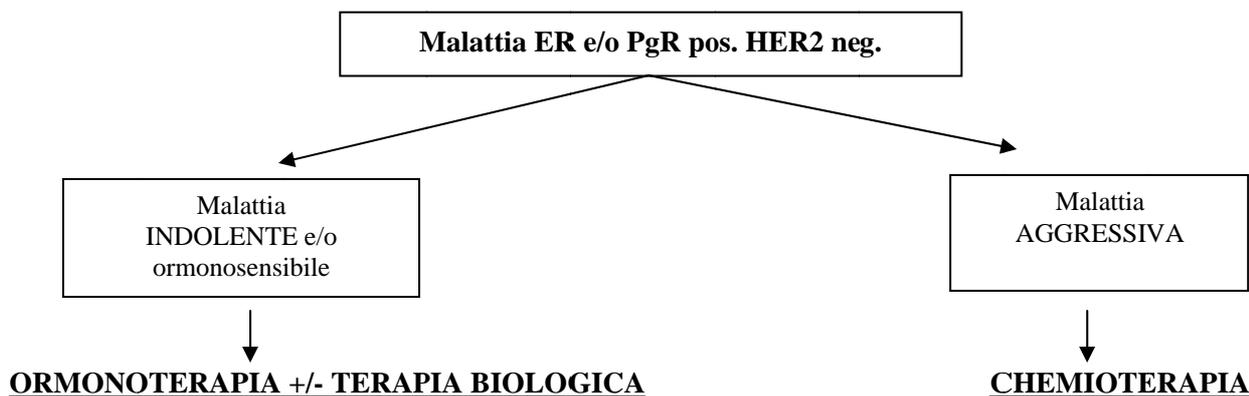


## CARCINOMA DELLA MAMMELLA in IV STADIO: ALGORITMO TERAPEUTICO

(Dott. sa Elena De Benedictis)



**MALATTIA INDOLENTE (caratteristiche tutte presenti):** lungo intervallo libero da malattia tra chirurgia e metastasi; basso carico di malattia; Ki67 basso; elevata espressione dei recettori ormonali.

**MALATTIA AGGRESSIVA (presenza di 1 delle caratteristiche):** breve intervallo libero di malattia dopo chirurgia; metastasi viscerali con crisi viscerale (compromissione funzionale d'organo); presenza di elevato numero di metastasi in organi multipli, mastite carcinomatosa, linfangite neoplastica polmonare; Ki67 sulla sede metastatica alto (se disponibile).

**ORMONORESISTENZA PRIMARIA:** recidiva durante terapia ormonale adiuvante comparsa entro i primi 2 anni; progressione alla terapia ormonale entro 6 mesi dall'inizio, nel setting metastatico.

**ORMONORESISTENZA SECONDARIA:** recidiva dopo almeno 2 anni di terapia ormonale adiuvante, o recidiva entro 1 anno dal termine di una terapia adiuvante ormonale; oppure progressione dopo almeno 6 mesi di terapia ormonale per la malattia avanzata.

### TERAPIA ORMONALE ± TERAPIA BIOLOGICA:

In considerazione dei dati di sopravvivenza ottenute combinando inibitori di CDK4/6 ad ormonoterapia in I o II linea, tale opzione di trattamento, a meno di controindicazioni specifiche, non è prescindibile.

Difficile definire quale trattamento utilizzare alla progressione con CDK4/6

Non esistono dati sulla migliore sequenza terapeutica ormonale, ma bisogna tenere presente che, in funzione delle limitazioni di prescrivibilità AIFA dei farmaci biologici, a scelta della terapia di I linea, influenza le possibilità di cura nelle linee successive.

Un'ipotesi interessante potrebbe essere utilizzare in I linea un agente ormonale in monoterapia, in caso di malattia indolente o in pz con numerose comorbidità o politerapie, ed alla progressione utilizzare fulvestrant + palbociclib: questo permetterebbe di selezionare le pz realmente ormonoresistenti che non si gioverebbero più di una tp puramente ormonale (in ottica anche di contenimento dei costi).

Se PS permissivo, valutare l'utilizzo di chemioterapia in III linea o in caso di viraggio verso malattia aggressiva

**MALATTIA INDOLENTE e/o ORMONOSENSIBILE**

**IN PREMENOPAUSA**

**Se sensibile a tamoxifene o nessuna OT adiuvante:**

**I linea:** TAMOXIFENE + aLHRH

**II linea:**

- Palbociclib + Fulvestrant + aLH-RH
- Se palbociclib controindicato, AI + aLH-RH

**III linea:**

- AI di classe diversa + aLHRH
- Progestinici

**Se tamoxifene resistente:**  
vedi percorso delle donne in menopausa, con associazione di aLH-RH

**IN POSTMENOPAUSA**

**Se sensibile a OT o nessuna OT adiuvante:**

**I linea**

Fulvestrant  
AI  
AI + palbociclib/ribociclib

**II linea**

Everolimus + Exemestane  
Fulvestrant + Palbociclib  
Everolimus + exe, fulvestrant

**Se ripresa precoce (< 12 mesi da fine AI adiuvante):**

**I linea**

Everolimus + Exemestane  
Fulvestrant ± palbociclib

**II linea**

Fulvestrant + palbociclib  
Everolimus + exemestane

**Se ripresa tardiva (> 12 mesi da fine AI adiuvante):**

**I linea:**

Fulvestrant  
AI  
AI + palbociclib/ribociclib

**II linea**

Everolimus+ exe  
Everolimus + exe, Fulvestrant + palbo, fulvestrant  
Everolimus + exe, fulvestrant

## MALATTIA AGGRESSIVA

### I LINEA

*Farmaci più attivi*

Adriamicina / Epirubicina / Caelyx monotp  
Myocet + Ciclofosfamide  
Taxani +/- Bevacizumab  
Vinorelbina  
Capecitabina

Scelta sulla base del PS, età, effetti collaterale, eventuali precedenti trattamenti adiuvanti.

Generalmente da prediligere monotp e tp sequenziale. I regimi di combinazione trovano un razionale d'impiego nei casi in cui sia necessaria una rapida riduzione della massa tumorale

Terapia Ormonale

Pur in assenza di dati da studi prospettici, l'aggiunta di un'OT di mantenimento, quando si interrompe una CT in paziente in RP/SD, è ammissibile.

### II LINEA

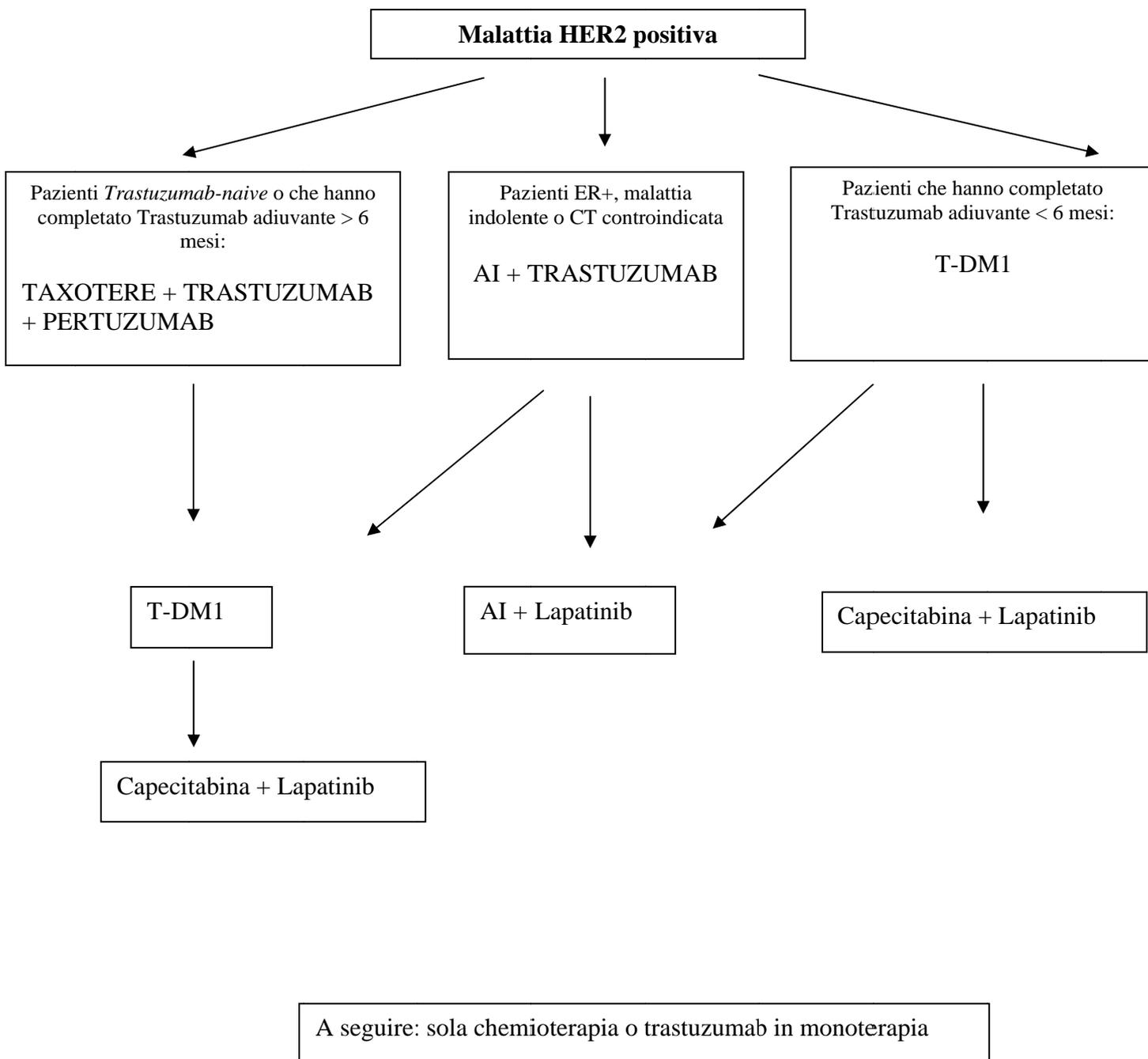
Antracicline (no Myocet), Mitoxantrone  
NAB-Paclitaxel  
Taxani (no Beva)  
Vinorelbina  
Capecitabina  
Gemcitabina  
Platino-derivati  
Ciclofosfamide, Methotrexate, 5-FU  
Mitomicina C

In funzione del trattamento scelto in I linea, delle tossicità, del PS del pz

Terapia Ormonale

### III LINEA

Eribulina



L'utilizzo di trastuzumab in associazione a farmaci come vinorelbina, capecitabina, carboplatino, ecc ecc, è considerato off label  
 FUTURO: attesa registrazione EMA / AIFA dell'associazione trastuzumab, lapatinib e AI in 2° linea

## Malattia “Triple-negative”



In assenza di fattori predittivi e target terapeutici ad oggi noti o validati, in tale immunofenotipo di malattia, è indicata la sola CHEMIOTERAPIA.

Valutare sempre la possibilità di includere in TRIALS CLINICI (per esempio con immunoterapia, antiandrogeni, PARP inibitori, MET inibitori, PI3K inibitori)

### ALCUNE NOTE PER LA SCELTA DEI CHEMIOTERAPICI:

- 1) Bevacizumab è utilizzabile solo in I linea in associazione a paclitaxel ma per l'esiguità del vantaggio e gli effetti collaterali, la registrazione è stata revocata dal FDA (non da EMA o AIFA)
- 2) I Sali di Platino si sono dimostrati più efficaci nel sottogruppo di pazienti BRCA1-2 mutate e sono, quindi, da prendere sempre in considerazione come I linea in questo tipo di pazienti, sia in monoterapia che in associazione (gemcitabina/taxani)
- 3) Prendere sempre in considerazione se fattibile e indicato re-challenging con taxani

### FUTURO:

- Olaparib è in attesa di approvazione AIFA come II linea in pz BRCA1-2 mutate
- 4 sottotipi molecolari di neoplasia “triple negative” con pathway recettoriali o mutazioni specifiche (= possibilità di scegliere terapie più “mirate”)

## TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE METASTASI OSSEE

### BIFOSFONATI o DENOSUMAB (Indicazioni):

- Presenza di lesioni osteolitiche o miste, confermate con TAC o RM o Rx standard
- Ipercalcemia

### BIFOSFONATI:

Acido Zoledronico 4 mg ev ogni 4 settimane x 24 mesi

### DENOSUMAB:

120 mg sc ogni 4 settimane

## FARMACI SOGGETTI AL CONTROLLO AIFA

**Palbociclib** (IBRANCE Pfizer): I linea con AI, I° linea con FULV se AI resistenti, II linea con FULV se mai CDK4/6 inibitore.

**Ribociclib** (KISQALI Novartis): I linea con AI.

**Everolimus** (AFINITOR Novartis): I o II linea con exemestane, in AI resistenti.

**NAB-Paclitaxel** (ABRAXANE Celgene): II linea, monoterapia.

**Bevacizumab** (AVASTIN Roche): I linea in associazione a paclitaxel.

**Trastuzumab-emtansine o TDM1** (KADCYLA Roche): I linea < 6 mesi da trastuzumab adiuvante o II linea.

**Lapatinib** (TYVERB Glaxo-Novartis): con CAPE o AI, nessuna limitazione di linea.

**Pertuzumab** (PERJETA Roche): I° linea con HERCEPTIN e TAXANO. Attende rimborsabilità in neoad.

**Trastuzumab** (HERCEPTIN Roche): I linea con TAXOTERE (PACLITAXEL se controindicato) e PERTUZUMAB; I linea con AI; III linea e oltre in monoterapia (anche per i biosimilari).  
In adiuvante dopo antracicline e taxani o in associazione a carboplatino + taxotere.

**Denosumab** (XGEVA Amgen-Dompè): 120 mg ogni 4 settimane se M+ osso, 60 mg ogni 6 mesi se profilassi osteoporosi in corso di terapia ormonale.