
LA FARMACOTERAPIA ADIUVANTE NEI TUMORI DELLA MAMMELLA

 THE ADJUVANT PHARMACOTHERAPY IN THE BREAST CANCER

Caprio G ¹, Rossi L ¹, Rengo M ¹

¹Centro di Prevenzione Oncologica - Azienda Policlinico Umberto I – Palazzo Baleani, C.so Vittorio Emanuele II, 244 – Roma

 ¹Center for Oncological Prevention – Policlinico Umberto I – Palazzo Baleani, C.so Vittorio Emanuele II, 244 – Roma

Citation: Caprio G, Rossi L, Rengo M. La farmacoterapia adiuvante nei tumori della mammella. Prevent Res, published on line 18. Feb. 2012, P&R Public. 14

Parole chiave: carcinoma mammario, terapia adiuvante, classi di rischio

 **Key words:** breast cancer, adjuvant therapy, risk assessment

Riassunto

Introduzione: I tumori della mammella sono rappresentati da classi eterogenee di neoplasie maligne, che si diversificano tra loro per aggressività biologica, responsività alla chemioterapia o alla ormonoterapia e per prognosi e probabilità di ricaduta locale o a distanza.

Obiettivi: Scopo dello studio è evidenziare come l'avvento della farmacoterapia adiuvante nelle neoplasie della mammella abbia apportato un aumento della sopravvivenza da malattia.

Metodi: E' stata condotta un'analisi statistica della sopravvivenza libera da malattia dopo il trattamento.

Risultati: In seguito alla rimozione chirurgica delle neoplasia mammarie, spesso si rende necessario eseguire un trattamento adiuvante per annullare o abbassare il rischio di tali ricadute. Poiché, però, la chemioterapia adiuvante può apparire in qualche caso sproporzionata, si rende necessario classificare le pazienti in base al rischio di ricaduta e alla responsività alla terapia stessa, che può avvalersi oggi di numerosi farmaci, sia chemioterapici, sia endocrini, sia, infine, biologici.

Conclusioni: Nell'immediato futuro si renderanno disponibili strumenti come il MammaPrint o l'Oncotype DX che sono in grado di effettuare una mappatura genica del tumore mammario e, quindi, di predire la sensibilità o la resistenza del tumore alle terapie adiuvanti.

Abstract

Background: The breast cancers are represented by heterogeneous classes of malignant tumors, that differ among them for biological aggressiveness, responsiveness to chemotherapy or to hormone therapy and for prognosis and probability of local or distant recurrence.

Objectives: The aim is to show how the adjuvant pharmacotherapy in the breast cancer brought a prolonged survival.

Methods: It was conducted a statistical analysis of survival after treatment.

Results: After the surgical removal of breast cancer, it is frequently necessary to perform an adjuvant treatment to cancel or reduce the risk of these effects. Since, however, adjuvant chemotherapy could appear sometimes disproportionate, it is necessary to classify the patients according to the risk of relapse and responsiveness to the therapy itself, which could use several drugs, both chemotherapy and endocrine, and, finally, biological.

Conclusions: In the near future we will make available tools such as the MammaPrint or Oncotype DX which are able to perform a genetic map of the breast cancer and to predict sensitivity or resistance of cancer to adjuvant therapies.

Descrizione generale dell'argomento alla base dello studio

I tumori maligni della mammella sono le neoplasie più frequenti nelle donne occidentali e attualmente rappresentano la prima causa di morte per tumore nel sesso femminile: si stimano 40.000 nuovi casi in un anno, e ciò significa che una donna su nove è destinata a sviluppare la malattia nell'arco della sua vita. Dal punto di vista epidemiologico, pertanto, costituiscono una vera e propria urgenza sanitaria e un problema sociale di notevole interesse; le strategie di prevenzione secondaria consentono un'anticipazione diagnostica che ha notevole impatto sulla prognosi di queste pazienti; negli ultimi anni, pertanto, la prevenzione oncologica ha assunto un ruolo fondamentale, e sono aumentate le diagnosi di carcinomi mammari di dimensioni sub-centimetriche. Ciononostante, spesso all'atto chirurgico segue una chemioterapia sistemica, detta *adiuvante* con lo scopo di aiutare l'intervento chirurgico ad ottenere una radicalità oncologica. In particolare, la chemioterapia adjuvante si propone di sterilizzare eventuali cellule metastatiche a livello sistemico non evidenziabili né clinicamente né con le tecniche di imaging.

Cenni storici

L'uso della terapia adjuvante nei tumori maligni della mammella si è diffuso verso la fine degli anni '80, ed è ormai entrato nella routine clinica. I risultati a 15 anni della Oxford Overview hanno mostrato un reale beneficio in termini di riduzione della percentuale di morti per cancro della mammella pari a circa il 38% nelle donne con età alla diagnosi inferiore a 50 anni, e di circa il 20% nelle donne con età alla diagnosi compresa tra i 50 e i 70 anni, e ciò indipendentemente da terapia ormonale concomitante.

Aspetto specifico dell'argomento trattato

Ciononostante, occorre considerare la chemioterapia adjuvante come una terapia "sovrrabbondante", ovvero sproporzionata per definizione, perché si applica a delle pazienti che potrebbero avere già garantita la radicalità oncologica dall'atto chirurgico o dall'ormonoterapia. Appare quindi di notevole interesse l'utilizzo di strumenti che ci consentano di stratificare la popolazione delle pazienti suscettibili di chemioterapia adjuvante in base al rischio di ricaduta, conoscere anticipatamente la responsività di un tumore mammario alla chemioterapia e, quindi, evitare trattamenti non necessari o francamente dannosi.

Oggi sappiamo che il carcinoma della mammella è una patologia eterogenea che comprende tumori con caratteristiche biologiche e fenotipiche differenti. Al momento, i tumori mammari vengono classificati, dal punto di vista biologico, sulla base della popolazione cellulare prevalente. A ciò corrispondono anche caratteristiche morfologiche e genomiche diverse, che hanno portato all'identificazione di almeno 4 gruppi di tumori. Ciascun sottotipo genomico è contraddistinto da un particolare pattern di attivazione/disattivazione genica rilevabile mediante analisi di microarray. La disponibilità di metodiche microarray consente infatti di analizzare simultaneamente migliaia di geni, ed ha consentito di identificare delle vere e proprie categorie in base al diverso profilo di espressione genica, con significative differenze nell'andamento clinico. In particolare sono stati identificati i gruppi luminal (A e B), il sottotipo Her2 e il sottotipo basal-like.

I gruppi luminal A e B presentano entrambi espressione dei recettori per estrogeni, ma il sottogruppo B ha una prognosi peggiore, e questo sembra legato ad una differente sensibilità alla terapia endocrina. In particolare i pazienti "luminal B" sembrano beneficiare dell'aggiunta della chemioterapia al trattamento endocrino. Il sottotipo "Her2" identifica una popolazione con recettori ormonali negativi ed iperespressione dei Her2, caratterizzata da una più alta incidenza di metastasi ai linfonodi ascellari e maggiore aggressività biologica rispetto ai luminali, ma, nel contempo, una maggiore sensibilità al trattamento chemioterapico con antracicline e taxani. Il gruppo basal-like, infine, è rappresentato da tumori con assenza di recettori ormonali e di Her2, ed è il gruppo a peggior prognosi, sebbene generalmente risulti più sensibile alla chemioterapia (1).

I farmaci utilizzati nel setting adjuvante, in mono o in polichemioterapia, sono molti. Le antracicline rappresentano, ancora oggi, uno dei farmaci più efficaci e più utilizzati in un contesto adjuvante; i regimi contenenti tali molecole risultano più attivi rispetto al classico regime CMF (NSABP B22 – 1997). Un fattore predittivo positivo di risposta alle antracicline è dato dalla mutazione del gene TOP2A, presente tuttavia solo nel 18% dei tumori mammari. I taxani sono

entrati stabilmente nei regimi di chemioterapia adiuvante da non più di 10 anni, e la loro efficacia è stata dimostrata da diversi studi (CALG 89344).

Novità sul fronte della ricerca

Accanto ai farmaci chemioterapici, ormai è diventata routine l'utilizzo della terapia a bersaglio molecolare, quale il Trastuzumab (Herceptin), anticorpo monoclonale diretto verso l'antigene di membrana c-erb B2 nei casi di iperespressione dello stesso.

L'aggiunta di Trastuzumab alla terapia adiuvante standard nelle donne con Her2 positivo, ha ridotto in modo significativo il rischio di recidiva di tumore della mammella del 52% (HR=0,48) rispetto alle pazienti che hanno ricevuto solo la chemioterapia adiuvante standard. Dopo 3,5 anni, l'87% delle donne trattate con l'associazione chemioterapia-Trastuzumab erano libere da malattia, contro il 71% delle donne trattate con la sola chemioterapia.

Un'analisi di sopravvivenza condotta dopo che le pazienti erano state seguite in media per 2 anni ha mostrato una riduzione del 33% nel rischio di morte (HR=0,67%), che è equivalente a un miglioramento della sopravvivenza globale del 4% (2).

Cosa ci riserva la scienza del futuro

E' probabile che nei prossimi anni si assisterà ad una evoluzione della terapia ormonale nel setting adiuvante, oggi riservata alle neoplasie che esprimono recettori per gli estrogeni e/o per il progesterone, indipendentemente dallo stato menopausale, dallo stato linfonodale e dalla chemioterapia concomitante. L'utilizzo del Tamoxifene per 5 anni riduce il rischio di recidiva del 42% ed il rischio di morte del 22%. Si riduce inoltre l'incidenza di cancro mammario controlaterale del 47% a 5 anni. Al Tamoxifene, gravato da effetti collaterali quali la selezione di cloni insensibili, la malattia tromboembolica e, soprattutto, neoplasia dell'endometrio, si affiancano inibitori dell'LH-RH, e, specie nelle donne in post-menopausa, inibitori dell'aromatasi (Anastrozolo, Letrozolo, Exemestane) (3).

Conclusioni

Tra i più recenti metodi adoperati per identificare il profilo genico dei tumori mammari, quelli più validati sono l'Oncotype DX e il Mammaprint. Essi sono in grado di prevedere la prognosi in maniera più accurata e aiutare l'oncologo medico nel processo decisionale terapeutico.

Bibliografia

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses c-erb B2. N Engl J Med 2001; 344(11):783-92.
2. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. Annals of Oncology 2005; 16(10):1569–1583.
3. Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13–93. Journal of Clinical Oncology 2006; 24(9):1332–1341.

Autore di riferimento: Mario Rengo

Centro di Prevenzione Oncologica - Azienda Policlinico Umberto I, Roma

e-mail: info@preventionandresearch.com



Corresponding Author: Mario Rengo

Center for Oncological Prevention – Policlinico Umberto I, Rome

e-mail: info@preventionandresearch.com