

##



##

## *\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

## *Con l’occasione di questa pubblicazione, vogliamo cogliere l’occasione per estendere a tutti voi e ai vostri cari i nostri auguri per una Pasqua serena.*

## *Hanno collaborato alla redazione di questo trimestre:*

## *Sara Falivene*

## *Fabiana Gregucci*

## *Luca Marinelli*

## *Chiara Reverberi*

## *Buona lettura a tutti*

## *Luigia Nardone*

## *\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

## Primary Tumor Resection in Metastatic Breast Cancer: A Propensity-Matched Analysis, 1988-2011 SEER Data Base.

## NA Vohra, J Brinkley, S Kachare, M Muzaffar.

## Breast J 2018 Mar 02;[EPub Ahead of Print]

**Obiettivo educazionale**

La frequenza dell’intervento di resezione del tumore primitivo (PTR) in pazienti con carcinoma mammario metastatico è progressivamente diminuita nel tempo poiché non è una modalità di trattamento considerata standard e il suo impatto sulla sopravvivenza è contrastante.

Questa analisi retrospettiva del database SEER è stata intrapresa per valutare i risultati tra queste pazienti. Infatti tra le quasi 30.000 pazienti analizzate tra il 1988 e il 2011, solo il 50% è stato sottoposto a resezione del tumore primario nonostante i dati di letteratura, seppure tutti retrospettivi, dimostrino che la resezione del tumore primario è associata a una sopravvivenza generale mediana migliorata.

L'obiettivo principale di questo studio era di analizzare l'impatto della PTR sulla sopravvivenza in pazienti metastatici con carcinoma mammario.

**Principali risultati**

Uno studio retrospettivo su pazienti 29 916 metastatici con carcinoma mammario è stato condotto utilizzando i dati Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)dal 1988 al 2011 dei quali il 51% (15.129) sono state sottoposte a resezione del tumore primario e il 49% (14.787) non sono state sottoposte a intervento chirurgico .

Le pazienti con oligometastasi e o con malattia stabile da lungo tempo sono le migliori candidate per essere sottoposte alla resezione. Le pazienti più giovani, di razza non afro-americana con T e N di minori dimensioni, recettori positivi, con basso grading e sottoposte anche a radioterapia hanno la migliore sopravvivenza tumore specifica (DSS) laddove al contrario pazienti con età più avanzata, Te N più estesi, senza recettori, con grading elevato e senza radioterapia hanno una mortalità più elevata (P< 0.0001) Il non essere sottoposte a chirurgia è un fattore associato indipendentemente ad una maggiore mortalità (P< 0.0001)

La resezione del tumore primitivo nel carcinoma mammario metastatico è stata associata al miglioramento della sopravvivenza (34 vs 18 mesi) .

**Interpretazione e prospettive**

Fra i sostenitori degli aspetti favorevoli della chirurgia si ritiene che la giustificazione per PTR sia basata sulla logica biologica di ridotta diffusione metastatica legata al diminuito il carico tumorale che ripristinerebbe anche l'immuno-modulazione rimuovendo la potenziale fonte di immuno-soppressione dal sito del tumore primario, e migliorando quindi anche la reattività alla terapia sistemica.

Gli avversari della  resezione chirurgica citano la mancanza di studi randomizzati che dimostrino la morbilità associata alla procedura chirurgica e il potenziale  ritardo nella somministrazione della terapia sistemica, insieme alla teoria di un aumento dell'angiogenesi e di recidive locali precoci nella sede alla ferita chirurgica nel cancro metastatico.

Tuttavia gli studi retrospettivi sono schiaccianti e suggeriscono l’esistenza di un sottoinsieme di pazienti che trarrà beneficio dalla resezione del tumore primitivo. Questa polemica potrà essere risolta solo da uno studio randomizzato ben progettato che prenda in considerazione tutte le limitazioni intrinseche degli studi retrospettivi. Lo studio di fase III ECOG 2108 che ha appena completato il reclutamento delle pazienti, si propone di valutare se la terapia locale precoce, comprendente la chirurgia del tumore primario rispetto alla terapia palliativa locale solo in pazienti con carcinoma mammario in stadio IV e la cui malattia non progredisce durante la terapia sistemica ottimale iniziale, si tradurrà realmente in una sopravvivenza prolungata. E’ uno studio multicentrico nel quale le pazienti sono stratificati in base al recettore ormonale e al piano di trattamento (ER + o PR +, HER2-, terapia endocrina da sola vs ER + o PR + e HER2-, chemioterapia e / o terapia endocrina vs ER- o PR-, e HER2- vs HER2 +), e il numero di organi coinvolti da metastasi (i linfonodi regionali nelle localizzazioni ascellari, sopraclaveari e mammarie interne non sono considerati siti distanti) (1 vs> 1). Le pazienti sono randomizzate in 2 braccia di trattamento con assegnazione parallele e saranno considerati anche parametri biologici e di qualità di vita. I primi risultati sono attesi entro il 2022.

Questa analisi dei dati del SEER è una importante base di valutazione per chirurghi e oncologi senologi nella pratica clinica perché nella malattia metastatica spesso l’importanza della chirurgia viene sottovalutata nonostante la frequente e sensata richiesta da parte delle pazienti di “ liberare il corpo dalla fonte originale di questa malattia”. Le pazienti spesso esprimono una migliore qualità della vita dopo aver rimosso il tumore dal seno perché sanno che l'origine del loro cancro è ormai "eliminata" e ciò è di grande impatto sia fisico sia psicologico.

La raccomandazione conclusiva del lavoro è che tutte le pazienti con malattia metastatica, al di fuori di trials clinici, vengano valutate in un team multidisciplinare per una loro adeguata selezione, per decisioni ottimali in rapporto al timing della chirurgia e alla sequenza delle terapie sistemiche.

**Associations Between Serum Bone Biomarkers in Early Breast Cancer and Development of Bone Metastasis: Results From the AZURE (BIG01/04) Trial**

*Janet Brown\*, Emma Rathbone\*, Samantha Hinsley, Walter Gregory, Fatma Gossiel, Helen Marshall, Roger Burkinshaw, Helen Shulver, Hasina Thandar, Gianfilippo Bertelli, Keane Maccon, Angela Bowman, Andrew Hanby, Richard Bell, David Cameron, Robert Coleman*

**JNCI J Natl Cancer Inst (2018) 110(8) - doi: 10.1093/jnci/djx280**

**Obiettivo educazionale**

Secondo questo studio, diversi marcatori di formazione e riassorbimento osseo sono risultati predittivi della recidiva specifica dell'osso in pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale. E’ noto che le terapie adiuvanti possono prevenire e/o ritardare lo sviluppo delle metastasi ossee nel tumore mammario. In questa pubblicazione gli Autori hanno studiato se i marcatori del turnover osseo sierico, nella malattia in fase iniziale, hanno utilità clinica nell'identificare le pazienti ad alto rischio di sviluppare metastasi ossee.

Gli Autori hanno esaminato tre marcatori in 872 pazienti incluse nello studio AZURE- ISRCTN79831382 (che ha confrontato l'acido zoledronico con il trattamento standard rispetto al solo trattamento standard): un marker di formazione dell'osso noto come P1NP (propeptide N-terminale del collagene di tipo 1), e due marcatori di riassorbimento osseo noti come CTX (telopeptide C del collagene di tipo 1) e 1-CTP (telopeptide carbossi-terminale reticolata con piridinolina del collagene di tipo 1).

 A questo scopo i tre marcatori di formazione dell'osso sono stati misurati al momento basale (su campioni di sangue pre-trattamento delle 872 pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale.

Sono state osservate e studiate le associazioni prognostiche e predittive tra eventi di ripresa di malattia, livelli di marker ossei e variabili cliniche.

**Principali risultati**

Per P1NP, il 27,3% della coorte aveva livelli basali superiori all'intervallo normale (> 70 ng / mL).

Per CTX, il 30,0% dei pazienti era sopra il normale (> 0,299 ng / mL), e

Per 1-CTP, il 50,5% era sopra il normale (> 4,2 ng / mL).

Quando i marcatori erano considerati come variabili continue, tutti e tre erano significativamente associati prognosticamente all'aumento del rischio di recidiva ossea in qualsiasi momento. Nessuno dei marcatori era prognostico per la recidiva globale a distanza; cioè erano specifici per metastasi ossee tuttavia nessuno dei marcatori era predittivo di beneficio legato al trattamento con acido zoledronico.

Per P1NP, il rapporto di rischio trasformato log (HR) era 4,11 (IC 95%, 1,48-11,36; P = 0,006). Per CTX, l'HR era 1.58 (IC 95%, 1.12-2.24; P = .009), e per 1-CTP era 2.18 (IC 95%, 1.23-3.88; P = .008). Non c'era alcuna associazione significativa con la prima recidiva a distanza in qualsiasi sito, ma l'associazione era significativa per P1NP e 1-CTP per la prima recidiva nell'osso.

In conclusione il dosaggio serico dei marcatori P1NP, CTX e 1-CTP è clinicamente utili, facilmente misurabile e correlabile ad una buona capacità prognostica (sebbene di discriminazione da bassa a moderata) per la specifica metastasi dell'osso. e sono degni di ulteriori studi.

**Interpretazione e prospettive**

Le metastasi ossee colpiscono più dei due terzi dei pazienti con malattia avanzata. Le cellule del cancro mammario possono rimanere dormienti per molti anni nel microambiente osseo, sfuggendo agli effetti delle terapie sistemiche adiuvanti e conservando il potenziale per l'attivazione e la proliferazione future, con conseguente metastasi nelle ossa e / o in altri siti distanti".

L'importanza dei marcatori del turnover osseo è stata stabilita in pazienti in cui erano già presenti metastasi ossee, ma la loro utilità nella malattia precoce non era stata osservata in precedenza.

L'uso di valori "alti" e "bassi" attorno ai limiti per il range normale ha mostrato che due dei tre indicatori, P1NP, CTX erano predittivi mentre l'associazione non era significativa per 1-CTP alta.

Lo studio ha dimostrato che i pazienti con alti livelli sierici di P1NP, CTX o 1-CTP poco dopo la diagnosi di carcinoma mammario in fase iniziale erano associati ad un rischio più elevato di sviluppare metastasi ossee nel corso della loro malattia. P1NP sembrava essere il più sensibile dei marcatori studiat.

Gli autori hanno anche notato che i valori dei marcatori ossei aumentavano progressivamente man mano che la menopausa progrediva nelle pazienti, riflettendo modelli ben stabiliti. Hanno comunque concluso che “i markers di turnover osseo sono facilmente misurabili e meritevoli di ulteriori indagini".

**Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer.**

[*Traina TA*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Traina%20TA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)*1,*[*Miller K*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miller%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)*1, [Yardley DA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yardley%20DA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1, [Eakle J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eakle%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1, [Schwartzberg LS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schwartzberg%20LS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1, [O'Shaughnessy J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=O%27Shaughnessy%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1, [Gradishar W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gradishar%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1, [Schmid P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schmid%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1, [Winer E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Winer%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1,*[*Kelly C*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kelly%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)*1,*[*Nanda R*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nanda%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)*1, [Gucalp A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gucalp%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1, [Awada A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Awada%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1,*[*Garcia-Estevez L*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garcia-Estevez%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)*1, [Trudeau ME](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Trudeau%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1, [Steinberg J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Steinberg%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1, [Uppal H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Uppal%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1,*[*Tudor IC*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tudor%20IC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)*1, [Peterson A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peterson%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)1,*[*Cortes J*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cortes%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29373071)*1.*

**J Clin Oncol. 2018 Jan 26:JCO2016713495. doi**: **10.1200**/**JCO**.**2016.71.3495**. [Epub ahead of print].

**Obiettivo educazionale**

I progressi nella tecnologia genomica hanno portato a miglioramenti nella nostra comprensione della biologia intrinseca al tumore della mammella. Questi progressi hanno gettato luce sulle basi molecolari che spiegano il comportamento eterogeneo dei tumori mammari, in particolare del tipo triplo negativo (TNBC). Un sottotipo di TNBC esprime il recettore degli androgeni (AR), che ha un pattern di espressione genica luminale e ha dimostrato scarse risposte alla chemioterapia. Nel presente studio prospettico di fase II gli autori riportano l'attività clinica e la sicurezza di Enzalutamide, un potente inibitore del recettore degli androgeni, nei pazienti AR + TNBC con malattia avanzata o metastatica.

I nuovi agenti androgeni-targeting hanno meno effetti virilizzanti e rappresentano un'opzione di trattamento generalmente ben tollerata per una popolazione di pazienti che finora non ha avuto opzioni terapeutiche mirate

**Principali risultati**

Il disegno dello studio, finanziato dal National Institutes of Health e le società Medivation (Pfizer) ed Astellas Pharma, prevedeva la somministrazione di Enzalutamide alla dose di 160 mg/die fino a progressione di malattia per 118 pazienti, 78 delle quali valutabili in quanto avevano una espressione di AR nucleare ≥10% .

Dopo 16 settimane il tasso di beneficio clinico nella popolazione generale (ITT) era del 25% ma nella popolazione valutabile era del 33%. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana per l’intera popolazione è risultata di 2.9 mesi e di 3.3 mesi per il gruppo valutabile.

**Interpretazione e prospettive**

Tale dati sono moderatamente significativi ma bisogna considerare che la maggior parte delle pazienti è stata trattata in prima o seconda linea di terapia, e che l’unico evento avverso di grado 3 è risultato essere l’affaticamento, ma con una incidenza di circa il 2%.

Sebbene lo studio abbia raggiunto il suo end-point primario, il trattamento della TNBC rimane una necessità medica insoddisfatta. Alcuni sottogruppi di TNBC possono avere terapie specifiche anche efficaci, ma questi dati suggeriscono che il beneficio che le pazienti potrebbero ottenere dall'Enzimautamide sia modesto e ulteriori studi sono attesi per chiarirne meglio il ruolo.

Comunque poiché anche molti tumori con recettori positivi e alcuni tumori HER2 positivi esprimono anche AR, ci sono studi in corso che valutano terapie mirate al blocco o alla inattivazione del Recettore Androgeno anche in questi altri gruppi di pazienti.

In ogni caso questi sono piccoli passi in avanti nello sviluppo di nuovi approcci personalizzati per il trattamento del cancro al seno.

**Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial.**

*De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, Riccardi F, Russo A, Del Mastro L, Cogoni AA, Cognetti F, Gori S, Foglietta J, Frassoldati A, Amoroso D, Laudadio L, Moscetti L, Montemurro F, Verusio C, Bernardo A, Lorusso V, Gravina A, Moretti G, Lauria R, Lai A, Mocerino C, Rizzo S, Nuzzo F, Carlini P, Perrone F.*

**Lancet Oncol. 2018 Feb 23 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30116-5.**

**Obiettivo educazionale**

**Esistono ancora molte incertezze su quale sia la terapia ormonale adiuvante ottimale in donne con tumore mammario in fase iniziale, in post menopausa con recettori ormonali positivi, e sul ruolo dei diversi inibitori delle aromatasi, mai comparati tra loro in una stessa sperimentazione di confronto.**

**In questo ambito lo** studio randomizzato di fase 3 multicentrico, in aperto, denominato FATA-GIM3, tutto italiano e finanziato dall’ Agenzia Italiana del Farmaco, ha voluto indagare quale schedula di somministrazione e quale inibitore delle aromatasi fosse preferibile in questa categoria di pazienti. A tale scopo le pazienti con carcinoma mammario sensibile alla terapia endocrina, istologicamente confermato e completamente rimosso chirurgicamente, di qualsiasi dimensione e con stato linfonodale ascellare sia negativo sia positivo, che sono state randomizzate in 6 gruppi: 3 gruppi di terapia up-front nei quali anastrozolo o exemestane o letrozolo sono stati somministrati x 5 anni; e 3 gruppi di terapia switch nei quali a 2 anni di tamoxifene sono seguiti 3 anni di anastrozolo o exemestane o letrozolo. I criteri principali di esclusione erano la terapia ormonale sostitutiva, la malattia ricorrente o metastatica, il precedente trattamento con tamoxifene e un'altra neoplasia negli ultimi 10 anni.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia. Si è ipotizzato che il limite minimo per dichiarare la superiorità della strategia up-front rispetto alla strategia switch fosse una differenza del 2% nella sopravvivenza libera da malattia a 5 anni.

**Principali risultati**

Tra marzo 2007 e luglio 2012, 3697 pazienti sono state arruolate nello studio. Dopo un follow-up mediano di 60 mesi, sono stati segnalati 401 eventi, tra cui 211 (11%) di 1850 pazienti assegnati alla strategia di switch e 190 (10%) di 1847 pazienti assegnati a trattamento up-front.

Nessuna differenza è stata osservata in termini di DFS a 5 anni tra gruppi switch e upfront: infatti la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è stata rispettivamente dell'88.5% per il gruppo switch e 89,8% per il gruppo up-front. Complessivamente 401 eventi di ripresa di malattia hanno determinato una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 90% con anastrozolo (124 eventi), 88% con exemestane (148 eventi) e 89.4% con letrozolo (129 eventi). Non si sono verificati eventi avversi gravi imprevisti o decessi correlati al trattamento. Gli effetti collaterali muscolo-scheletrici di grado 3–4 erano simili nei gruppi switch rispetto a quelli upfront (7% per entrambe le strategie ), mentre quelli di grado 1 erano più frequenti con la terapia up-front rispetto a quella di switch : 52% (per 924/1766 pazienti) contro 42% (per 745/1761 pazienti).

**Interpretazione e prospettive**

Lo studio ha dimostrato che 5 anni di trattamento con ciascuno dei tre inibitori delle aromatasi non hanno presentato vantaggi rispetto a 2 anni di tamoxifene seguiti da 3 anni di inibitori dell'aromatasi. Nessuno dei tre inibitori è risultato essere superiore agli altri in termini di efficacia.

In considerazione quindi di questi dati, l’approccio ottimale nell’impostazione di un trattamento ormonale nelle pazienti in postmenopausa dovrebbe essere determinato principalmente dalla scelta informata e consapevole della paziente sulla base di un rapporto individuale tra benefici ed effetti collaterali dei diversi farmaci rispetto alla presenza di altre eventuali co-morbidità.

**Long-term follow-up of cardiac function and quality of life for patients in NSABP Protocol B-31/NRG Oncology: a randomized trial comparing the safety and efficacy of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) followed by paclitaxel with AC followed by paclitaxel and trastuzumab in patients with node-positive breast cancer with tumors overexpressing Human Epidermal Growth Factor Receptor 2.**

*Ganz PA, Romond EH, Cecchini RS, et al.*

**JCO Dec 2017***.*

**Scopo :** accogliere misure oggettive della funzionalitá cardiaca e della qualitá di vita (HR-QoL) e sintomatologia correlata a lungo termine in pazienti sopravviventi e libere da malattie affette da carcinoma della mammella localmente avanzato HER2 positivo, trattate con chemioterapia adiuvante all'interno del protocollo NSABP B-31 che ha testato l'aggiunta del trastuzumab al trattamento chemiterapico standard basato su paclitaxel dopo doxorubicina e ciclofosfamide (AC). Lo stesso studio aveva mostrato con un follow-up di 7 anni, un'incidenza cumulativa di eventi cardiaci severi significativamente aumentata (4.0% vs 1.3%) nelle pazienti che avevano ricevuto il trastuzumab in aggiunta allo standard, sebbene la cardiotossicitá severa sembrasse un evento acuto e precoce, in quanto solo 2 pazienti avevano sviluppato un'insufficienza cardiaca congestizia ad un tempo >2 anni dall'inizio del trastuzumab.

**Pazienti e metodi:** la popolazione di studio si riferisce alle pazienti che nel protocollo NSABP B-31 hanno ricevuto chemiterapia con antracicline e taxano con o senza trastuzumab. Una valutazione di follow-up a lungo termine é stata intrapresa per quelle pazienti che erano vive e libere da malattia in assenza di storia di ricorrenza tumorale e anamnesi patologica remota positiva per storia cardiologica.

La funzionalitá cardiaca é stat valutata usando la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) misurata attraverso uno scan multigated acquisition (MUGA) insieme ai risultati riportati dalle pazienti utilizzando il Duke Activity Status Index (DASI), questionari Medical Outcomes Study e una revisione dei farmaci assunti dalle pazienti e delle condizioni di comorbiditá.

**Risultati**

Ad un tempo di follow-up mediano di 8.8 anni tra le pazienti idonee allo studio, cinque (4.5%) su 110 nel gruppo di controllo e dieci (3.4%) di 297 nel gruppo del trastuzumab avevano mostrato un declino della LVEF > 10% dal basale a un valore < 50%. Un punteggio DASI piú basso era correlato con l'etá e con l'uso di farmaci per ipertensione, condizioni cardiache, diabete e iperlipidemia, ma non con le pazienti che avevano ricevuto il trastuzumab.

**Conclusioni**

La tossicitá cardiaca é stata una delle valutazioni centrali nei trials clinici che hanno valutato l'aggiunta di una terapia target anti-HER2. Sebbene sia emerso che l'incidenza cumulativa di eventi cardiaci severi sia significativamente aumentata nelle pazienti che ricevono trastuzumab, questa si delinea come un effetto precoce ed acuto della terapia, infatti il presente studio mostra che ad un follow-up lungo nelle pazienti sopravviventi che non hanno ricevuto altri tipi di terapie sistemiche per ricorrenza di malattia e che non erano precedentemente affette da problematiche cardiologiche, l'aggiunta di trastuzumab non determina un peggioramento della funzionalitá cardiaca a lungo termine, in assenza di sintomatologia cardiologica e con conservato buono stato della QoL.

**Conclusioni:** da questo studio, emerge che in pazienti senza storia di cardiopatia sottostante pretrattamento, l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia adiuvante a base di antraciclina e taxano non determina un peggioramento a lungo termine della funzione cardiaca, dei sintomi cardiaci o della qualità della vita correlata alla salute. Il questionario DASI può fornire uno strumento semplice e utile per monitorare i cambiamenti riportati dalla paziente che riflettono la sua funzionalitá cardiaca.

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomized trials**

*Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group (EBCTG).*

**Lancet Oncol 2018; 19: 27-39**

**Background e scopo**

La chemioterapia neoadiuvante (NACT), introdotta nel 1970 nella cura del tumore mammario localmente avanzato con la finalitá di rendere operabili tumori inizialmente inoperabili, é stata successivamente utilizzata per il carcinoma mammario (early) operabile per rendere la chirurgia conservativa della mammella più fattibile. Inoltre si é valutato il probabile impatto eradicante sulla malattia micrometastatica rispetto alla stessa chemioterapia somministrata dopo chirurgia. Con questi presupposti, scopo di questo lavoro é stato quello di indagare a lugo termine i benefici e i rischi della NACT e l'influenza delle caratteristiche del tumore sulla ricorrenza locale, ricorrenza a distanza e mortalitá, cancro-relata e generale, attraverso una meta-analisi collaborativa dei dati delle singole pazienti provenienti da studi randomizzati rilevanti.

**Materiali e metodi:** sono state raccolte informazioni sulle caratteristiche delle pazienti e del tumore prerandomizzazione, sul tipo di NACT ricevuta, sulla risposta clinica della neoplasia, sul tipo di chirurgia, recidiva e mortalità per 4756 donne in dieci studi randomizzati in carcinoma mammario precoce iniziati prima del 2005 e confrontati con lo stesso tipo di chemioterapia adiuvante somministrata dopo l'intervento. I risultati primari erano la risposta del tumore, estensione della terapia locale (tipo di chirurgia eseguita), recidiva locale e distante, morte per cancro al seno e mortalità generale. Un'analisi dettagliata della metodologia statistica utilizzata fu pubblicata in un precedente lavoro (*Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Treatment of early breast cancer. Volume 1, worldwide evidence 1985–1990. Oxford: Oxford University Press, 1990).*

**Risultati**

Delle 4756 donne eleggibili per questo studio trattate nel periodo compreso tra il 1983 e il 2002, 2387 avevano ricevuto NACT e 2369 lo stesso tipo di chemioterapia adiuvante. Il tempo mediano di follow-up era di 9 anni (IQR 5-14), con l'ultimo follow-up nel 2013. La maggior parte della chemioterapia era basata su antracicline (3838 [81%] di 4756 donne) associate o meno a taxani, mentre altri schemi di CT meno utilizzati sono stati MMM (mitoxantrone, methotrexate, and mitomycin-C) o CMF (cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil), mentre nessuna paziente aveva ricevuto Trastuzumab. Il 69% delle donne assegnate al NACT hanno avuto una risposta clinica completa o parziale, di queste 1504 (65%) hanno ricevuto una terapia conservativa del seno (vs il 49% di quelle trattate con chemioterapia adiuvante). Nel braccio NACT è stata osservata un più frequente tasso di recidiva locale di quanto lo fosse nel braccio della chemioterapia adiuvante: la recidiva locale di 15 anni è stata del 21,4% per NACT rispetto al 15,9% per la chemioterapia adiuvante (aumento del 5,5% [95% CI 2 ,4 – 8,6]; rate ratio 1,37 [95% CI 1,17 – 1,61]; p = 0,0001). Nessuna differenza statisticamente significativa tra la chemioterapia NACT ed adiuvante è stata osservata per la recidiva a distanza (rischio a 15 anni 38,2% per NACT vs 38,0% per chemioterapia adiuvante; rate ratio 1,02 [95% CI 0,92 – 1,14]; p = 0,66), per la mortalità cancro-relata (34,4% vs 33,7%; 1,06 [0,95 – 1,18]; p = 0,31), o per la mortalitá generale (40,9% vs 41,2%; 1,04 [0,94 - 1,15]; p = 0,45).

**Interpretazione**

Da questa meta-analisi emerge in modo molto chiare come le neoplasie della mammella trattate con NACT e chirurgia conservativa hanno un rischio di recidiva locale più elevato rispetto a tumori delle stesse dimensioni trattati con chirurgia conservativa e CT adiuvante, anche se questo non ha un impatto sulla OS. Strategie per mitigare l'aumento delle recidive locali in queste pazienti devono essere prese in considerazione in studi futuri, ad esempio, attenta localizzazione del tumore, valutazione patologica dettagliata e radioterapia appropriata.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group**

*Hans Wildiers, Konstantinos Tryfonidis, Lissandra Dal Lago, Peter Vuylsteke, Giuseppe Curigliano, Simon Waters, Barbara Brouwers, Sevilay Altintas, Nathan Touati, Fatima Cardoso, Etienne Brain*

**The Lancet Oncology , Volume 19 , Issue 3 , 323 – 336**

**Obiettivo educazionale**

I dati di letteratura mostrano che la chemioterapia standard con taxani ha una ben nota tossicità clinica e nelle donne di età superiore a 70 anni o con fragilità, il miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale non possono prescindere dal garantire una ridotta tossicità alla terapia stessa e conseguentemente una buona qualità di vita.

Lo studio multicentrico randomizzato di fase II ha avuto lo scopo di valutare l’efficacia del duplice trattamento anti-Her2 associato o meno alla chemioterapia metronomica con ciclofosfamide nelle pazienti anziane con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo allo scopo di valutarne i risultati non solo di efficacia clinica, ma anche in termini di declino funzionale e cognitivo

**Principali risultati**

Sono state reclutate 80 pazienti affette da carcinoma mammario HER2 positive con malattia metastatica e aspettativa di vita superiore a 12 settimane, di età superiore a 70 anni o superiore a 65 anni ma con limitazioni nello svolgimento delle attività quotidiane. Sono state escluse pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore a 50%, o un’anamnesi cardiologica positiva per infarto miocardico, aritmia di grado severo, ipertensione arteriosa non controllata dalla terapia medica. Le pazienti reclutate state randomizzate 1:1 a ricevere trattamento con Trastuzumab (dose di carico 8mg/kg e a seguire 6mg/kg q21) e Pertuzumab (dose di carico 840mg e a seguire 420mg q 21) oppure le stesse dosi di Trastuzumab e Pertuzumab associate a chemioterapia metronomica orale con Ciclofosfamide (50mg/die). Il trattamento veniva proseguito fino a comparsa di tossicità o a progressione di malattia.

Le pazienti sono state stratificate sulla base della positività del recettore ormonale, del precedente trattamento con HER2 e dello screening geriatrico basale.

Il declino funzionale è stato definito come un peggioramento di almeno un punto nelle scale geriatriche di valutazione utilizzate (G8, IADL, ADL) ad un anno dal termine del trattamento.

In caso di progressione, a tutti i pazienti è stato offerto trastuzuma-emtansine (T-DM1)

I risultati hanno mostrato che la PFS a 6 mesi era del 46.2% nelle pazienti sottoposte a pertuzumab + trastuzumab e del 73.4 % nel gruppo con associata terapia metronomica con una PFS mediana fino a 12.7 mesi. ). Ad un follow-up mediano di 20.7 mesi, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 5.6 mesi con trastuzumab e pertuzumab rispetto a 12.7 mesi con l'aggiunta di ciclofosfamide orale metronomica.

L’ OS a 1 anno era del 67.3% nel gruppo di sola terapia con farmaci biologici vs 83.8% in chi riceveva anche la terapia metronomica con ciclofosfamide.

Gli eventi avversi di grado 3-4 più frequenti sono stati ipertensione nel 15% vs 12%, diarrea 10% vs 12%, dispnea 5% vs 10%, affaticamento 8% vs 5%, dolore 5% vs 5 rispettivamente nel gruppo trastuzumab e pertuzumab vs il gruppo trastuzumab e pertuzumab più ciclofosfamide metronomica orale oltre a 4 eventi tromboembolici (10%) in quest’ultimo gruppo. Sono state osservate occasionalmente gravi tossicità cardiache in entrambi i gruppi. Nel gruppo trastuzumab e pertuzumab quattro pazienti sono deceduti senza progressione, uno a causa di arresto cardiaco durante il trattamento, uno per infezione peritoneale, uno per insufficienza respiratoria e uno per morte improvvisa senza una causa specifica. Nel gruppo trastuzumab e pertuzumab più metronomico per via orale con ciclofosfamide, un solo paziente è deceduto per insufficienza cardiaca.

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel peggioramento degli score ADL o IADL a 1 anno dal termine del trattamento.

**Conclusioni**

Gli effetti collaterali, la tossicità cardiaca e la qualità di vita è spesso motivo di preoccupazione quando si prendeno in cura di pazienti anziane con tumore mammario metastatico HER2-positivo. Sebbene in un campione limitato e selezionato di tali pazient, l’aggiunta della ciclofosfamide metronomica al trastuzumab e al pertuzumab ha dimostrato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza senza ulteriori problemi di sicurezza, aumentando la PFS mediana di 6 mesi rispetto al solo blocco di HER 2. Poiché le pazienti in progressione hanno dimostrato efficacia e buona tolleranza al successivo trattamento con Trastuzumab-Emtansine (T-DM1), trastuzumab e pertuzumab più ciclofosfamide orale metronomica potrebbero essere prese in considerazione allo scopo di ritardare o sostituire la necessità di una chemioterapia con taxani in questa popolazione.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial.**

*Sibylle Loibl, Joyce O’Shaughnessy, Michael Untch, William M Sikov, Hope S Rugo, Mark D McKee, Jens Huober, Mehra Golshan, Gunter von Minckwitz, David Maag, Danielle Sullivan, Norman Wolmark, Kristi McIntyre, Jose J Ponce Lorenzo, Otto Metzger Filho, Priya Rastogi, W Fraser Symmans, Xuan Liu, Charles E Geyer Jr.*

[**Lancet Oncol.**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29501363)**2018 Feb 28. pii: S1470-2045(18)30111-6. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6. [Epub ahead of print]**

**Obiettivo educazionale**

Sebbene diversi studi randomizzati in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo abbiano dimostrato che l'aggiunta di carboplatino, con o senza inibitori delle polimerasi (PARP), alla chemioterapia neo-adiuvante aumenta la probabilità di ottenere una risposta patologica completa, l'uso di queste terapie in questo contesto è rimasta controversa.

Lo studio BrighTNess, multicentrico randomizzato di fase 3, a doppio cieco e con gruppo di controllo (2:1:1), si propone di stabilire l’effettivo ruolo in assetto neoadiuvante del Veliparib (Parp inibitore) nelle pazienti di età >18 anni e una storia di tumore mammario triple negative stadio II-III. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere: gruppo 1: paclitaxel (80 mg/mq ev/settimanale per 12 dosi) + carboplatino (AUC 6 mg/mL ev ogni 3 settimane, per quattro cicli) + veliparib (50 mg per via orale, due volte al giorno); gruppo 2: stesse dosi di paclitaxel + carboplatino + veliparib-placebo (due volte al giorno); gruppo 3: stessa dose di paclitaxel + carboplatino-placebo (ogni 3 settimane per quattro cicli) + veliparib-placebo

Tutti i gruppi hanno successivamente ricevuto il trattamento con doxorubicina 60 mg/mq e ciclofosfamide 600 mg/mq ogni due o tre settimane per 4 cicli.

La randomizzazione per la prima parte del trattamento neo-adiuvante è stata stratificata in base allo stato di mutazione di BRCA , allo stato linfonodale e allo schema pianificato di somministrazione di doxorubicina e ciclofosfamide (dose-dense (q14) o standard (q21).

**Principali risultati**

Sono state 634 arruolate 634 pazienti: 316 a paclitaxel più carboplatino più veliparib, 160 a paclitaxel più carboplatino e 158 a paclitaxel da solo.

Complessivamente 309 (49%) hanno ottenuto una risposta patologica completa.

La proporzione di pazienti che ha raggiunto una risposta patologica completa era significativamente più alta nelle pazienti che ricevevano paclitaxel, carboplatino e veliparib seguiti da doxorubicina e ciclofosfamide rispetto al gruppo che ha ricevuto solo paclitaxel (53% vs 31%, p < 0.0001). La frequenza di risposta patologica completa non variava nei gruppi di pazienti che ricevevano paclitaxel, carboplatino e veliparib rispetto al gruppo paclitaxel e carboplatino (53% vs 58% p= 0.36).

Tossicità di grado 3 o 4 e eventi avversi gravi sono stati più comuni nei pazienti trattati con carboplatino, mentre veliparib non ha aumentato sostanzialmente la tossicità.

Gli eventi avversi gravi più comuni sono stati neutropenia febbrile nel 13% di tutte le pazienti) e anemia nel 3%.

**Conclusioni**

Sebbene l'aggiunta di veliparib e carboplatino al paclitaxel (seguiti da doxorubicina e ciclofosfamide) abbia migliorato la percentuale di pazienti con carcinoma mammario triplo negativo che hanno raggiunto una risposta patologica completa, l'aggiunta del veliparib al carboplatino + paclitaxel non ha ottenuto lo stesso effetto terapeutico.

Questi dati suggeriscono che il significativo incremento di risposta patologica completa fosse dovuto al carboplatino, senza un contributo sostanziale del Veliparib somministrato alla dose di 50mg/bid.

Una tossicità di grado 3 o 4 e la probabilità del verificarsi di eventi avversi è più comune nelle pazienti che ricevono carboplatino, mentre l’aggiunta del Veliparib orale al regime di paclitaxel e carboplatino esita in un modesto incremento della tossicità ematologica. In accordo con studi precedenti l’aggiunta del carboplatino al regime neo-adiuvante in donne con carcinoma mammario triple negative ha dimostrato un rapporto rischio-beneficio favorevole e potrebbe essere considerato come componente essenziale della chemioterapia neo-adiuvante.