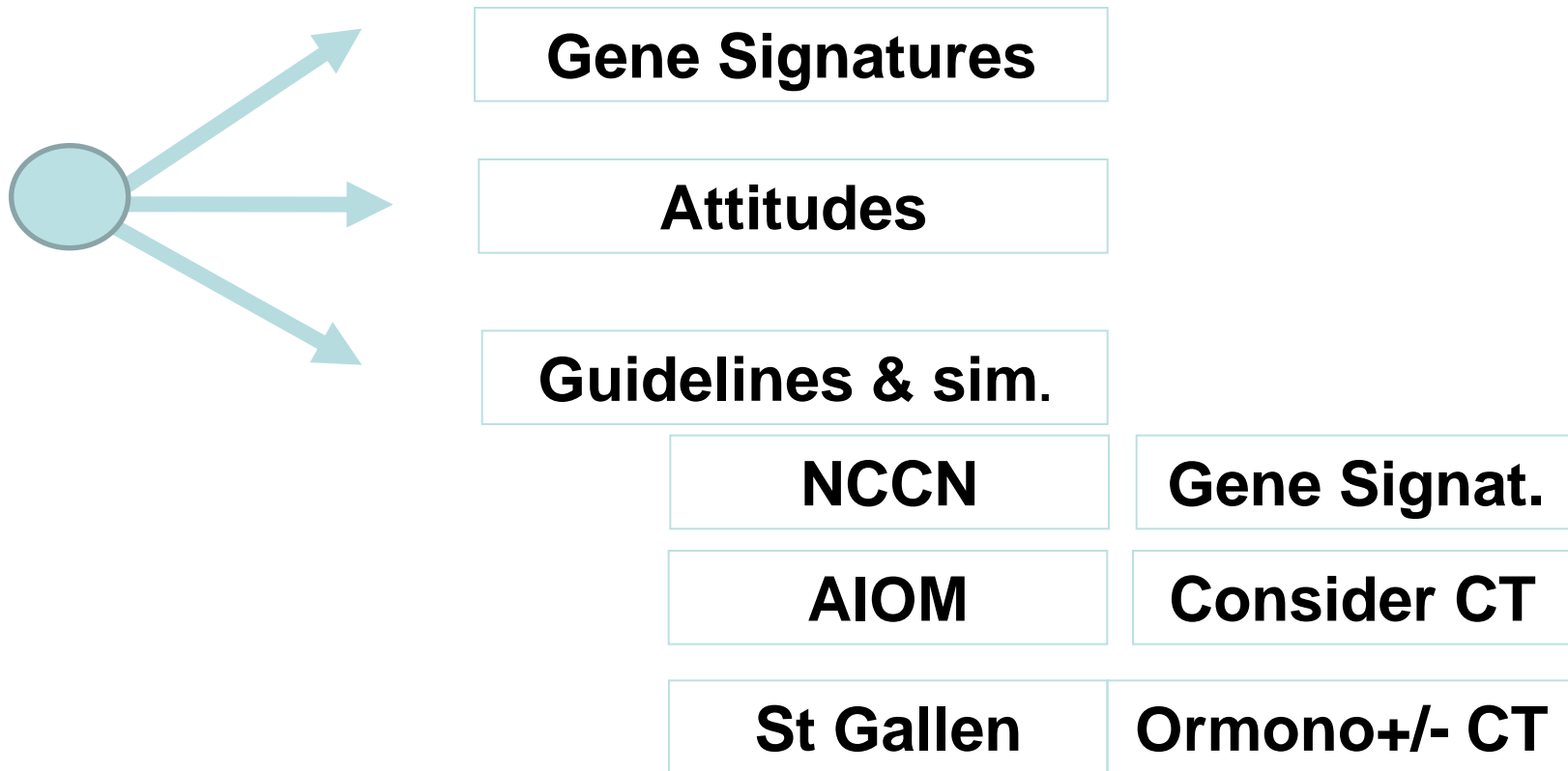
Indicazione di chemioterapia adiuvante per il Carcinoma della mammella ormonosensibile

L'indicazione ad usare la chemioterapia adiuvante in aggiunta al trattamento endocrino è uno degli argomenti più controversi nel trattamento del carcinoma della mammella ormonosensibile

The Main Dilemma : CT for HER2-/HR+ Breast Cancer



The Main Dilemma : CT for HER2-/HR+ Breast Cancer



Recurrence Score (RS, Oncotype DX) development

Three Breast Cancer Studies

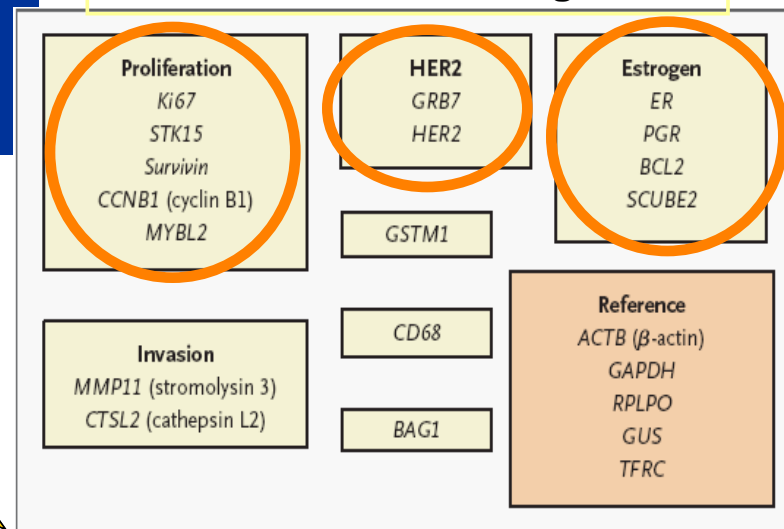
GHI assay tested 250 candidate genes in 447 patients

Site	No.	Population	
Providence St. Josephs Hospital, Burbank, CA	138	Node +/-	ER +/-, Tam (41%) Chemo (39%)
Rush Presbyterian, Chicago, IL	78	>10 positive nodes	ER +/-, Tam (54%) Chemo (80%)
NSABP B-20 Trial, Pittsburgh, PA	233	Node -	ER +, Tam (100%)

Training set

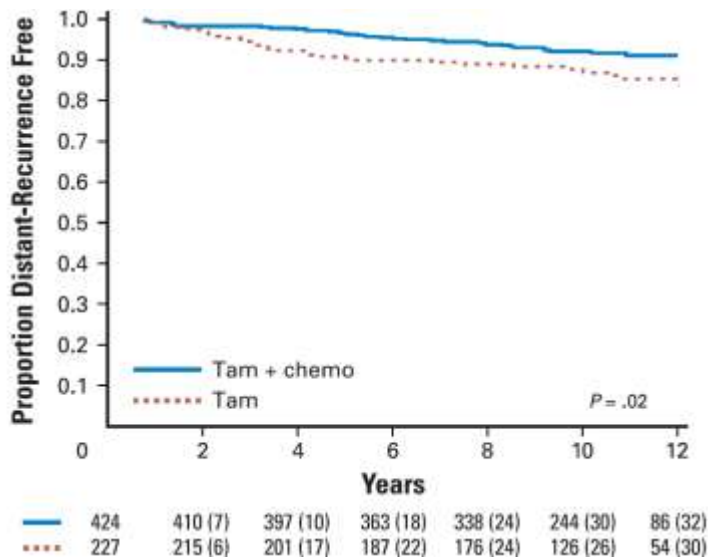
- 250 genes
- RT-PCR in FFPE
- 447 patients
- Three studies

Panel of 21 Genes and the Recurrence-Score Algorithm



Recurrence Score is also predictive of chemotherapy (CMF) benefit

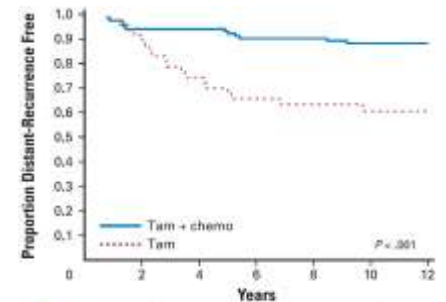
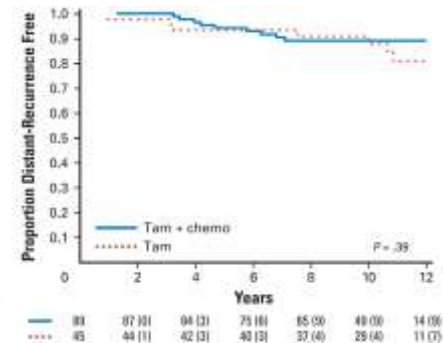
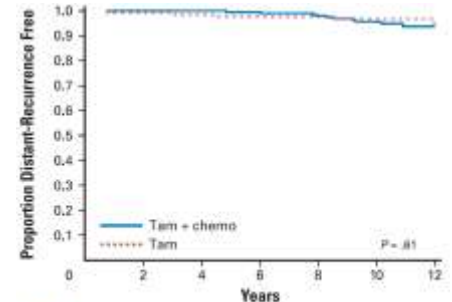
NSABP B-20 trial
(ER+, node negative)
Tamoxifen versus CMF/TAM



RS < 18

RS 18-30

RS ≥ 31



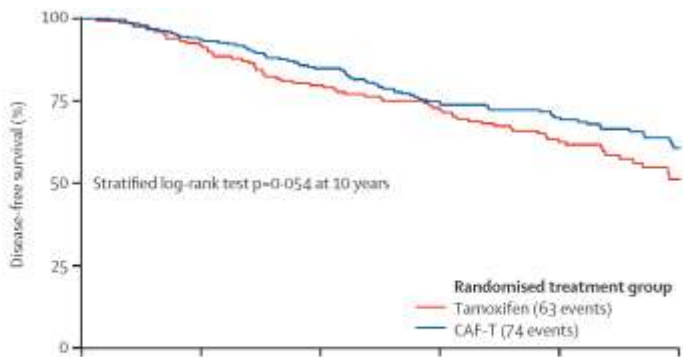
Recurrence Score confirmed to be predictive of chemotherapy (CAF) benefit in an independent study

SWOG-8814 trial
(ER+, node positive)
Tamoxifen versus CAF → TAM

RS < 18

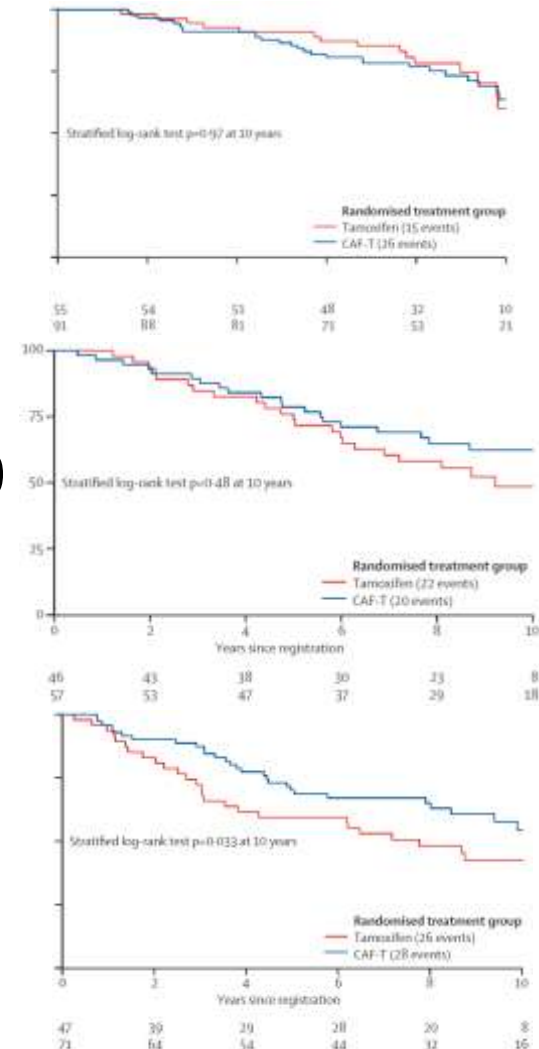
RS 18-30

RS ≥ 31



Number at risk	0	2	4	6	8	10
Tamoxifen	148	136	118	106	75	24
CAF-T	219	205	182	152	114	51

Albain KS Lancet Oncol 2010

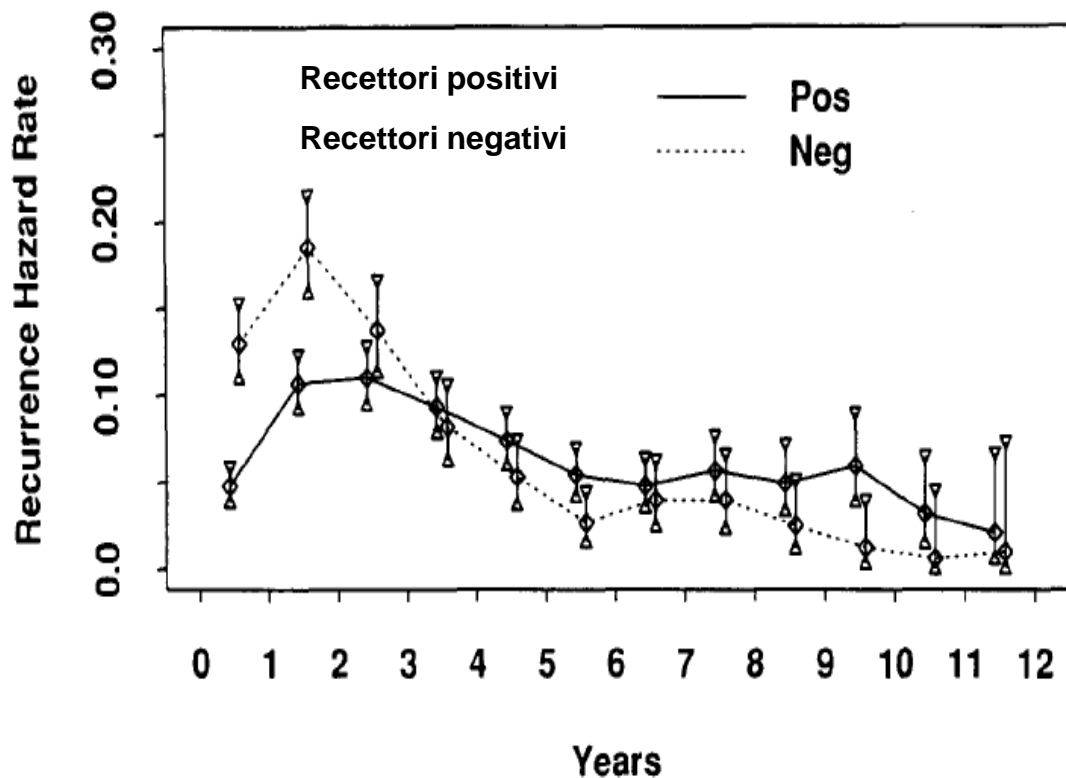


Il trattamento adiuvante del carcinoma della mammella



L'ORMONOTERAPIA ADIUVANTE

Neoplasie ormono - dipendenti



Analisi condotta su 3585 pazienti affette da carcinoma della mammella nell'ambito di 7 Trial clinici ECOG

Intervallo anni 0-12-year, HR per ricaduta maggiore per le pazienti ER-negativo rispetto alle ER-positive ($P < .00001$)

Picco di ricadute precoce nella malattia a recettori negativi

Intervallo anni 3-4 il rischio si sovrappone per i due gruppi ed oltre il 5° anno si mantiene maggiore per le pazienti a recettori ormonali positivi ($P = .00002$)

	Number at Risk												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pos	2257	2096	1857	1642	1462	1313	1166	961	717	506	319	193	
Neg	1305	1108	910	784	711	647	562	457	361	290	203	130	

Neoplasie ormono - dipendenti

Esposte ad un rischio di recidiva che persiste
ELEVATO per anni dopo la diagnosi iniziale

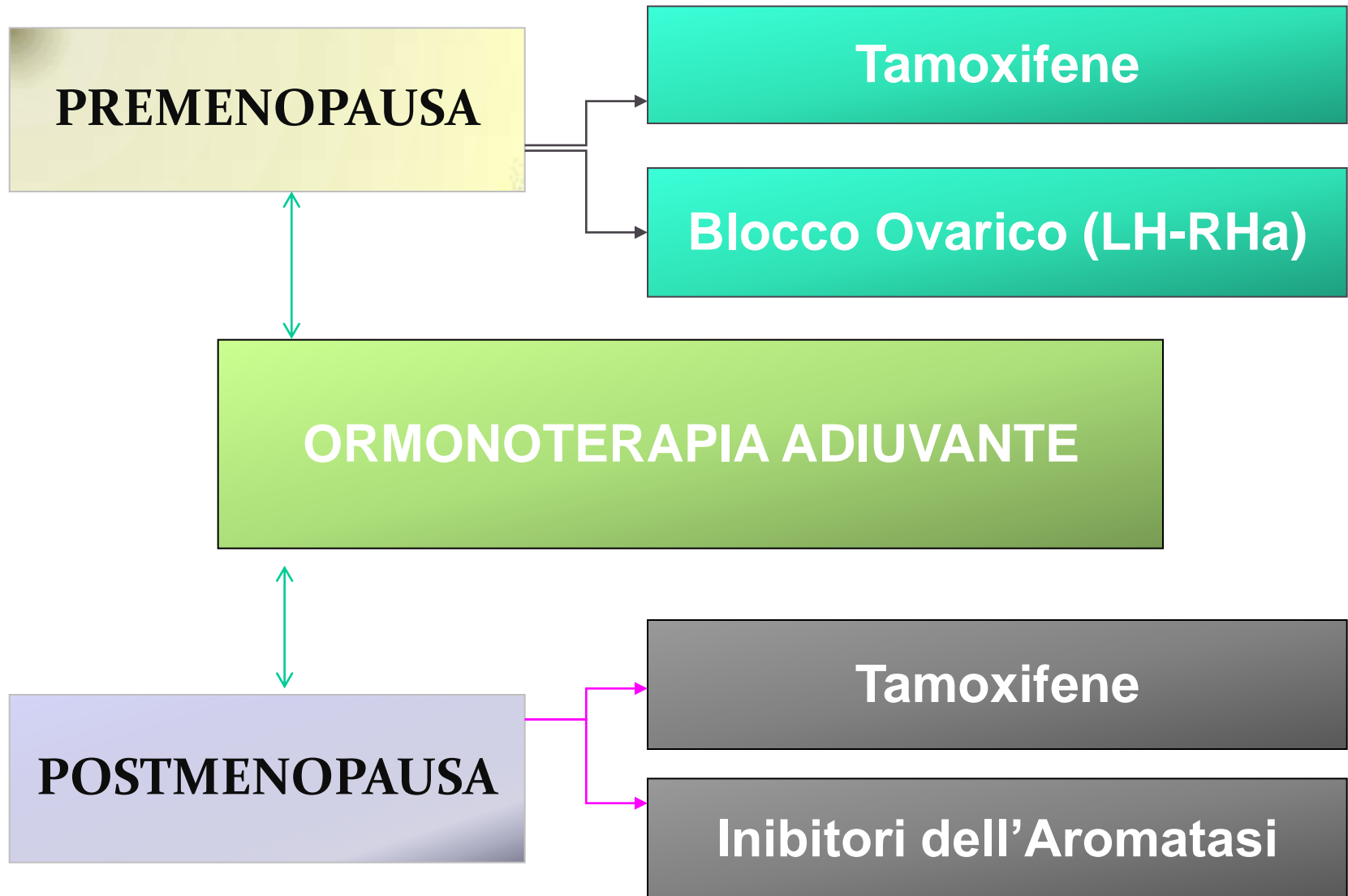
Nella gestione delle pazienti endocrino responsive ci si pongono domande anche sulla esecuzione del follow-up

E' necessario porre molta attenzione a sintomi sospetti anche dopo anni dalla diagnosi

La terapia ormonale adiuvante incide profondamente sulla Qualità di vita della paziente con durate di trattamento sino a completare 5 anni di terapia con impatto fisico e psicologico dei trattamenti



Neoplasie ormono - dipendenti



TAMOXIFENE IN ADIUVANTE

Il TAMOXIFENE (tamoxene, tamoxifene, nolvadex)

è lo **STANDARD in PRE e PERIMENOPAUSA**

Associato o meno a blocco ovarico completo con

LHRH (enantone, decapeptyl, zoladex)

- durata “standard” = 5 anni (20 mg/die)
- protegge anche negli anni successivi alla sospensione
- può essere indicato anche in postmenopausa

Ruolo LHRH analogo (premenopausa)



- In associazione a Tam/Tam + CT
ruolo incerto, durata ottimale non nota

“Nelle donne in pre-menopausa affette da carcinoma mammario ormono-responsivo gli LH-RH analoghi in associazione a Tamoxifen somministrato x 5 anni possono essere utilizzati”.
FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE

- In associazione a AI
da associare per tutta la durata del trattamento; meglio schedula mensile

OT adiuvante in premenopausa LHRH analogo

	Indicazioni	Durata LHRH analogo
NCCN ¹	Tamoxifene ± ablazione o soppressione ovarica	Non specificata
SAN GALLEN ²	Tamoxifene ± soppressione ovarica	Non specificata
ESMO ³	Tamoxifene ± ablazione ovarica (LHRHa o ovariectomia)	Almeno 2 anni (durata ottimale sconosciuta)
AIOM ⁴	Tamoxifene ± ablazione o soppressione ovarica	2-5 anni

1



V. 3. 2013

2



3

2012 ESMO GUIDELINES

4



LHRH analogo in adiuvante



Nonostante l'aggiunta di LHRH analogo al TAM sembri avere un beneficio marginale in termini di recidiva e di morte, l'utilizzo di tale combinazione evita l'incremento dei livelli di estradiolo plasmatico che si verifica con il solo tamoxifene, riducendo le tossicità che ne possono derivare come cisti ovariche e metrorragie

OT adiuvante in premenopausa Inibitore aromatasi + LHRH analogo

	Indicazioni
NCCN ¹	Non specificata
SAN GALLEN ²	Da considerare se controindicazioni a Tamoxifene
ESMO ³	Non indicato al di fuori di studi clinici
AIOM ⁴	Controindicazioni a Tamoxifene o tossicità inaccettabile

1



2



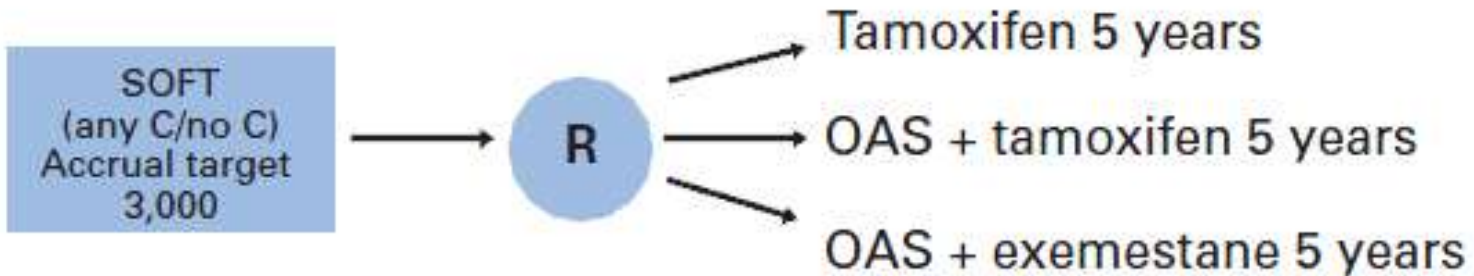
3

2012 ESMO GUIDELINES

4

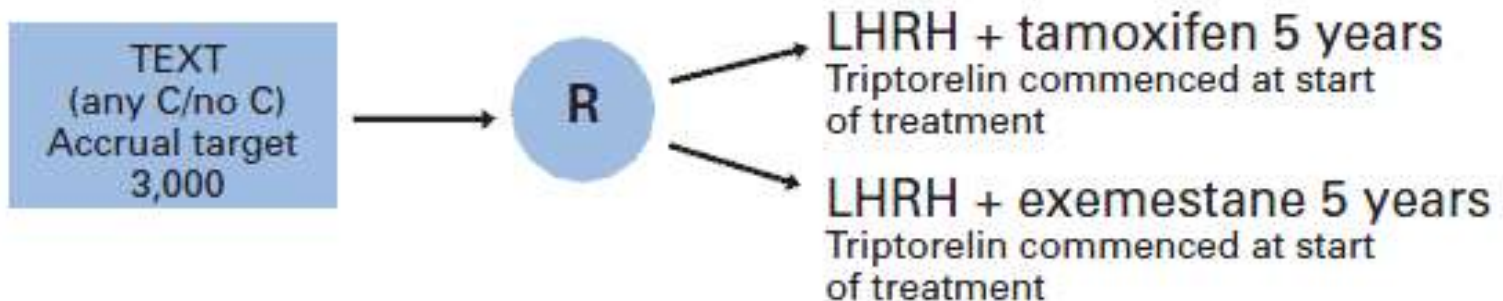


Adjuvant trials in premenopausal women



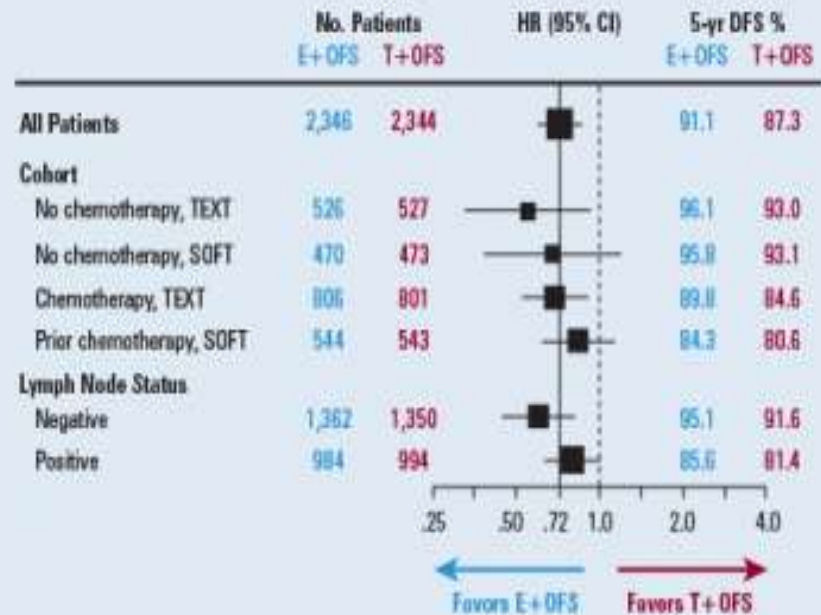
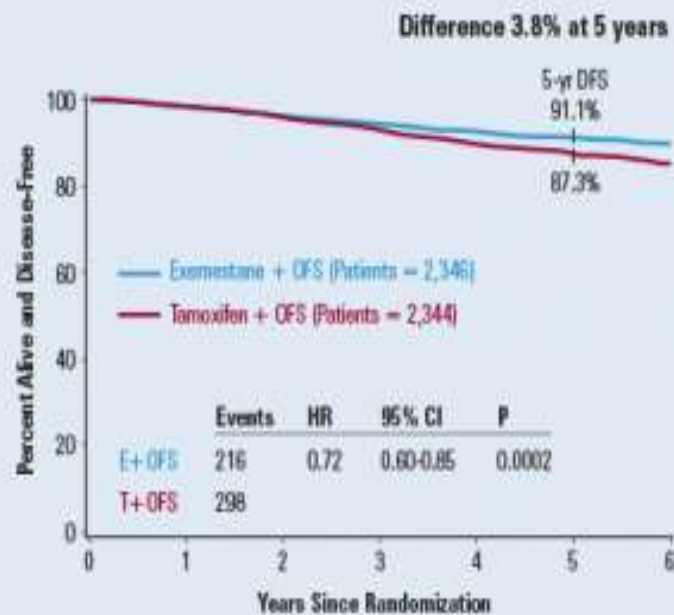
- ER+ /PgR+
- Localized disease to breast and nodes, fully resected
- Estradiol in premenopausal range

Adjuvant trials in premenopausal women



LH-Rh analoghi e Inibitori dell'aromatasi in adiuvante

Fig. 1 Improvement in Disease-Free Survival

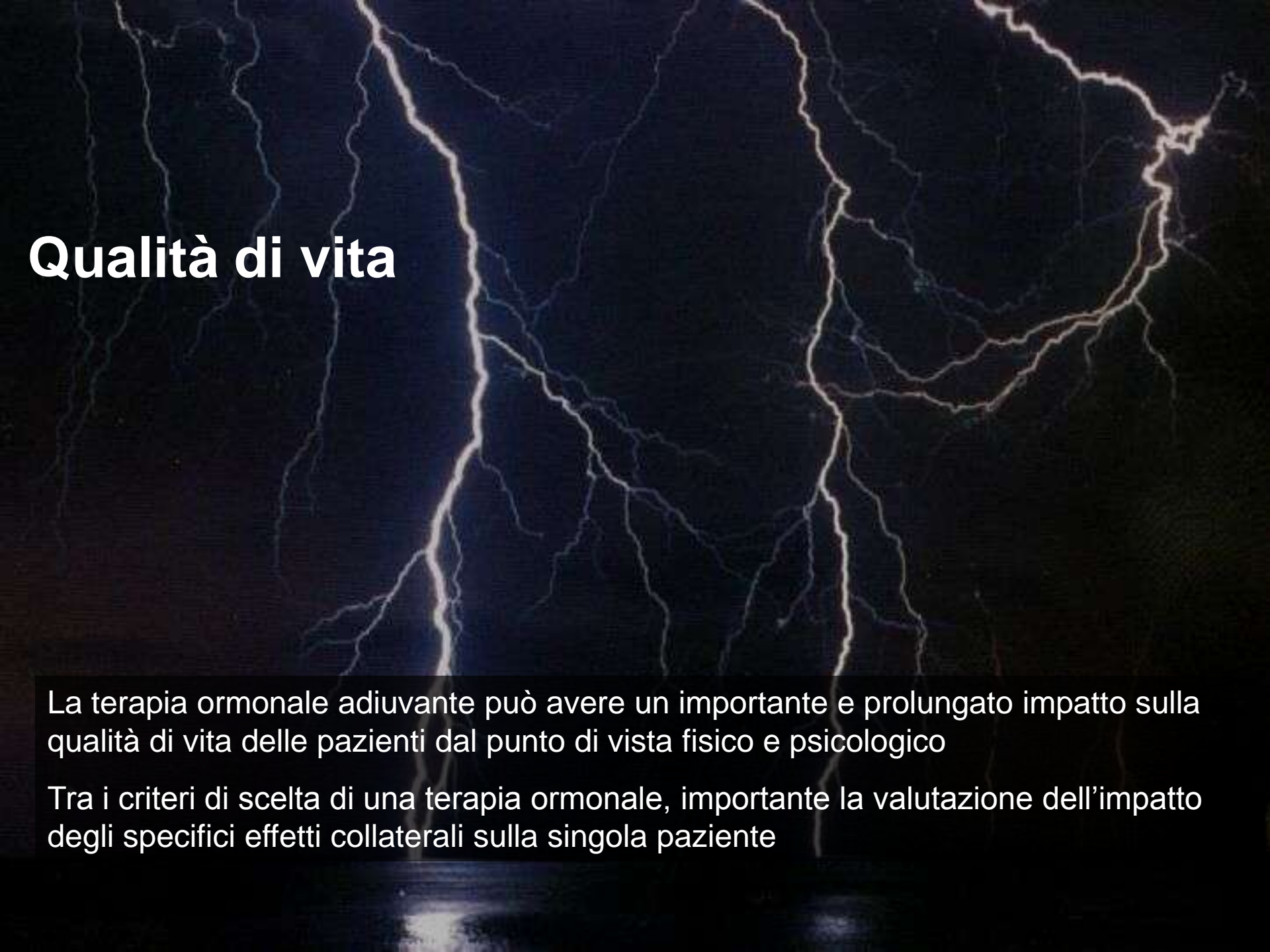


5.7 years median follow-up

Abbreviations: HR, hazard ratio; OFS, ovarian function suppressor; SOFT, Suppression of Ovarian Function Trial; TEXT, Tamoxifen and Exemestane Trial; DFS, disease-free survival; E, exemestane; T, tamoxifen; yr, year.

Table 1. Absolute Improvement with Exemestane Plus OFS for Women Who Received Chemotherapy

5-year breast cancer-free interval		5-year distant recurrence-free interval	
TEXT	SOFT	TEXT	SOFT
5.5%	3.9%	2.6%	3.4%

The background of the slide features several bright, jagged lightning bolts striking a dark, textured surface, possibly water or a dark ground. The bolts are white and yellow, creating a stark contrast against the deep blue and black background. The overall mood is dramatic and powerful.

Qualità di vita

La terapia ormonale adiuvante può avere un importante e prolungato impatto sulla qualità di vita delle pazienti dal punto di vista fisico e psicologico

Tra i criteri di scelta di una terapia ormonale, importante la valutazione dell'impatto degli specifici effetti collaterali sulla singola paziente

QOL after breast cancer

Many of breast cancer (BC) survivors suffer from symptoms, which result directly from BC treatment with tamoxifen, aromatase inhibitors, ovarian suppression.

These women experience:

- **Vasomotor symptoms**
(hot flashes, night sweats, palpitations)
- **Vaginal dryness**
- **Sexual dysfunction**
- **Cognitive dysfunction**
- **Poor sleep and tiredness**
- **Osteoporosis..**
- **Fertility problems**



Up to 20% of BC patients consider stopping or actually cease endocrine therapy.

Hickey, Ann Oncol 2008

Loprinzi, Lancet Oncol 2008

Il carcinoma della mammella LA TERAPIA A BERSAGLIO



**Trastuzumab
(Herceptin)**



TRASTUZUMAB: LA STORIA DI UN FARMACO DI SUCCESSO

1985 Clonaggio del gene HER2 umano

1990 Scoperta dell'anticorpo molecolare murino (MAb 4D5)

2000 Trastuzumab approvato da EU per pazienti con carcinoma della mammella avanzato HER-2 positivo

2005 Trastuzumab diventa una componente essenziale del trattamento adiuvante nel carcinoma della mammella HER2 positivo



**TRASTUZUMAB NELLA TERAPIA
ADIUVANTE:
UNO STANDARD DI TRATTAMENTO**

TRASTUZUMAB ADIUVANTE

Trial	Study Regimen	No. of Patients	Disease-free Survival %	Hazard Ratio	P Value	Overall Survival %	Hazard Ratio	P Value
NSABP B-31 and NCCTG N-9831 ⁷⁹	Doxorubicin and cyclophosphamide, then paclitaxel	1679	67			87		
	Doxorubicin and cyclophosphamide, then paclitaxel plus trastuzumab, then trastuzumab	1672	85	0.48	<0.001	91	0.67	0.02
NCCTG N-9831 ⁸⁰	Doxorubicin and cyclophosphamide, then paclitaxel	979						
	Doxorubicin and cyclophosphamide, then paclitaxel, then trastuzumab	985		0.87	0.29†		0.85	0.48†
RIDUZIONE DI PIU' DI 1/3 DEL RISCHIO DI MORTE RIDUZIONE DEL 50% DEL RISCHIO DI RICADUTA								
HERA ⁸	Trastuzumab for 1 year	1703	81	0.64	<0.001	92	0.66	0.011
BCIRG 006 ⁸²	Doxorubicin and cyclophosphamide, then docetaxel	1073	73			86		
	Doxorubicin and cyclophosphamide, then docetaxel plus trastuzumab, then trastuzumab	1074	84	0.49	0.001†	92	0.59	0.004
	Docetaxel, carboplatin, and trastuzumab	1075	80	0.61	<0.01†	91	0.66	0.02
FinHer ⁸³	Chemotherapy	116	78			90		
	Chemotherapy plus trastuzumab	116	89	0.42	0.01	96	0.41	0.07

A 10 ANNI DI FOLLOW UP...

San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4-8, 2012

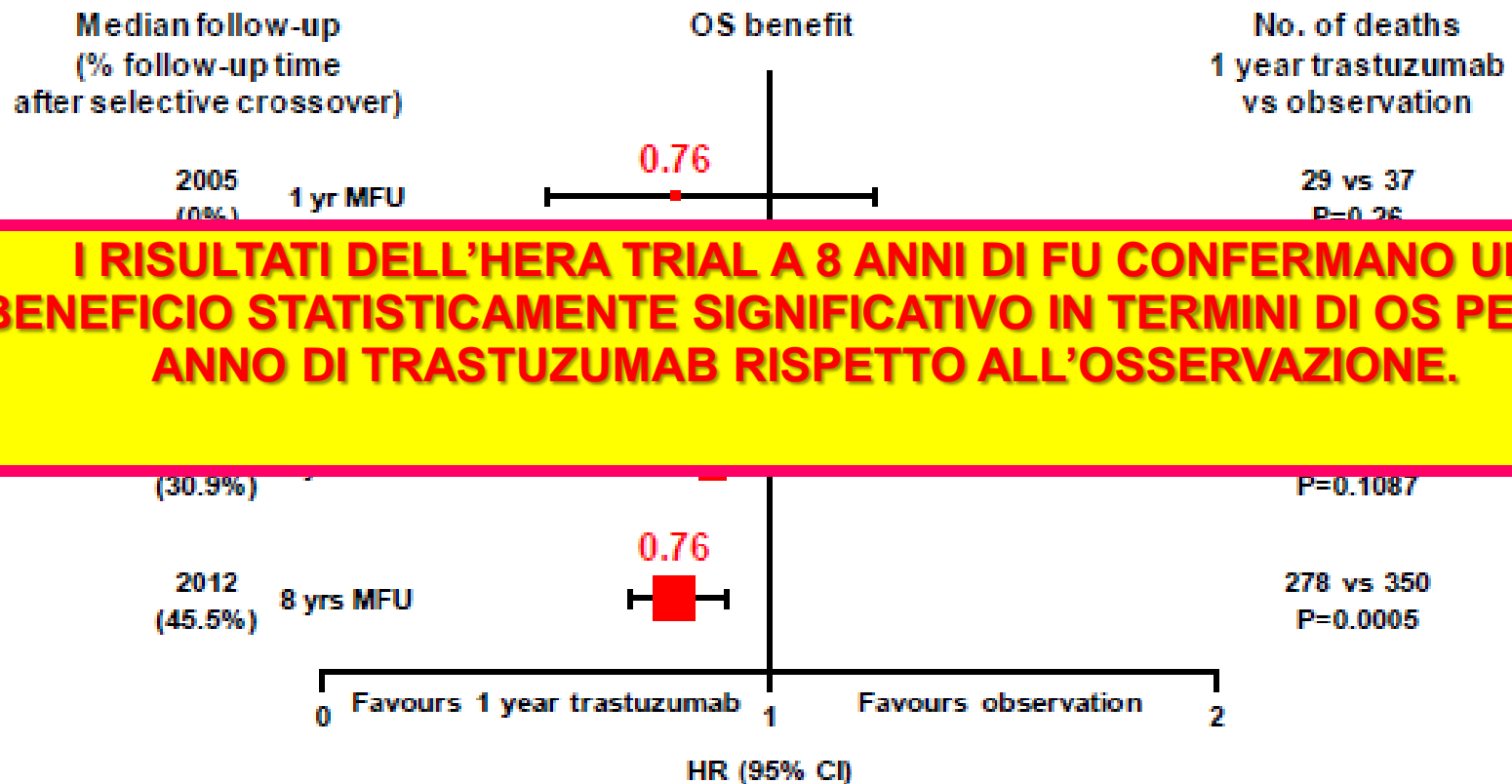
B-31/N9831 Overall Survival



No. at risk

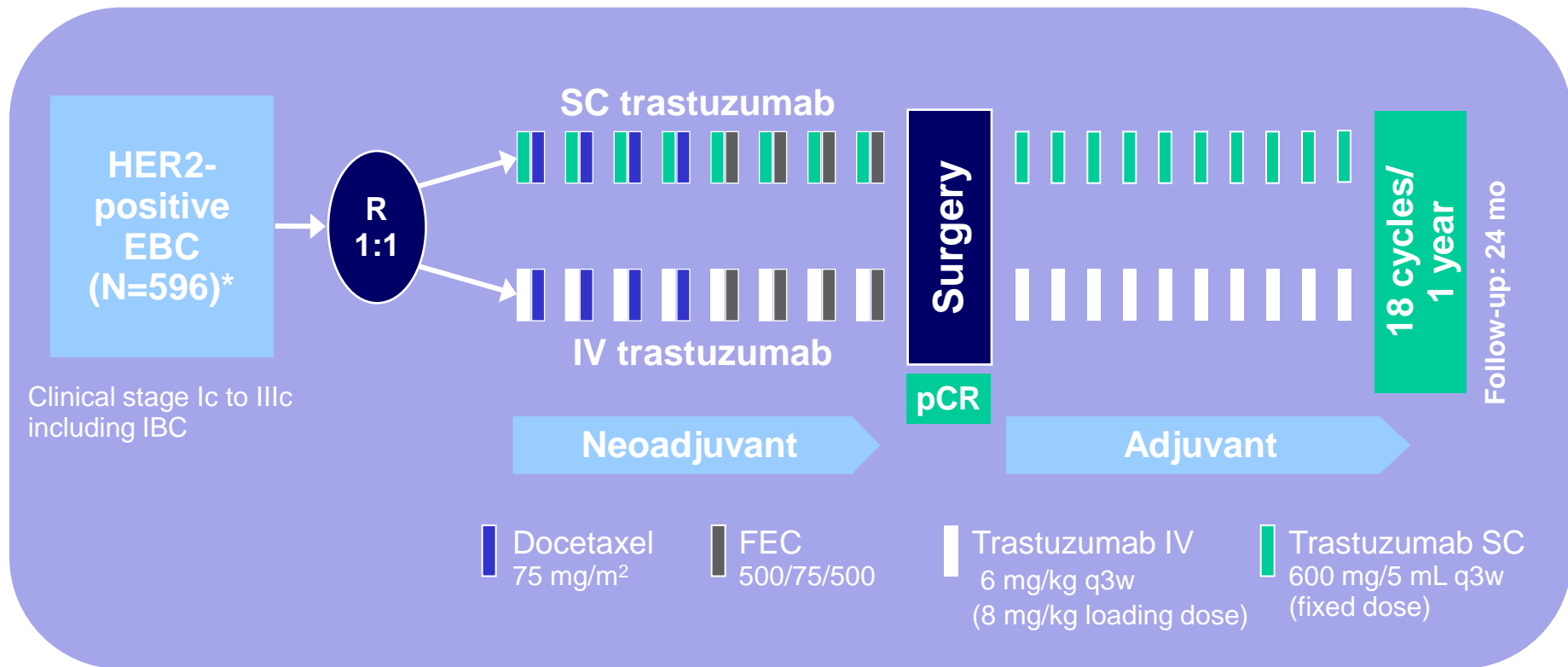
2028	1995	1959	1897	1843	1785	1709	1506	1085	735	439
2018	1962	1883	1806	1730	1640	1534	1336	944	604	353

TRASTUZUMAB 1 ANNO vs. osservazione : Sopravvivenza a 8 ANNI DI FU (HERA TRIALS RESULTS)



**UNA NOVITA':
TRASTUZUMAB SOTTOCUTE**

HannaH Phase III Study



Obiettivo:

Dimostrare la non inferiorità della somministrazione SC rispetto alla EV, valutando:

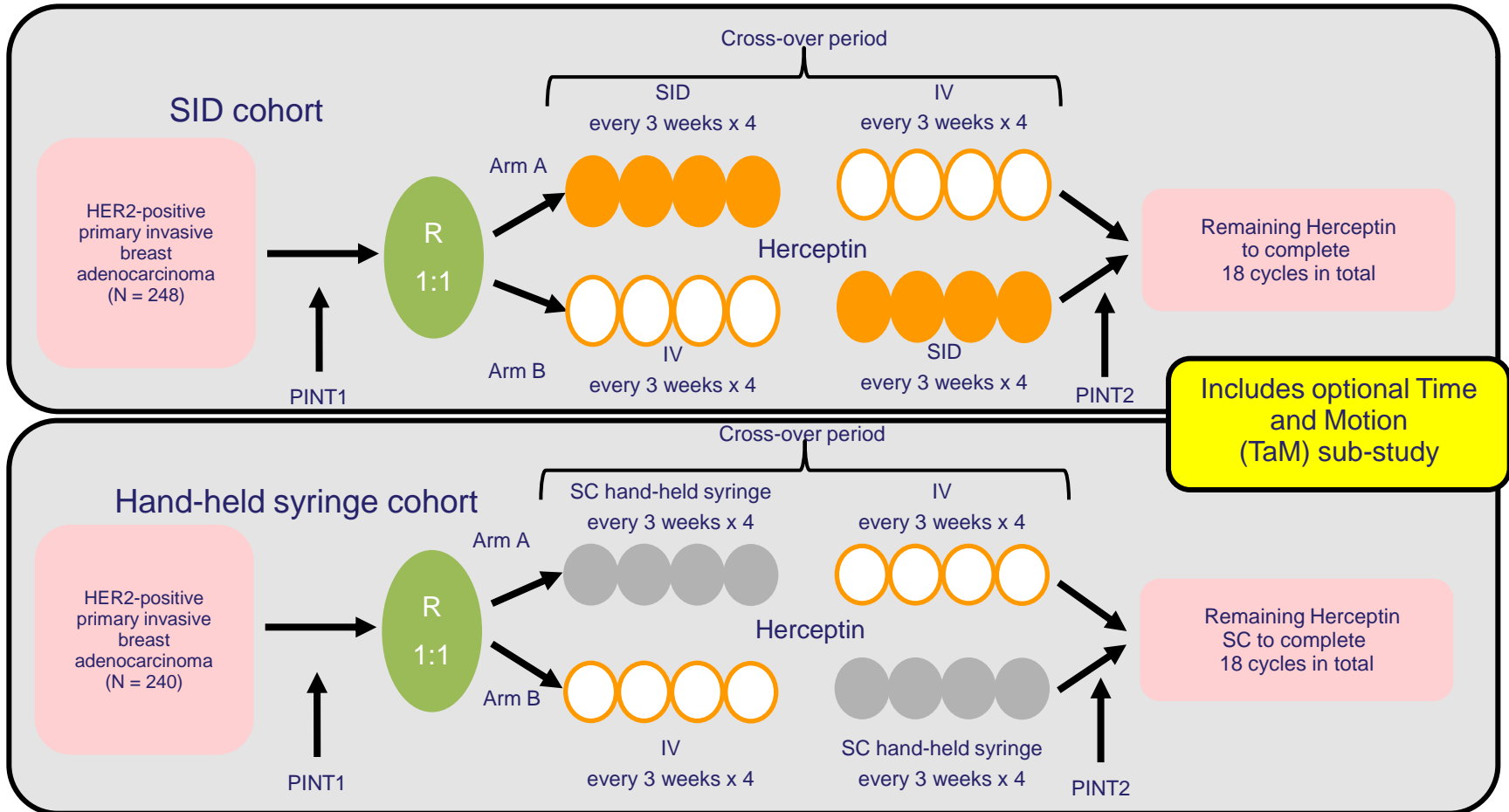
PK: observed trastuzumab C_{trough} pre-dose Cycle 8 (pre-surgery)

Efficacy: pathological complete response (pCR) in the breast

CONCLUSIONI Hannah TRIAL

- la somministrazione SC rispetto a quella EV non è inferiore in termini di farmacocinetica ed efficacia
- il tasso di pRC è indipendente dal peso corporeo
- l'AUC è sovrapponibile per le due modalità di somministrazione
- il profilo di tossicità è il medesimo indipendentemente dalla modalità di somministrazione

PrefHer: A global, randomised, two-cohort cross-over preference study

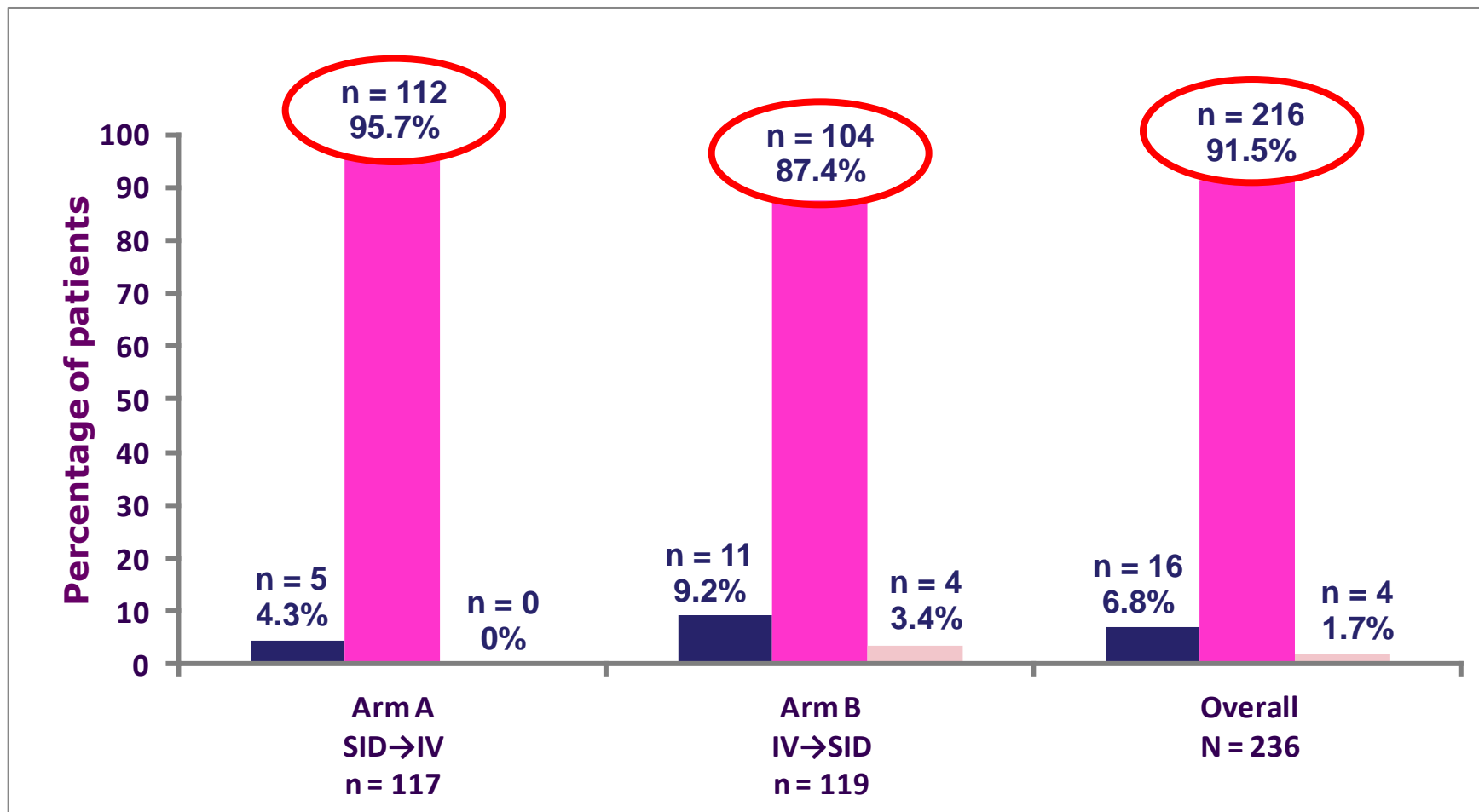


Primary Endpoint

Proportion of patients indicating an overall preference for the SC or IV route of Herceptin administration

PrefHer: Patients overwhelmingly preferred Herceptin SC over IV, irrespective of study arm (evaluable ITT population)

■ IV ■ SC ■ No pref



ITALIA: SafeHer

A PHASE III PROSPECTIVE, TWO-COHORT NON-RANDOMIZED, MULTI-CENTRE, MULTINATIONAL, OPEN LABEL STUDY TO ASSESS THE SAFETY OF ASSISTED- AND SELF-ADMINISTERED SUBCUTANEOUS TRASTUZUMAB AS THERAPY IN PATIENTS WITH OPERABLE HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER

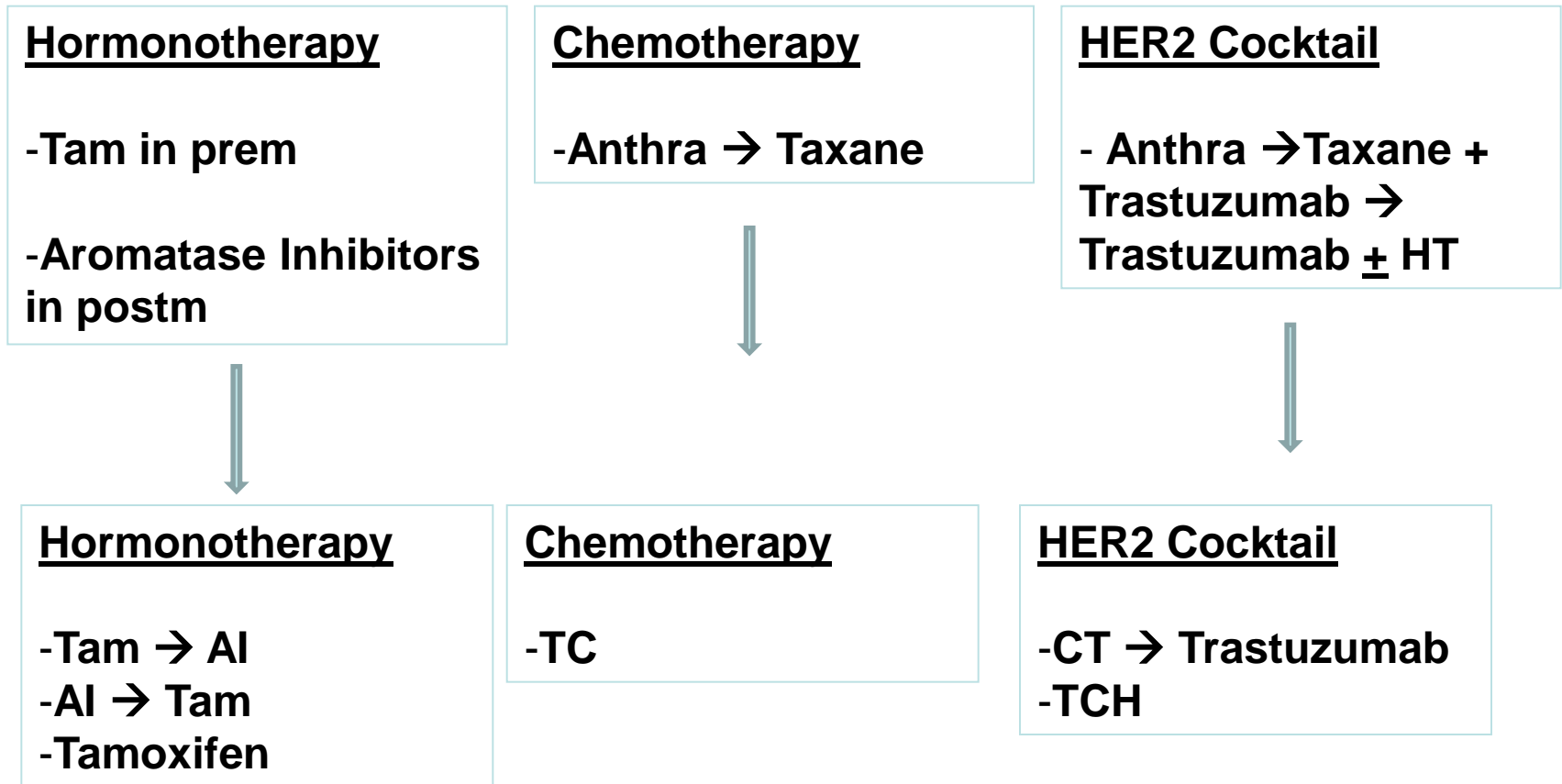
Primary Outcome : Safety (Incidence of adverse events)

Secondary Outcome: DFS, OS, Patient satisfaction with trastuzumab SC using the single-use injection device (SID): SID satisfaction questionnaire (patients in cohort B who went on to self-administration of the study drug)

Accrual: 2500 pts in 492 Locations in the world

Therapy: Cohort A: 600 mg sc by assisted administration using the vial formulation, into thigh, on Day 1 of each 3-week cycle, 18 cycles. **Cohort B:** 600 mg sc by single-use injection device (SID) and by self-administration in select patients, into thigh, on Day 1 of each 3-week cycle, 18 cycles

Overall Best vs Personalized Best

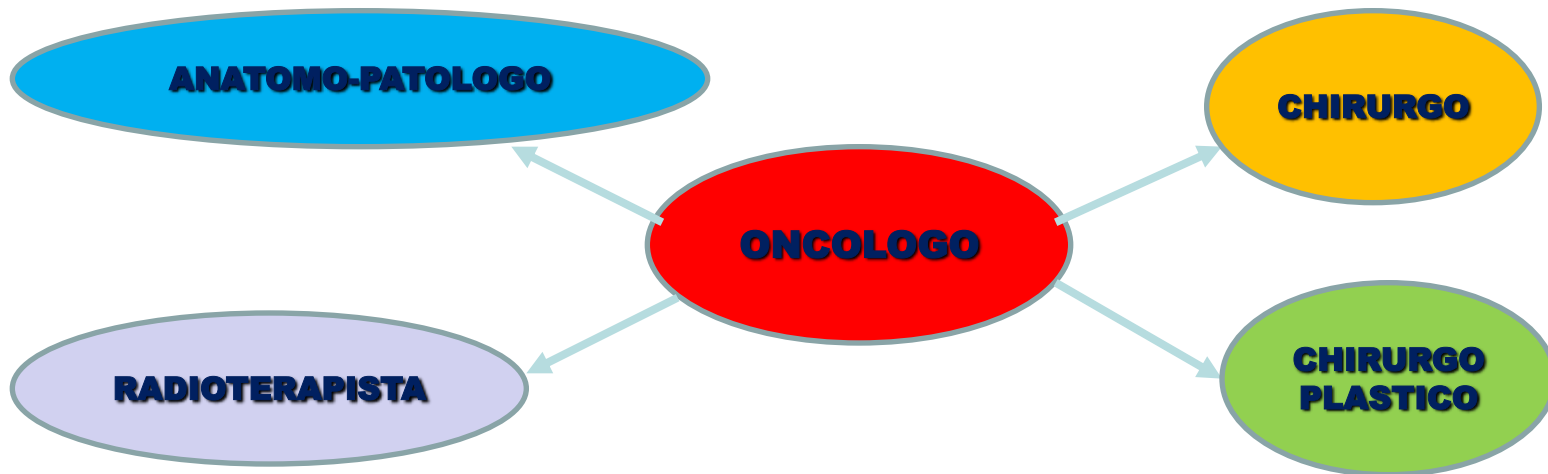


E Amir JNCI 2011; MC Pinder, JCO 2007; D Slamon, NEJM 2011

L'ONCOLOGO MEDICO NELLA BREAST UNIT

- ❖ ***L'oncologo medico collabora e si coordina con i diversi specialisti per una pianificazione del trattamento integrata e condivisa.***

Obiettivi: ottimizzare i tempi e limitare la tossicità dei trattamenti



- ❖ ***La qualità delle prestazioni dipende dalla professionalità degli operatori, dal volume della casistica trattata e dagli anni di pratica svolti***

...TUTTO QUELLO CHE PRECEDE LA PRESCRIZIONE DELLA TERAPIA...

L'oncologo valuta lo stato funzionale della paziente (aspetti internistici, psicologici e sociali) con attenzione ai suoi bisogni perché sono differenti:

- ❑ **ETÀ** **giovani** **anziane**
- ❑ **COMORBIDITÀ** **cardiopatie, endocrinopatie...**
- ❑ **CARATTERISTICHE BIOLOGICHE DELLA MALATTIA**
- ❑ **VISSUTI PERSONALI**



