



**La terapia medica primaria e adiuvante e il  
follow-up:  
le principali novità**

a cura di Claudio Zamagni (Bologna)  
e Antonio Frassoldati (Ferrara)



## Parametri necessari per la definizione della terapia medica adiuvante

---

- grado istologico
- stato dei recettori ormonali (RE e RPg)
- stato del recettore HER2
- indice proliferativo (Ki67)
- presenza di invasione vascolare o linfatica
- stato linfonodale
- dimensioni 'patologiche' del tumore



- a) **tumori ormonoresponsivi**: presenza di recettori ormonali (RE e/o RPg > 10%)
- b) **tumori non ormonoresponsivi**: assenza di recettori ormonali (RE e RPg 0%)
- c) **tumori ad ormonoresponsività incerta**: bassi livelli di recettori ormonali ( RE e RPg 1-10%), assenza di RPg (indipendentemente da RE), iperespressione di HER-2, elevato numero di linfonodi ascellari metastatici, elevato indice proliferativo, presenza di invasione vascolare o linfatica



Sottotipo intrinseco	Corrispettivo clinico-patologico	Terapia adiuvante
<b>Luminal A</b>	RE e/o RPg positivi e HER-2 negativi e Ki67 basso (<14%)	Ormonoterapia
<b>Luminal B</b>	RE e/o RPg positivi e HER-2 negativi e Ki67 elevato	Ormonoterapia ± chemioterapia
	RE e/o RPg positivi e HER-2 positivo qualunque Ki67	Chemioterapia + trastuzumab + ormonoterapia
<b>HER-2 iperespresso</b>	HER-2 positivo e RE e RPg negativi	Chemioterapia + trastuzumab
<b>Basal-like</b>	“Triplo negativo” HER-2 negativo e RE e RPg negativi	Chemioterapia



## Quale ormonoterapia adiuvante?

---

L'uso upfront di **inibitori dell'aromatasi** è superiore al tamoxifene per 5 anni in termini di riduzione delle recidive (studi ATAC e BIG1-98 <sup>23,24</sup>), seppure i dati di sopravvivenza siano al limite della significatività (analisi post-hoc che tengano conto del crossover selettivo sembrano indicare un vantaggio anche in questo senso<sup>25</sup>). Il vantaggio relativo è indipendente dallo stato linfonodale, e non appare influenzato dallo stato dei recettori per il progesterone e per HER2, mentre sarebbe ricollegabile al livello di positività di Ki67.

Rimane irrisolto invece il nodo della scelta fra **upfront e sequenza**, anche se i dati dello studio BIG1-98 <sup>25</sup> supportano la affermazione che l'uso upfront di letrozolo sia più efficace della sequenza tamoxifene-letrozolo (soprattutto nei primi 2 anni, e più evidente nei tumori con linfonodi positivi), ma sostanzialmente simile alla sequenza letrozolo-tamoxifene.



## Quale chemioterapia?

---

L'impiego dei **taxani in associazione o in sequenza con le antracicline** è considerato la terapia di prima scelta, sulla base di numerosi studi randomizzati ( con paclitaxel<sup>34,35,36</sup> o con docetaxel<sup>37,38,39</sup>). Alcuni di questi studi hanno dimostrato un vantaggio a favore dei regimi contenenti taxani in termini di sopravvivenza libera da malattia<sup>34,35,36,37,38</sup> e alcuni altri hanno dimostrato anche un vantaggio in termini di sopravvivenza globale<sup>34</sup>



## Terapia anti-HER2

---

Sebbene la durata ottimale della terapia adiuvante con trastuzumab non sia ancora ben definita<sup>43,45</sup>, il trattamento per **un anno** è attualmente approvato in Italia dopo chemioterapia secondo i criteri di elegibilità e la schedula prevista dal protocollo HERA (somministrazione ogni 3 settimane) o, **preferibilmente, in concomitanza con i taxani** (ma non con le antracicline), alla luce dei risultati dello studio N9831, l'unico dei grandi studi randomizzati che hanno stabilito il ruolo di trastuzumab nella terapia adiuvante ad aver confrontato anche la somministrazione sequenziale con la concomitante, dimostrando un vantaggio a favore di quest'ultima, almeno in termini di DFS.<sup>47</sup>



## Terapia anti-HER2: tumori < 1 cm

---

Le Pazienti con tumori piccoli (inferiori al centimetro) erano escluse dagli studi di terapia adiuvante con trastuzumab e i dati a supporto dell'impiego dell'anticorpo monoclonale anche nella terapia adiuvante di queste Pazienti, deriva essenzialmente da due analisi retrospettive <sup>48,49</sup>, che hanno dimostrato come i **tumori HER-2 positivi anche inferiori al centimetro abbiano una prognosi peggiore** rispetto ai tumori piccoli HER-2 negativi. Su questa base si ritiene indicata la terapia con chemioterapia e trastuzumab a partire dai 5 mm (sebbene questo limite possa considerarsi arbitrario).





Gli stessi regimi di chemioterapia utilizzati in fase adiuvante, possono essere utilizzati nella chemioterapia primaria (o neoadiuvante) in pazienti operabili che desiderano una chirurgia conservativa<sup>50,51</sup>, ma che dovrebbero essere sottoposte a mastectomia per le dimensioni della neoplasia (vedi protocollo di terapia chirurgica) **(evidenza IA)**. **Più in generale l'approccio neoadiuvante è proponibile alle pazienti per le quali troverebbe comunque indicazione una chemioterapia adiuvante.**



Gli accertamenti fondamentali sono rappresentati dall'**esame clinico periodico e dalla mammografia annuale.**

Le altre indagini strumentali e di laboratorio, indispensabili in presenza di sintomi, possono essere impiegate in rapporto ai criteri clinico-biologici di rischio di ogni paziente.

In ogni caso va evitato l'uso indiscriminato di accertamenti strumentali e di laboratorio in pazienti asintomatiche.