

Il trattamento neoadiuvante

M. PESTRIN*, A. CIARLO*, E.M. VINCI*, M. DE STEFANIS*, L. BIGANZOLI*, A. DI LEO*

UN TRATTAMENTO SI DEFINISCE NEOADIUVANTE o primario quando viene somministrato prima dell'intervento chirurgico. Gli scopi sono trattare la malattia sistemica occulta, ridurre la massa tumorale, idealmente fino a ottenere una risposta patologica completa (pRC), e ridurre l'estensione locale della malattia per garantire un intervento chirurgico conservativo.

L'approccio preoperatorio sistemico potrebbe garantire la sterilizzazione della malattia micrometastatica occulta e prevenire la crescita indotta dalla rimozione del tumore primitivo⁽¹⁾; inoltre, permetterebbe di valutare in vivo la sensibilità alla chemioterapia e gli effetti biologici indotti dal trattamento sul tessuto neoplastico.

Nella tabella 1 sono riportate le neoplasie solide in cui il trattamento neoadiuvante è stato impiegato con buoni risultati.

Focalizzeremo l'attenzione sul ruolo del trattamento neoadiuvante nel carcinoma mammario. I punti che affronteremo sono:

1. trial clinici di fase III di confronto tra trattamento neoadiuvante e adiuvante;
2. trattamento neoadiuvante nelle pazienti HER-2 positive;
3. l'ormonoterapia neoadiuvante;
4. ruolo dei marcatori biologici e molecolari.

Trial clinici di fase III di confronto tra trattamento neoadiuvante e adiuvante

Negli ultimi 25 anni sono stati condotti diversi studi clinici che hanno confrontato lo stesso regime chemioterapico somministrato pre o post chirurgia: l'obiettivo primario era la valutazione dell'overall survival (OS) e del disease free survival (DFS).

Recentemente è stata pubblicata una meta-analisi di 9 studi clinici randomizzati condotti tra il 1983 e il 1999 (3.946 pazienti incluse) che prevedevano il confronto tra lo stesso regime chemio-

terapico somministrato in fase neoadiuvante o adiuvante. Mauri et al (2005) non hanno trovato differenze statisticamente significative tra i due bracci di trattamento in termini di: OS (RR=1, 95%CI=0,90-1,12), progressione di malattia (RR= 0,99, 95%CI=0,91-1,07), tasso di recidiva a distanza (RR=0,94, 95%CI=0,83-1,06). Si è registrato invece un aumento del rischio di recidiva loco-regionale associato alla terapia neoadiuvante (RR=1,22, 95%CI=1,04-1,43) (figura 1): questa differenza probabilmente è da attribuirsi agli studi che prevedevano solo un trattamento radioterapico per le pazienti che ottenevano una risposta clinica completa (cRC) dopo terapia neoadiuvante⁽²⁾.

Le caratteristiche e i risultati dei singoli studi inclusi nella meta-analisi sono riassunti nella tabella 2. L'eterogeneità del disegno, della strategia terapeutica e dei tassi di risposta nei singoli studi non ha consentito di identificare uno schema terapeutico standard; nonostante ciò, si è dimostrato come l'OS non sia influenzato dal timing di somministrazione del trattamento chemioterapico (pre o post chirurgia), ma dalla chemiosensibilità della malattia primaria. Inoltre, l'analisi dei dati a un follow-up maggiore ha messo in evidenza come l'ottenimento della pRC dopo chemioterapia neoadiuvante rappresenti un fattore predittivo indipendente di OS e DFS, pur essendo raggiunto in circa il 15% dei casi^(3,4).

In fase adiuvante, regimi chemioterapici contenenti antracicline si sono dimostrati superiori a regimi senza antracicline⁽⁵⁾. La combinazione di antracicline e taxani rappresenta attualmente uno standard di cura in questa fase^(6,7).

Nel contesto neoadiuvante, gli studi di fase II con regimi contenenti antracicline/taxani, registrando tassi di risposta tra il 77-96%, tassi di pRC superiori del 24% e consentendo l'esecuzione di un trattamento conservativo maggiore dell'89%,

*Unità Operativa
Oncologia Medica
Sandro Pitigliani,
Ospedale di Prato
USL 4, Istituto Toscano
Tumori

cicine rispetto alla sola antraciclina: Aberdeen ⁽⁹⁾ e NSABP B-27 ⁽¹⁰⁾.

Lo studio Aberdeen, condotto tra luglio 1996 e marzo 1999, ha arruolato complessivamente 162 pazienti. Inizialmente tutte hanno ricevuto 4 cicli di trattamento secondo lo schema CVAP p21 (ciclofosfamide, vincristina, adriamicina e prednisolone), quindi le pazienti con risposta clinica venivano randomizzate a ricevere ulteriori 4 cicli secondo il medesimo schema o 4 cicli di DTX a 100 mg/m² p21, mentre le pazienti con progressione o stabilità di malattia ricevevano 4 cicli di DTX a 100 mg/m² p21. Dall'analisi dei tassi di pRC emerge come l'aggiunta del DTX dopo un'iniziale risposta clinica

si sono dimostrati promettenti ⁽⁸⁾.

Il beneficio clinico dei taxani è stato valutato quindi in diversi studi clinici di fase III volti a indagare la combinazione antraciclina/taxano somministrata in concomitanza o in sequenziale e/o la periodicità della somministrazione (settimanale vs trisettimanale). Dall'analisi dei singoli studi si evince come l'aggiunta del taxano e la sequenzialità della somministrazione comporti un raddoppio del tasso di pRC rispetto a uno schema contenente la sola antraciclina (tabella 3).

Due studi di fase III hanno dimostrato un aumento significativo del tasso di pRC con l'aggiunta del docetaxel (DTX) a un regime a base di antra-

TABELLA I. NEOPLASIE IN CUI IL TRATTAMENTO PRIMARIO SI È DIMOSTRATO EFFICACE

Carcinoma mammario
Carcinoma dell'ano e del retto
Carcinoma dell'esofago
Carcinoma della vescica
Carcinoma della cervice uterina
Sarcomi e tessuti molli
Osteosarcoma

Elenco delle neoplasie in cui viene applicato un trattamento neoadiuvante

TABELLA 2. STUDI CLINICI INCLUSI NELLA METANALISI DI MAURI ET AL ⁽²⁾

Studio	N. pazienti arruolato (valutato)	Regime di arruolamento	Intervallo	% cRC	% RC parziale	% pRC
Mauriac et al <i>Ann Oncol</i> 1999	272	EVM/ETV	1985-89	33	30	NN
Semiglazov et al <i>Ann Oncol</i> 1994	271	TMF	1985-90	12	57	29
Scholl et al <i>Eur J Cancer</i> 1994	196 (181)	FAC	1983-86	13	32	NN
Scholl et al Breast <i>Cancer Res Treat</i> 1999	414 (390)	FAC	1986-90	24	42	NN
Makris et al <i>Ann Oncol</i> 1998	309 (293)	MM(M)/TAM	1990-95	22	61	7
NSABP B-18 <i>J Clin Oncol</i> 1998	1.523 (1.493)	AC	1988-93	36	43	13
Gazet et al <i>Ann Oncol</i> 2001	210	Gsr,Frm, MMM	1990-93	25	26	NN
van der Hage et al <i>J Clin Oncol</i> 2001	698	FEC	1991-99	7	42	4
Danforth et al <i>Ann Surg Oncol</i> 2003	53	FLAC/G-CSF	1990-95	65	12	20

Legenda: cRC: risposta clinica completa; RC: risposta clinica; pRC: risposta patologica completa

IL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

abbia portato a un aumento statisticamente significativo del tasso di pRC (34% vs 16%, $p=.04$), ma considerando i dati nella loro globalità ed eseguendo una intention-to-treat analisi, il tasso di pRC è del 31% nelle pazienti trattate con CVAP seguito da DTX e del 16% in quelle trattate con 8 cicli di CVAP; la significatività al 5% viene quindi persa e si registra nel complesso una $p=.06$. Nonostante lo studio sia stato condotto su una casistica limitata, a un follow-up di 5 anni l'aggiunta del DTX sembrerebbe comportare un beneficio clinico in termini di sopravvivenza (93% vs 78%, $p=.04$)⁽¹¹⁾.

NSABP B-27 è lo studio volto a confrontare un regime neoadiuvante di combinazione (antraciclina/taxano) con un regime a base di antraciclina che ha coinvolto il numero maggiore di pazienti (2.411). È stato condotto tra dicembre 1995 e dicembre 2000, e i primi dati sono stati pubblicati nel 2003⁽¹⁰⁾ e in seguito aggiornati nel 2006⁽¹²⁾. Le pazienti entrate nello studio venivano randomizzate in 3 bracci di trattamento:

1. Arm I: adriamicina/ciclofosfomide (AC) (60/600 mg/m² p21) 4 cicli → chirurgia;
2. Arm II: AC (60/600 mg/m² p21) 4 cicli → docetaxel (D) (100 mg/m² p21) 4 cicli → chirurgia;
3. Arm III: AC (60/600 mg/m² p21) 4 cicli → chirurgia → D (100 mg/m² p21) 4 cicli.

Tutte le pazienti hanno ricevuto 4 cicli di AC preoperatoriamente, e al G1 del primo ciclo è stato prescritto tamoxifene 20 mg/die per un periodo complessivo di 5 anni⁽¹⁰⁾.

L'aggiunta del docetaxel preoperatorio nel braccio II ha comportato un aumento del tasso di risposte cliniche (91% vs 85%; $p < 0.001$), delle risposte cliniche complete (cRC: 64% vs 40%; $p < 0,001$) e delle pRC (26% vs 14%; $p < 0,001$) (figura 2), ma a differenza dello studio Aberdeen, il suo impiego sia pre che post chirurgia non ha comportato un aumento significativo del DFS o dell'OS rispetto al classico AC (figura 3). La numerosità del campione non era tale da registrare una differenza statisticamente significativa in termini di DFS o OS e, inoltre, l'impiego concomitante del tamoxifene potrebbe avere mascherato il beneficio legato all'aggiunta del taxano.

Dall'analisi del sottogruppo di pazienti che ha ottenuto la pRC emerge ancora una volta come tale fattore risulti predittivo positivo per DFS e OS, indipendentemente dal trattamento chemioterapico (figura 4)⁽¹²⁾.

All'ASCO Meeting del 2005 è stata presentata sotto forma di abstract una pooled analisi di 3.120 pazienti arruolate tra il 1998 ed il 2004 in 10 studi clinici randomizzati volti a valutare il ruolo dei taxani in neoadiuvante⁽¹³⁾. Nonostante i limiti di una pooled analisi e l'eterogeneità degli studi, l'integrazione del taxano nei regimi neoadiuvanti aumenta significativamente il tasso di RC e di pRC (tabella 4).

Questi risultati supportano l'uso di uno schema contenente antraciclina e taxano somministrati in modo sequenziale per trattare le pazienti che

TABELLA 3. TRIAL CLINICI RANDOMIZZATI SULL'AGGIUNTA DEL TAXANO IN NEOADIUVANTE

Studio	N. pazienti arruolato	Regime (n)	% pRC	p-value	pRC (%)		p-value
					ER- (%)	ER+ (%)	
Aberdeen <i>J Clin Oncol</i> 2002	162	CVAP x 8 vs CVAP x4 → Dx4	16	.04	NV	NV	NV
NSABP B-27 <i>J Clin Oncol</i> 2003		AC x 4	34		14	6	
ECTO <i>Clin Cancer Res</i> 2005	1.355	AC x 4 → D x 4	26	<.001	23	14	.0024
GEPAR-DUO <i>J Clin Oncol</i> 2005		ATx 4 → CMFx 4 (Arm C: 451)	23		42	12	
ACCOG <i>J Clin Oncol</i> 2005	913	AC x 4 → D x 4 vs 2w AD x 4	22	<.001	22.8	6.2	.0001
AGO <i>J Clin Oncol</i> 2002		AC x 6 vs AD x 6	24		NV	NV	
MDACC <i>J Clin Oncol</i> 200	258	2wE x3 → 2wTx3 vs ET x4	18	.03	26	8	.0016
		3wT x 4 → FACx4 vs wT x12 → FACx4	14		31	6	
			29	<.01	55	15	<.001

Legenda: pRC: risposta patologica completa; ER-: recettore per estrogeni negativo; ER+: recettore per estrogeni positivo

necessitano di trattamento neoadiuvante, ma tra queste c'è un sotto-gruppo a basso rischio in cui l'aggiunta del taxano sia in neoadiuvante che in adiuvante non apporta alcun beneficio, a fronte di una maggiore tossicità e di un aumento dei costi.

Infatti dall'analisi dei dati emerge come l'espressione dei recettori estrogenici (ER) correli con un basso tasso di pRC (tabella 3). Tale osservazione trova conferma in studi retrospettivi volti a valutare l'effettiva correlazione tra lo status di ER e la pRC (tabella 5) indipendentemente dallo schema chemioterapico⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Nella tabella 6 sono riassunti i risultati di uno studio di Rouzier et al (2005) sul profilo genico di 82 casi di carcinoma mammario trattati con paclitaxel, doxorubicina, 5-fluorouracile e ciclofosfamide preoperatori⁽¹⁷⁾. In tale lavoro si è valutata la correlazione tra la classificazione molecolare e i classici parametri istopatologici per la valutazione della patologia mammaria (ER, HER2 e il grading nucleare).

I sottogruppi basal-like (ER: negativo nel 95% dei casi; HER2: negativo nell'86% dei casi; alto grading nucleare nel 91% dei casi) ed erbB2 (ER: negativo nel 45% dei casi; HER2: positivo nel 80% dei casi; alto grading nucleare nell'80% dei casi) hanno registrato rispettivamente un tasso di pRC del 45% (95%CI=24-68) e del 45% (95%CI=23-68), mentre il sottogruppo luminal (ER: positivo nel 100% dei casi; HER2: negativo nel 97% dei casi; alto grading nucleare nel 37% dei casi) ha riportato un tasso di pRC pari solo al 6% (95%CI=1-21). All'analisi multivariata per le variabili clinico patologiche associate alla pRC emerge come l'età < 50 anni e la negatività per ER rappresentino una variabile indipendente, mentre la suddivisione in classi molecolari non è associata alla pRC probabilmente per l'alta correlazione tra la classe molecolare, lo status di ER e il grading nucleare⁽¹⁷⁾.

Questi dati suggeriscono come le classi molecolari possano sostituire le caratteristiche istopatologiche nel predire la pRC, ma forniscono una piccola aggiunta informativa quando queste ultime vengono incluse nell'analisi. Inoltre, emerge come le patologie basal-like e erbB2, nonostante presentino un tasso di risposta simile al trattamento chemioterapico, rappresentino in realtà due sottogruppi biologici distinti, infatti nelle due sottoclassi i set di geni associati alla pRC sono diversi⁽¹⁷⁾.

Concludendo, nonostante le casistiche, gli schemi di trattamento e le metodiche di valuta-

zione siano eterogenee, ciò che emerge da questi studi, in modo quasi prepotente, è come la malattia con maggiore probabilità di risposta alla terapia neoadiuvante sia quella ER negativa. In questo sottogruppo di pazienti si giustifica quindi un trattamento chemioterapico intensivo che preveda l'uso dei farmaci più attivi attualmente a disposizione dell'oncologo clinico, quali le antracicline e i taxani.

Il trattamento neoadiuvante nelle pazienti HER-2 positive

Circa il 15-25% dei carcinomi mammari sovraesprime il recettore di membrana HER2. Trastuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato rivolto contro il dominio extracellulare di HER2: somministrato in concomitanza con la chemioterapia ha dato ottimi risultati in termini di DFS e OS nella malattia metastatica⁽¹⁸⁾.

Recentemente sono stati pubblicati dati favorevoli relativi all'impiego di questo farmaco an-

TABELLA 4. POOLED-ANALISI DI IO RCT SU UN REGIME ANTRACICLINA/TAXANO IN NEOADIUVANTE

	N RCTs	N.PAZIENTI	RR (95% CI)	P-VALUE	ET (P)
pRC	9	2.803	1,60 (1,35-1,90)	<.001	.001
CR	9	3.070	1,48 (1,34-1,62)	<.001	.28
pRC (no DCIS)	3	2.110	1,67 (1,32-2,11)	<.001	<.001
TCC	6	2.510	1,05 (0,96-1,15)	.24	.20
N0	5	2.360	1,06 (0,98-1,15)	.13	.12
Neut. Febb.	3	2.064	2,86 (2,25-3,64)	<.001	.28

Modificato da Felici et al, 2005⁽¹³⁾

Legenda: RCT: trial clinico randomizzato; RR response rate; ET: eterogeneità; pRC: risposta patologica completa; CR: risposta clinica; DCIS: carcinoma duttale in situ; TCC: trattamento chirurgico conservativo; N0: status linfonodale; Neut. Febb: neutropenia febbrile

TABELLA 5. CORRELAZIONE TRA STATUS DEL ER E pRC INDIPENDENTEMENTE DAL REGIME NEOADIUVANTE UTILIZZATO

	N	% pRC		P-VALUE
		ER+	ER-	
Colleoni M et al <i>Clin Cancer Res</i> 2004	399	7,5	33,3	.0001
Ring AE et al <i>Br J Cancer</i> 2004	435	8,1	21,6	.001
Buzdar AU <i>J Clin Oncol</i> 2005	1.018	5,0	20,6	.001

Legenda: ER+: recettore per estrogeni positivo; ER-: recettore per estrogeni negativo; pRC: risposta patologica completa

IL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

che in fase adiuvante⁽¹⁹⁻²¹⁾. Finora si sono eseguiti piccoli studi di fase II volti a valutare l'efficacia del trastuzumab in neoadiuvante (tabella 7) che hanno registrato complessivamente un tasso di pRC dal 7% al 25%⁽²²⁾.

Buzdar et al (2005) hanno condotto uno studio di confronto tra 6 mesi di trattamento neoadiuvante con 4 cicli di paclitaxel 225 mg/m² somministrati in infusione venosa continua per 24 ore ogni 21 giorni, seguiti da 4 cicli di FEC (fluorouracile 500mg/m² G1 e G4; ciclofosfamide 500 mg/m² G1 ed epirubicina 75 mg/m² G1) verso il medesimo schema chemioterapico con l'aggiunta

del trastuzumab settimanale⁽²³⁾. Le pazienti arrolabili nello studio presentavano una malattia in stadio II e IIIA in cui era stata documentata l'amplificazione del gene HER2 mediante FISH.

Lo studio è stato interrotto precocemente con sole 42 pazienti sulle 164 pianificate a causa della netta superiorità in termini di pRC del regime di combinazione (65% vs 26%, p=.016): le cause di un risultato così sorprendente possono essere legate all'attenta selezione delle pazienti, alla somministrazione prolungata di trastuzumab (24 settimane complessive) e alla concomitanza dell'uso di antracicline⁽²³⁾.

TABELLA 6. CORRELAZIONE TRA CLASSI MOLECOLARI, CARATTERISTICHE CLINICO PATOLOGICHE E pRC *

	Classe molecolare				p-value
	Luminal (n=30)	Normal-like (n=10)	erbB2 (n=20)	Basal-like (n=22)	
ER+	30 (100%)	6 (60%)	11 (55%)	1 (5%)	<.001
HER2 +	1 (3%)	1 (10%)	16 (80%)	3 (14%)	<.001
Alto grado nucleare	11 (37%)	3 (30%)	16 (80%)	20 (91%)	<.001
pRC No	28 [93%(78-99)]	10 100%(29-100)]	11 [55%(32-77)]	12 [55%(32-76)]	
pRC Sì	2 [7%(1-22)]	0 [0%(0-31)]	9 [45%(23-68)]	10 [45%(24-68)]	<.001

*Le classi molecolari del tumore mammario presentano caratteristiche cliniche patologiche distintive e una diversa sensibilità al trattamento chemioterapico

Legenda: ER+: recettore per estrogeni positivo; pCR: risposta patologica completa

TABELLA 7. TRIAL CLINICI DI FASE II CHE VALUTANO IL RUOLO DEL TRASTUZUMAB IN FASE NEOADIUVANTE

Studio	Regime	N pazienti	ORR (%)	cCR (%)	pCR (%)
Burstein, 2003	trastuzumab sett x 12 - PTX p21 (175 mg/m ²)	40	75	30	18
Bines, 2003	trastuzumab sett x 14 - DTX sett (36 mg/m ²)	33	70	24	12
Van Pelt, 2003	trastuzumab sett x 12 - DTX p21 (100mg/m ²)	22	77	41	NR
Molucan, 2003	trastuzumab sett x 18 - DTX p21 (100mg/m ²)	18	95	67	28
Schiffhauer, 2003	trastuzumab sett x 12 - DTX p21 (100mg/m ²)	16	NR	NR	25
Wenzel, 2004	trastuzumab sett x 12 - DTX settx12 (30 mg/m ²) - Epi sett (35mg/m ²)	14	86	NR	7
Limentani, 2003	trastuzumab sett x 12 - DTX p14 (60mg/m ²) - VNB p14 (45mg/m ²)	17	88	65	42
Hurris, 2003	trastuzumab sett x 12 - VNB sett (25mg/m ²)	42	88	38	19
Hurley, 2006	trastuzumab sett x 12 - DTX p21 (70mg/m ²) - CDDP p21 (70mg/m ²)	48	100	46	23
Coudert et al, 2004	DTX p21 (100mg/m ²) - trastuzumab sett x 18	33	96	74	41

Modificato da Adis International Ltd, 2005⁽²²⁾

Legenda: PTX: paclitaxel; DTX: docetaxel; Epi: epirubicina; VNB: vinorelbina; CDDP: cisplatino; ORR: tasso di risposte obiettive; cCR: tasso di risposte cliniche complete; pCR: tasso di risposte patologiche complete

Dai dati pubblicati si evince come le pazienti HER2 positive rappresentino un sottogruppo particolare per storia naturale della patologia e per possibilità di un trattamento mirato contro tale recettore. Comunque, l'impiego del trastuzumab in neoadiuvante in modo routinario necessita di ulteriori studi, così come rimane ancora da chiarire la durata del suo impiego in questo ambito e l'eventuale indicazione al proseguimento della terapia dopo il trattamento chirurgico.

Trattamento neoadiuvante e ormonoterapia

Nella donna in menopausa con una neoplasia mammaria endocrino-sensibile l'uso di un inibitore delle aromatasi (IA) si è dimostrato superiore rispetto al tamoxifene migliorando sia il tempo a progressione nel contesto metastatico⁽²⁴⁻²⁵⁾ che il DFS in quello adiuvante^(26,27).

La risposta alla chemioterapia neoadiuvante sembra essere legata ai livelli di espressione dei recettori ormonali, identificando nella popolazione ER negativa la più sensibile a un trattamento chemioterapico (tabelle 3 e 5). Solo in pochi studi volti a valutare il trattamento ormonale in neoadiuvante viene riportato il tasso di pRC. Dall'analisi dei dati disponibili si riscontrano dei valori effettivamente bassi di pRC:

- 0%-2% con il tamoxifene somministrato per 3 mesi⁽²⁹⁻³²⁾;
- 2% con l'uso di letrozolo somministrato per 3

mesi⁽³²⁾;

- 3% con anastrozolo somministrato per 3 mesi⁽²⁸⁾;
- 5%-7% con exemestane somministrato per un periodo di 3-6 mesi⁽²⁸⁻³¹⁾.

Semiglazov et al (2004) hanno condotto uno studio randomizzato che ha confrontato un regime chemioterapico (AI: doxorubicina 60 mg/m² paclitaxel 200 mg/m² p21) con un trattamento ormonale (exemestane 25 mg/die o anastrozolo 1 mg/die) somministrati preoperatoriamente in pazienti con carcinoma mammario ormono-sensibile⁽²⁸⁾. Lo studio ha arruolato 121 pazienti e non si sono registrate differenze in termini di risposta clinica (76% vs 79%) o di pRC (7% vs 5%).

Recentemente sono stati pubblicati i dati di confronto relativi all'uso del tamoxifene e degli IA in neoadiuvante per le pazienti in post-menopausa che presentavano una malattia mammaria endocrino-sensibile. Le caratteristiche delle pazienti e degli studi sono riassunti in tabella 8.

Lo studio PROACT⁽²⁹⁾ e lo studio IMPACT⁽³⁰⁾ hanno confrontato l'anastrozolo versus il tamoxifene preoperatorio per un periodo complessivo di tre mesi. Nel primo trial clinico era consentito, a discrezione dello sperimentatore, l'impiego di un trattamento chemioterapico concomitante a quello ormonale. Obiettivo principale di entrambi gli studi è il tasso di risposte obiettive valutato ecograficamente o radiologicamente. In entrambi i trial non si sono registrate differenze statisticamente significative

TABELLA 8. STUDI CLINICI DI FASE III DI CONFRONTO TRA TAMOXIFENE E AI IN NEOADIUVANTE

Studio	Trattamento	N. pazienti	End-points	AI	Tamoxifen	p-value
Smith <i>J Clin Oncol</i> 2005	A vs T	330	Clinico RR	37%	36%	.53
			Ecografico RR	24%	20%	.87
			TCC	45,7%	22,2%	.03
Cataliotti <i>Cancer</i> 2006	A vs T	314	Clinico RR	36,2%	26,7%	.07
			Ecografico RR	49,7%	39,7%	.08
			TCC	43%	30,8%	.04
Semiglazov <i>J Clin Oncol</i> 2005	E vs T	151	Clinico RR	76,3%	40%	.05
			Ecografico RR	60,5%	37,3%	.092
			TCC	64%	37,3%	.082
			Mammogr. RR	36,8%	20%	.05
Eiermann <i>Ann Oncol</i> 2001	L vs T	337	Clinico RR	55%	36%	<.001
			Ecografico RR	35%	25%	.042
			TCC	34%	16%	<.001
			Mammogr. RR	45%	35%	.022

Modificato da Adis International Ltd, 2005⁽²²⁾

Legenda: AI: inibitore aromatasi; A: anastrozolo; T: tamoxifene; E: exemestane; L: letrozolo; RR: tasso di risposta; TCC: trattamento chirurgico conservativo

IL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

in termini di tassi di risposta, ma tra le pazienti trattate con anastrozolo si è registrato un maggior tasso di interventi chirurgici conservativi.

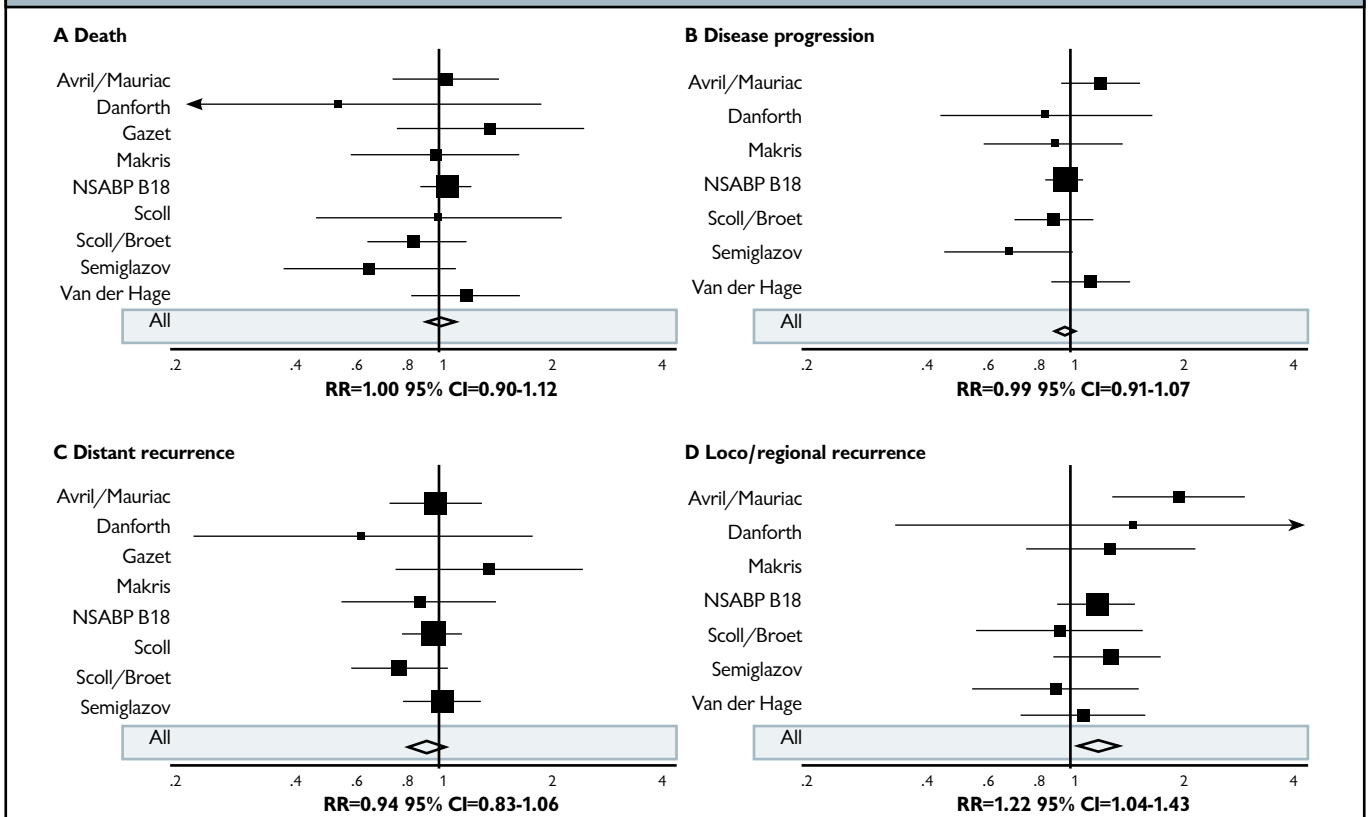
Semiglazov et al (2005) hanno confrontato l'uso di exemestane versus tamoxifene somministrati nei 3 mesi antecedenti al trattamento chirurgico in un gruppo di 152 pazienti. In questo studio si è registrato un tasso di risposta clinica maggiore nelle pazienti trattate con l'IA, ma tale differenza non viene confermata radiologicamente. Anche in questo studio si è registrato un aumento degli interventi conservativi nel braccio con l'examestane ⁽³¹⁾.

Nello studio randomizzato in doppio cieco condotto da Eirmann et al (2001) l'uso del letrozolo si è dimostrato superiore al tamoxifene in termini di risposta clinica e radiologica e di tasso di interventi chirurgici conservativi ⁽³²⁾. Ellis et

al (2001) hanno eseguito su questa popolazione l'analisi immunohistochimica di alcuni marcatori tumorali come ErbB1 e/o ErbB2 ed ER. Valutando i tassi di risposta clinica in funzione della positività di ER, ErbB1 e/o ErbB2, si nota come ci sia una differenza statisticamente significativa a favore del braccio di trattamento con letrozolo: 88% versus 21% (p=.0004) ⁽³³⁾.

Allo stato attuale, per una malattia endocrino-sensibile, mancando uno studio di fase III che confronti il trattamento chemioterapico preoperatorio con un trattamento ormonale, un approccio ormonale rappresenta una valida opzione terapeutica nella paziente anziana o nella paziente con comorbidità tali per cui un trattamento chemioterapico e una anestesia generale possano essere controindicati. In questo contesto

FIGURA I. METANALISI DEGLI END-POINT PRINCIPALI PER IL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE VERSUS IL TRATTAMENTO ADIUVANTE



In ogni riquadro viene calcolato il tasso di rischio stimato per: A) morte; B) tempo libero da progressione; C) recidiva a distanza; D) recidiva loco-regionale. La stima è stata eseguita sia nei singoli studi che nell'insieme (ALL). La dimensione del quadrato è proporzionale alla popolazione del singolo studio, il diamante rappresenta la sommatoria del tasso di rischio dei singoli studi. La linea rappresenta l'intervallo di confidenza al 95% nel singolo studio; la freccia indica che l'intervallo di confidenza al 95% è maggiore rispetto i valori del grafico. Valore di RR maggiore di 1 indica che il trattamento neoadiuvante ha un outcome peggiore rispetto al trattamento adiuvante. Modificato da Mauri et al, 2005⁽³⁾

Legenda: RR: tasso di rischio; CI: intervallo di confidenza

un IA è da preferirsi per il maggiore tasso di interventi conservativi registrato negli studi clinici randomizzati.

Marcatori biologici e molecolari

Il trattamento neoadiuvante, riducendo la massa tumorale, porta all'operabilità casi altrimenti etichettati come non operabili, e nel caso di neoplasia aggredivibile con un intervento demolitivo converte tale approccio in uno conservativo. La pRC, ovvero l'assenza di tessuto infiltrante a livello mammario e linfonodale, rappresenta un marcatore surrogato di sopravvivenza a lungo termine e viene considerato un fattore predittivo di efficacia del trattamento.

La somministrazione di un trattamento neoadiuvante rappresenta il setting clinico ideale per l'identificazione di nuovi marcatori molecolari in grado di predire la sensibilità della neoplasia alla terapia. Attualmente il clinico dispone di alcune variabili clinico-patologiche associate a una maggiore risposta alla chemioterapia neoadiuvante, tra le quali: lo stato recettoriale, l'istologia (lobulare versus duttale), il grading, l'indice proliferativo, le dimensioni e la risposta ai primi cicli di terapia. Questi parametri però non sono in grado di indicare quale sia il tipo di trattamento ottimale per il singolo paziente.

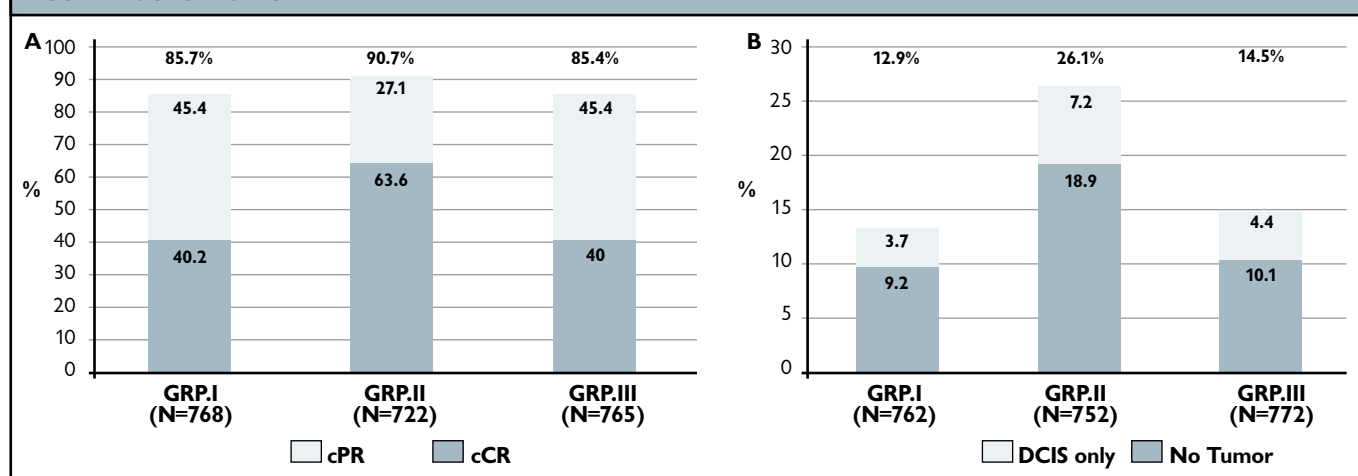
La positività per HER2 gioca un ruolo fondamentale negli schemi di terapia che contengono

il trastuzumab⁽²³⁾, ma il suo valore predittivo di risposta a un trattamento a base di antracicline e taxani rimane controverso. Infatti, nello studio multicentrico GeparTrio si è eseguita una valutazione centralizzata dello status di HER2 mediante metodica FISH su un totale di 648 casi: il tasso di pRC nei casi HER2 negativi è stato pari a 19,2% mentre nelle pazienti HER2 positive si è attestato a 24,5% (p=.17). All'analisi multivariata i fattori che risultavano predittivi per la pRC si confermavano essere grading, ER e PgR e risposta clinica dopo 2 cicli di terapia sistemica (p=.001)⁽³⁴⁾.

Il sottogruppo di pazienti ER positive che sovraesprime ErbB1 o ErbB2 sembrerebbe rispondere meglio al trattamento con letrozolo piuttosto che con tamoxifene: questo particolare sottogruppo potrebbe rappresentare il candidato ideale per un trial che preveda la somministrazione dell'IA in concomitanza con il trastuzumab⁽³³⁾.

Tali dati non trovano piena conferma negli studi sull'uso dell'IA in adiuvante. Infatti, Dowsett (2006) ha presentato, durante la Breast Cancer Conference di San Antonio, i dati relativi allo studio TransATAC, che mettono in evidenza come la patologia HER2 positiva sia in realtà associata a un basso tasso di risposta indipendentemente dal trattamento ormonale utilizzato (in questo caso tamoxifene o anastrozolo)⁽³⁵⁾. Questa discrepanza potrebbe essere legata ai diversi end-point utilizzati negli studi in neoadiuvante

FIGURA 2. STUDIO NSABP B-27



A. Tassi di risposta clinica nei singoli bracci di trattamento; p<.001 per il gruppo II (AC+D preoperatorio) versus la combinazione gruppo I e III (AC pre-operatorio).

B. Tassi di risposta patologica completa nei singoli bracci di trattamento; p<.001 per il gruppo II (AC+D preoperatorio) versus la combinazione gruppo I e III (AC pre-operatorio). Modificato da Harry et al, 2003⁽¹⁰⁾

Legenda: cPR: risposta clinica parziale; cCR: risposta clinica completa; DCIS: carcinoma duttale in situ

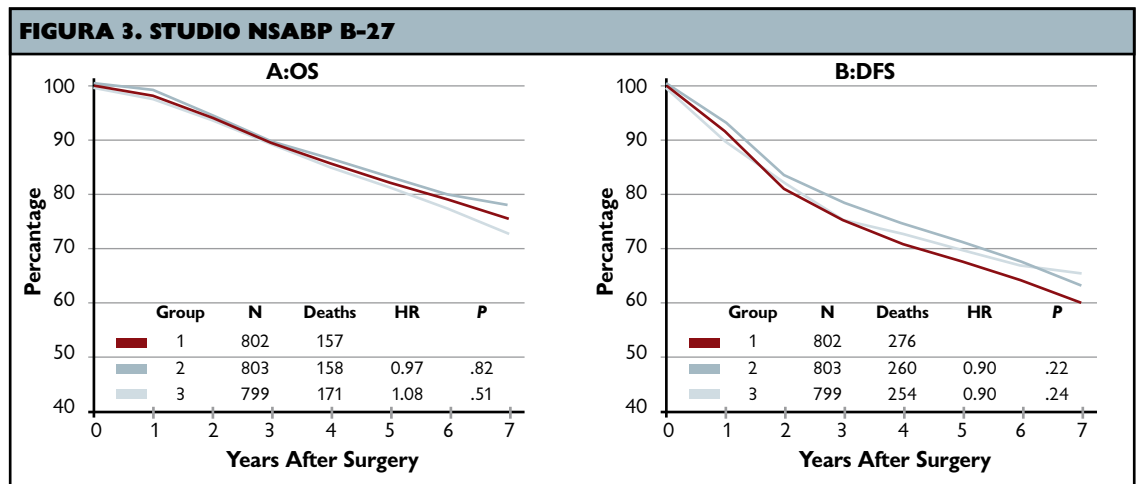
IL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

(% di risposta) e in adiuvante (overall survival e disease free survival). Inoltre con un follow-up clinico maggiore viene messo in evidenza come la storia naturale della patologia HER2 positiva sia più aggressiva rispetto a quella HER2 negativa, essendo caratterizzata da una maggiore endocrino-resistenza a tutte le ormono-terapie e non solo agli antiestrogeni come suggerito dagli studi in neoadiuvante⁽³⁵⁾.

Di recente, lo studio del profilo di espressione genica e la distinzione immunistochemica tra fenotipo basale/luminale sono stati identificati come buoni predittori di pRC^(36,37).

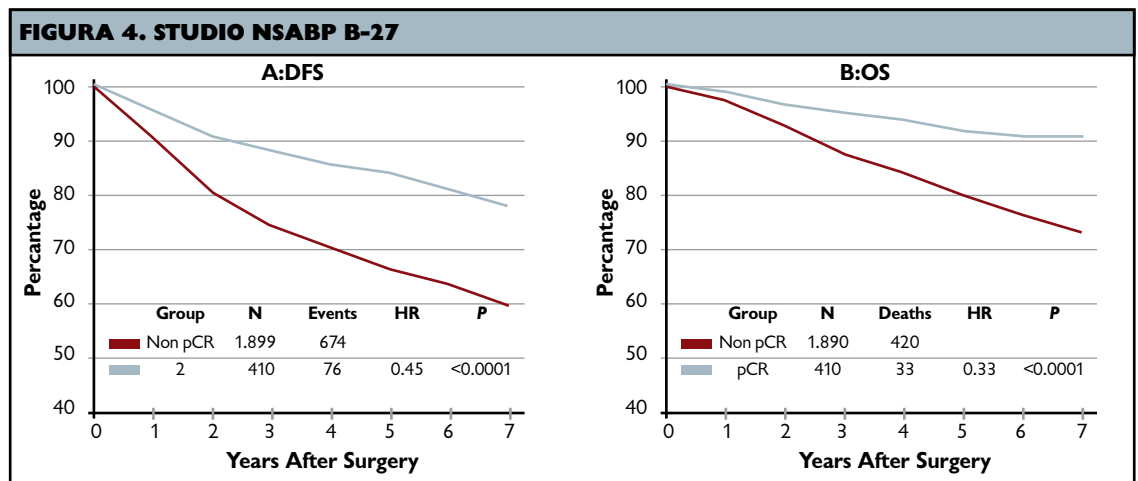
I microarray genici sono in grado di fornire il profilo di espressione genica del singolo caso di tumore mammario. Con questa nuova tecnologia il clinico in stretta collaborazione con un biostatistico sarebbe in grado di identificare pattern di espressione genica in grado di stimare la sensibilità della malattia a uno specifico schema chemioterapico: ciò significherebbe somministrare il migliore trattamento con un rapporto rischio/beneficio ottimale.

Chang et al (2003) hanno studiato il profilo di espressione genica di 24 casi di tumore mammario di pazienti trattate con docetaxel (DTX) somministrato preoperatoriamente. L'analisi ha



Dopo follow-up mediano di 77,9 mesi non si registrano differenze statisticamente significative in termini di: A) overall survival; B) disease free survival. Modificato da Bear et al, 2006⁽¹²⁾

Legenda: DFS: disease free survival; OS: overall survival; HR: hazard ratio



Dopo follow-up mediano di 77,9 mesi, analisi di A) disease free survival e B) overall survival, in funzione dell'ottenimento della risposta patologica completa ($p < .0001$). Modificato da Bear et al, 2006⁽¹²⁾

Legenda: DFS: disease free survival; OS: overall survival; HR: hazard ratio

evidenziato la presenza di 92 geni che correlano con la risposta clinica al DTX, identificando quello che viene definito un predittore di risposta. L'accuratezza di tale strumento è pari all'88%, mentre il valore predittivo positivo e negativo si attestano rispettivamente al 92% e all'83%⁽³⁸⁾. Il passo successivo di analisi sarebbe confermare i dati applicando lo stesso predittore su una casistica indipendente. Tale passo è stato eseguito da Pusztai et al (2006) quando sono stati pubblicati i risultati relativi all'impiego di un predittore multigenico per la pRC su una casistica indipendente di 51 casi trattati con paclitaxel settimanale seguito da 5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide⁽³⁶⁾.

I dati relativi all'identificazione del predittore erano stati pubblicati in precedenza ed erano stati ottenuti su una casistica di 82 casi^(17,37). L'uso del predittore genico si è dimostrato più sensibile rispetto all'uso dei classici parametri clinico patologici (età, grading nucleare, status di ER) nel predire la pRC (92% vs 61%); anche il valore predittivo negativo si è dimostrato superiore, ma la differenza registrata non è tale da raggiungere la significatività statistica (96% vs 86%).

L'analisi genica e l'introduzione di nuove metodiche molecolari rappresentano per il clinico e il patologo un nuovo approccio alla malattia mammaria estremamente innovativo e stimolante, ma necessitano ancora di ulteriori studi di validazione e di conferma prima di irrompere nella pratica clinica quotidiana.

Bibliografia

1. Fisher B, Gunduz N, Coyle J, et al. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res* 1989; 49: 1996-2001.
2. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-94.
3. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96-102.
4. G Bonadonna, P Valagussa, C Brambilla, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 1: 93-100.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
6. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-96.
7. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-13.
8. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 169-85.
9. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456-66.
10. Harry D. Bear, Stewart Anderson, Ann Brown, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 4165-74.
11. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, et al. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five year update of the Aberdeen trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 82(S1).
12. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006: 2019-27.
13. Felici A, Bria E, Ferretti G, et al. Taxanes as neoadjuvant chemotherapy (NAC) for breast cancer (BC): Pooled-analysis Of 3120 patients (Pts) enrolled In 10 randomized trials (RCTs). *J Clin Oncol* 2005 - ASCO Annual Meeting Proceedings 23: 682.
14. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6622-8.
15. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 2012-7.
16. Buzdar AU, Valero V, Theriault RL, et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82(S1).
17. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-85.
18. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
19. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.

20. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
21. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-20.
22. In Focus: Trastuzumab. 2005 *Adis International Ltd.* Italy.
23. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-85.
24. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-67.
25. Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 497-506.
26. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-10.
27. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
28. Semiglazov VF, Semiglazov V, Ivanov V, et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: abstr 519.
29. Cataliotti L, Buzdar A, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106: 2095-103.
30. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108-16.
31. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov VG, et al. Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane vs tamoxifen in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4, N1-2, M0). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: abstr 530.
32. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527-32.
33. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.
34. Loibl S, Blohmer JU, Raab G, et al. Prospective central assessment of HER-2 status by FISH is not a predictive factor for pathologic complete response (pCR) in 648 breast cancer patients treated preoperatively with an anthracycline/ taxane based regimen in the multicenter GeparTrio Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: abstr 1023.
35. Dowsett M, Allred DC (on behalf of the TransATAC investigators). Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER2 status with recurrence in the ATAC trial. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: abstr 48.
36. Hess KR, Anderson K, Symmans WF, et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4236-44.
37. Ayers M, Symmans WF, Stec J, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2284-93.
38. Chang J, Wooten E, Tsimelzon A, et al. Gene expression profile for the prediction of therapeutic response to DTX in patients with breast cancer. *Lancet* 2003; 362: 362-9.

Il trattamento neoadiuvante Il parere di

A CURA DI M. OLDANI

SALVATORE PALAZZO

Oncologo, Direttore UOC Oncologia Medica, Ospedale Mariano Santo, Cosenza

Quali sono attualmente le indicazioni alla terapia medica primaria?

Anche se i termini “chemioterapia sistematica primaria” e “terapia preoperatoria” sono descrizioni più esatte di questo trattamento, il termine trattamento neoadiuvante sistemico (Neoadjuvant Systemic Therapy, NST) è quello entrato nel più vasto uso.

La NST rappresenta il trattamento standard per il carcinoma localmente avanzato, mentre è un'opzione standard per la malattia primaria operabile.

Trovano elettiva indicazione a questo trattamento quelle pazienti che, alla diagnosi, presentano un tumore mammario operabile con un diametro superiore a 2,5-3 centimetri e per le quali si imporrebbe necessariamente la mastectomia totale. In questi casi, una chemioterapia che preceda l'indispensabile intervento chirurgico può essere consigliata a quelle pazienti che desiderino una chirurgia conservativa, con il solo e dichiarato obiettivo di ottenere un down-staging del tumore, tale da evitare interventi mutilanti.

La NST deve essere offerta a tutte le pazienti con carcinoma della mammella operabile candidate alla chemioterapia adiuvante sistemica, senza rappresentare un rimpiazzo di quest'ultima. Infatti, i recenti dati di Mauri relativi alla metanalisi sugli studi di confronto tra chemioterapia neoadiuvante e chemioterapia adiuvante non hanno dimostrato una superiorità della prima. È pertanto necessario che al tempo della raccomandazione tutte le informazioni atte per prendere tale decisione siano disponibili: endo-

crino-responsività del tumore, status linfonodale, età e status pre o postmenopausale della paziente al momento della diagnosi, dimensioni del tumore e grading istologico.

Invece, il trattamento non trova attualmente indicazione in presenza di:

- neoplasia posta in sede centrale mammaria,
- multifocalità,
- microcalcificazioni,
- rapporto dimensione del tumore/dimensione della mammella tale da sconsigliare l'intervento conservativo.

La NST va evitata nei casi in cui non sia possibile definire a priori la necessità e il tipo di terapia adiuvante, al fine di scongiurare ogni possibile overtreatment di tali pazienti.

È sicuramente indicata, invece, nelle pazienti che presentano un carcinoma mammario in fase localmente avanzata o con caratteristiche “infiammatorie”: l'elevato rischio di sviluppare in breve tempo metastasi a distanza consiglia di far precedere il trattamento sistemico a ogni successivo trattamento loco-regionale, che verrà modulato (mastectomia o chirurgia conservativa e/o radioterapia) sulla base delle caratteristiche iniziali della singola neoplasia, nonché in funzione della risposta clinica ottenuta con chemioterapia primaria.

Un altro possibile obiettivo di NST nel carcinoma operabile è quello del controllo della malattia sistemica, sia in termini di eradicazione del burden tumorale micrometastatico sia prevenendo il rebound di crescita dopo asportazione del tumore primario. Infatti in una quota di pazienti che si aggira intorno al 25%, utilizzando schemi sequenziali con antracicline e taxani, la NST è in grado di ottenere la scomparsa completa di tutte le cellule maligne (remissione patologica completa); il che potrebbe tradursi, in questo stesso

IL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

IL PARERE DI

gruppo di donne, in una riduzione della malattia sistemica e in un'altrettanto drastica riduzione del rischio di sviluppare metastasi con vantaggio sulla sopravvivenza.

Quali schemi di trattamento si utilizzano in NST?

Sebbene la durata ottimale della NST non sia stata definita, dal momento che nei diversi trial essa varia da 8 a 36 settimane, almeno 4 cicli di chemioterapia e almeno 3-4 mesi di endocrinoterapia vanno somministrati, sempre che non ci sia progressione di malattia. Dati recenti dimostrerebbero che prolungare il trattamento non migliora i risultati.

Un regime chemioterapico standard non è stato ancora individuato, benché i maggiori valori di pCR siano stati osservati con regimi contenenti antracicline + taxani, somministrati in sequenza, e aggiungendo il trastuzumab nelle pazienti con tumori con aumentata espressione di c-erb B2.

L'endocrinoterapia neoadiuvante da sola, pur essendo indubbiamente efficace, va riservata a quelle pazienti postmenopausali fragili, nelle quali la chemioterapia potrebbe essere associata ad alto rischio a causa dell'età avanzata o di comorbidità rilevanti e potenzialmente pericolose per la sopravvivenza.

Dal momento che i benefici terapeutici legati a un trattamento sono risultati "medi", osservati in una popolazione di pazienti nelle quali non tutti riescono a ottenere vantaggi, nella pratica clinica spesso manca la possibilità di individuare il possibile effetto nel singolo caso: individualizzare il trattamento antitumorale, prevedendone l'efficacia, è l'obiettivo cui mirano tutti gli oncologi. In tal senso la NST può rappresentare un modello in vivo di monitoraggio della sensibilità farmacologica in relazione anche a parametri

strumentali e bio-molecolari predittivi della risposta al trattamento. Mi riferisco al fatto che la ricerca molecolare permette di analizzare quello che viene chiamato profilo genetico, che consentirebbe di individuare non solo una migliore classificazione della prognosi di malattia, ma anche la predittività della risposta, e quindi l'indicazione a somministrare un certo tipo di farmaco o una certa associazione di farmaci. Tali studi sono ancora in fase iniziale e la strada da percorrere non è, prevedibilmente, semplice.

Altri studi di predittività della risposta vedono l'impiego sia della RMN che della PET, che hanno dato risultati promettenti ma ancora del tutto iniziali: il ruolo dell'imaging in NST non è solo quello di valutare lo shrinkage tumorale, ma anche quello di predire la risposta istologica che è poi correlata con la sopravvivenza. Tali dati comunque non possono ancora costituire uno standard di cura anche per i costi economici collegati.

Con quale frequenza si ricorre oggi alla terapia neoadiuvante? E quale potrebbe essere il suo futuro?

Non ci sono in letteratura dati quantitativi sull'impiego nella pratica clinica della NST. Penso, però, che il numero di pazienti che la riceve stia aumentando in maniera significativa e che parecchi oncologi medici che hanno specificamente condotto un training su tale approccio lo considerino ormai vantaggioso e lo inseriscano nella propria strategia terapeutica - anche sulla base della richiesta proveniente dai pazienti, oggi sempre più esigenti in fatto di opzioni terapeutiche. In futuro la NST potrebbe diventare un'opzione terapeutica routinaria, che permetterà a molte donne di ricevere una modalità di chirurgia conservativa altrimenti loro negata.

FRANCESCO CARUSO

Chirurgo, UO Chirurgia Oncologica,
Humanitas Centro Catanese di Oncologia, Catania

Quali sono i vantaggi, i problemi specifici, gli svantaggi e le peculiarità degli interventi chirurgici dopo terapia primaria?

La chemioterapia neoadiuvante nasce con l'obiettivo di spostare l'ago della bilancia del trattamento chirurgico dalla mastectomia verso la chirurgia conservativa. Viene applicata, quindi, a lesioni singole estese, con l'obiettivo di ottenerne una riduzione dimensionale. Dal punto di vista chirurgico, questo è, ovviamente, il principale vantaggio che essa offre alla donna. L'applicazione di tecniche mutuata dalla chirurgia estetica riduttiva (chirurgia oncoplastica) ha consentito di incrementare il numero di donne, già sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, alle quali può essere risparmiata una chirurgia demolitiva.

L'approccio sistemico primario genera, tuttavia, alcuni problemi per il chirurgo. Infatti, la riduzione volumetrica della lesione non sempre procede in maniera omogenea dalla periferia verso il centro e la difficoltà a stabilirne una chiara topografia ostacola la pianificazione chirurgica preoperatoria. Questo aspetto interferisce anche con una chiara definizione dei margini di sezione, che possono essere indenni anche in presenza di malattia residua.

Attualmente la valutazione della risposta avviene con ecografia e mammografia, ma per il futuro contiamo molto sull'affinamento di tecniche RM che ci consentano di pervenire alla scelta chirurgica più appropriata.

Anche il trattamento del cavo ascellare rimane un capitolo aperto per queste pazienti; in tal senso, il protocollo FONCaM nella sua versione aggiornata del 2005 pone la chemioterapia primaria tra le controindicazioni relative o controverse alla biopsia del linfonodo sentinella. Tali raccomandazioni sono in accordo con quanto riportato dalle linee guida dell'ASCO, che sconsiglia la biopsia del linfonodo sentinella dopo il trattamento chemioterapico e la considera accettabile prima, pur con livelli di evidenza limitata. Nella nostra esperienza questo approccio appare sufficientemente razionale, e pertanto pratichiamo la dissezione ascellare esclusivamente in caso di linfonodo sentinella

metastatico (prima del trattamento), benché talvolta l'azione del chemioterapico possa determinare un down-staging della neoplasia con negativizzazione dei linfonodi. Dal punto di vista strettamente chirurgico, il trattamento primario migliora l'accesso a una ascella metastatica riducendo l'estensione locale della malattia, anche se occasionalmente i tessuti si presentano tenacemente adesi e in flogosi.

La terapia primaria ha, per alcune pazienti, anche un risvolto psicologico negativo: l'idea di dover convivere per mesi con un male che ha la potenzialità di ucciderle induce alcune donne a manifestarsi ostili a questo tipo di trattamento e ad affrontare, piuttosto, una mastectomia e una ricostruzione. A nostro avviso tali atteggiamenti non sono motivati e possono essere affrontati con un attento counseling delle pazienti che si trovano ad affrontare il percorso terapeutico. A tale proposito, nella fase della chemioterapia preoperatoria il ruolo dell'infermiera specialista dedicata al case-management è destinato a crescere ed è auspicabile un forte interessamento delle istituzioni in questo senso.

Pensa che in un prossimo futuro ci possa essere un ampliamento delle indicazioni al trattamento medico primario?

Non credo si possa intravedere un cambiamento delle indicazioni dal punto di vista chirurgico; tutt'al più potrebbe esserci un'estensione della somministrazione del chemioterapico in fase preoperatoria anche alle donne comunque candidate esclusivamente a mastectomia o a quelle nelle quali la chirurgia conservativa sia già praticabile. In questo modo si allargherebbe la possibilità di un saggio in vivo della risposta al trattamento, posto che in un futuro tutto ciò si possa trasformare in un incremento della sopravvivenza, fino a oggi non dimostrato.

Certamente l'impiego di nuove terapie mirate, che conducono a un aumento delle pRC non può che agevolare il lavoro del chirurgo, consentendogli resezioni mammarie più limitate e riducendo il più possibile l'invasività. Sappiamo, infatti, come interventi chirurgici più estesi in alcuni sottogruppi di pazienti (N+ e Her2+) possano condizionare la sopravvivenza (Tagliabue E et al. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1057-61), e in passato si è

IL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

IL PARERE DI

osservato anche come la rimozione del tumore primitivo possa indurre una crescita di eventuali microfocolai occulti di neoplasia (Fisher B et al. *Cancer Res* 1989; 49: 1996-2001). D'altro canto, se il chirurgo si trovasse in condizioni di "sterilità" oncologica sistemica sarebbe certamente più libero di praticare trattamenti chirurgici maggiormente demolitivi (chirurgia oncoplastica estesa, mastectomia nipple-sparing) onde prevenire eventuali recidive che, seppure in percentuali molto basse, nel lunghissimo follow-up potrebbero condizionare la sopravvivenza (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG. *Lancet* 2005; 365: 1687-717).

EMANUELA MALINVERNI

paziente della Clinica Universitaria, Università di Torino

Come ha considerato la prospettiva di posticipare l'intervento chirurgico per fare una chemioterapia?

Non ho avuto dubbi in merito, perché dalle informazioni che avevo ricevuto dai medici avevo capito la logica di quella scelta, e quindi l'avevo accolta come il modo più adeguato per affrontare la mia condizione.

Da principio ha contato la fiducia che avevo nei medici e il fatto che mi spiegassero esattamente le motivazioni del trattamento neoadiuvante; successivamente sono stati i riscontri oggettivi a rassicurarmi: vedere, nel corso dei quattro mesi di chemioterapia, il mio tumore ridursi da 4,5 a 2 centimetri.

Che cosa ha significato per lei il fatto di rimanere in attesa dell'intervento chirurgico?

Tutto sommato, il fatto di rimandare l'intervento ha avuto un effetto positivo, perché nell'attesa ho

avuto il tempo di elaborare l'idea della malattia. Anche se la priorità era, ovviamente, quella di venirme fuori prima possibile, è stato altrettanto necessario cercare di comprenderne il senso. Nel periodo della chemioterapia neoadiuvante ho avuto modo di "familiarizzare" con il mio tumore, di dare a questa esperienza un significato in relazione agli altri aspetti della mia vita. Inoltre, la percezione della presenza del tumore e dei suoi cambiamenti nel tempo mi ha permesso di conoscere anche le modalità di risposta del mio corpo alla malattia prima e alla terapia poi.

Nel suo caso la terapia medica primaria ha influenzato il successivo intervento chirurgico?

La riduzione delle dimensioni della massa tumorale mi ha consentito di fare una quadrantectomia al posto della mastectomia che mi si prospettava all'inizio. Questo è sicuramente un effetto importante, anche se al momento del primo impatto con la diagnosi di tumore il pensiero per le ripercussioni estetiche della chirurgia non emerge. L'obiettivo primario è portare a casa la pelle con gli strumenti di cura più adeguati, quali che siano. Solo quando ci si sente a buon punto nel percorso di cura e anche in quello dell'elaborazione della malattia, si riesce a dare importanza alla componente estetica. Arrivata a quel punto, allora sì che ho apprezzato moltissimo il fatto di ricevere un intervento conservativo: è certo un valore aggiunto della terapia.

È stato importante ricevere informazioni adeguate sull'opzione terapeutica che le veniva offerta?

Per me è stato essenziale. Anche se so che nel momento della diagnosi si scatenano emozioni e considerazioni che compromettono la capacità di assimilare ed elaborare razionalmente le informazioni e che il bisogno di sapere non è necessariamente lo stesso per tutti. Dipende molto dalla condizione psicologica in cui ci si trova, tanto che non per tutti ciò che è chiaro è anche comprensibile e accettabile: ognuno elabora le informazioni che riceve con gli strumenti e i tempi propri. Penso sia importante che da parte dei medici ci sia la capacità di capire le esigenze personali dei pazienti in questo senso, perché, in ogni caso, il fatto di capire quali sono le motivazioni sottostanti ai trattamenti è fondamentale per affrontarli.