

# IL CARCINOMA MAMMARIO NELLA PAZIENTE ANZIANA



**Dott. Umberto Basso**  
**Oncologia Medica 1 - PADOVA**

# CARCINOMA MAMMARIO

Neoplasia invasiva maligna di origine epiteliale della ghiandola mammaria.

Origina prevalentemente dai dotti (carcinoma duttale) o dalle strutture ghiandolari lobulari (carcinoma lobulare) della ghiandola mammaria.

Presentazione clinica: nodulo duro, spesso fisso alle strutture circostanti, non dolente.

Può insorgere in tutti i quadranti della ghiandola, retro-areolare o prolungamento ascellare.

# MODALITA' DI DIFFUSIONE

## Infiltrazione dei tessuti adiacenti:

Cute: retrazione, ulcerazione, aspetto a buccia d'arancia (cute "rugosa" ed edematosa),  
M. di Paget (lesione simil-eczematosa)

Muscoli e coste: ormai molto rara

**Linfatica:** linfonodi ascellari, catena mammaria interna, sovraclaveari, mediastinici (raramente retroperitoneali e inguinali).

**Ematica:** Ossa, fegato, polmoni, cervello, vers. pelurico.

# DIAGNOSI

Esame clinico  
per nodulo palpabile  
(auto-diagnosi)

Mammografia  
di screening



Sospetto di neoplasia



**Biopsia** (varie metodiche, con o senza guida radiologica)  
Citologia (meno affidabile!)



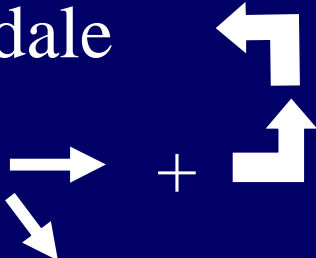
Atipie,  
invasione dello stroma  
mitosi, etc....



CARCINOMA

# TRATTAMENTO: CHIRURGIA

**Seno:** Intervento conservativo (quadrantectomia)  
mastectomia

**Ascella:** svuotamento linfonodale  
linfonodo sentinella:  +  
- No linfoadenectomia

**Esame istologico** del tumore (morfologia + immunoistochimica e analisi molecolari etc...), conferma dei margini negativi e valutazione dei linfonodi ascellari (N0 vs N+).

# PARAMETRI ANATOMO PATOLOGICI

**T**: dimensioni del tumore    T1: fino 2 cm    T2: 2-5 cm  
T3: oltre 5 cm    T4: cute o coste

**N**: linfonodi    positivi o negativi  
numero dei linfonodi positivi

**Grado di differenziazione:** G1 o G2 o G3 (Elston-Ellis)

**Recettori ormonali:**    Recettori per estrogeni RE  
Recettori per Progesterone RPg

**Indice proliferativo (Ki-67) ed espressione HER-2 (ICH o FISH)**

**Invasione angio-linfatica**

# STADIAZIONE

Escludere una diffusione a distanza (<20% alla diagnosi)

- Rx torace + ecografia addome o TAC torace-addome (solo se alto rischio)
- Scintigrafia ossea
- Marcatori : CEA e Ca 15.3  
(raramente aumentati alla diagnosi, aumentano in presenza di metastasi)

SE NEGATIVI: **MALATTIA LOCALIZZATA**  
o **EARLY BREAST CANCER**

# RISCHIO DI RECIDIVA

Rappresenta una indicazione approssimativa della probabilità di recidiva (sistemica=inguaribile) di malattia.

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>Recidiva a 10 anni</b>
<b>meno di 2 cm</b>	<b>nessuno</b>	<b>14%</b>
<b>Oltre 2 cm</b>	<b>nessuno</b>	<b>26%</b>
<b>Meno di 2 cm</b>	<b>1-3 positivi</b>	<b>20%</b>
<b>Meno di 2 cm</b>	<b>4-9 positivi</b>	<b>42%</b>
<b>Meno di 2 cm</b>	<b>oltre 10 positivi</b>	<b>51%</b>
<b>Oltre 2 cm</b>	<b>1-3 positivi</b>	<b>47%</b>
<b>Oltre 2 cm</b>	<b>oltre 4 positivi</b>	<b>&gt; 55%</b>

(Extermann J Clin Oncol 2003)

# TRE CLASSI DI RISCHIO

	Età	T	N	Grado	HER-2	Invasione vascolare
<b>BASSO</b>	>35 aa	< 2 cm	Neg	G1	Neg	Neg
<b>INTERMEDIO</b>	< 35 aa	> 2 cm	1-3	G2-G3	Neg	Pos
<b>ALTO</b>	quals.	quals.	≥4	quals.	Pos	qls

(Golhirsch Ann Oncol 2009)

# QUALI TRATTAMENTI AGGIUNTIVI?

## TERAPIE NEO-ADIUVANTI

eseguite PRIMA della chirurgia  
allo scopo di ridurre la massa  
tumorale locale ed ascellare e  
facilitare l'intervento  
(conservativo) e al tempo stesso  
controllando le eventuali  
micrometastasi già presenti

## TERAPIE ADIUVANTI

eseguite DOPO l'intervento  
allo scopo di ridurre la  
ricidiva locale oppure a distanza

# CA MAMMARIO e DONNE ANZIANE

Fine degli anni '90	Incidenza	Mortalità
ITALIA	<i>(per 100.000 donne/anno)</i>	
Tassi standardizzati	135	34.9
Tassi per donne $\geq 70$ anni	290	138

**(Ass. Registri Tumori Italiani- Aprile 2004)**

Attualmente negli USA circa la metà dei nuovi casi di Ca mammario si verifica in donne di età  $\geq 65$  anni, e un terzo in donne  $\geq 70$  anni; **(SEER database)**

In oncologia vengono seguite molte anziane con ca mammario operato prima dei 70 anni (recidive tardive, effetti collaterali dei trattamenti, fase metastatica lenta..).

# CARCINOMA MAMMARIO IN PAESI AD ETNIA CAUCASICA

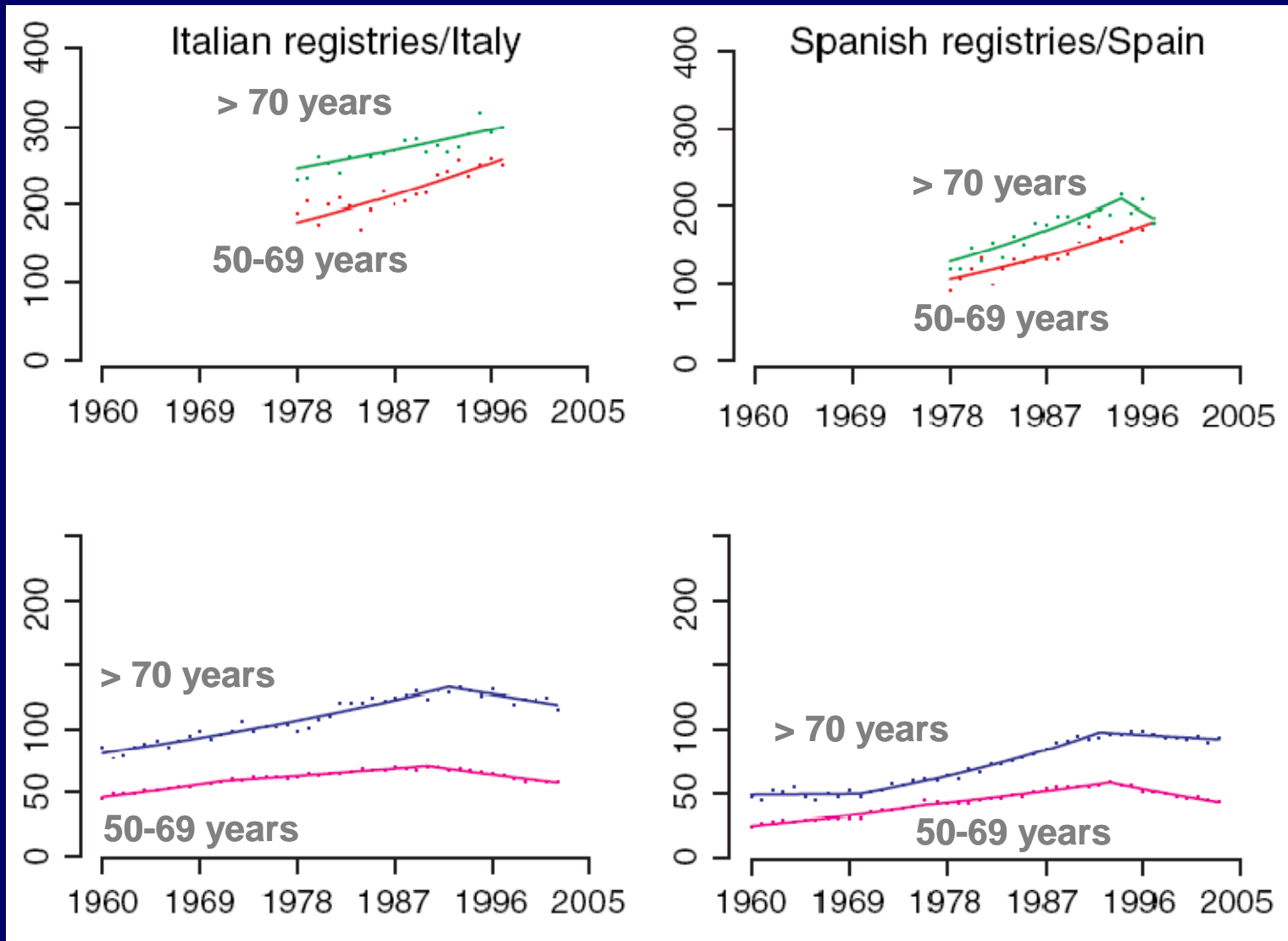
Dati di Registri Tumori da 28 Paesi (Europe, USA, Australia e New Zealand) sono stati analizzati per estrarre il trend in incidenza e mortalità dal 1960 al 2004.

Nelle ultime tre decadi, un incremento annuale del 2-3% di incidenza di carcinoma mammario è stato registrato in tutto il mondo, soprattutto fra 50-69 anni.

La mortalità è stata in continua crescita fino alla fine degli anni 80, poi ha cominciato a ridursi (2% all'anno) nella maggior parte degli Stati Occidentali.

[Hery Ann Oncol 2008]

# DIVERSITA' FRA PAESI



[Hery Ann Oncol 2008]

# TREND DIVERSO NELLE ANZIANE

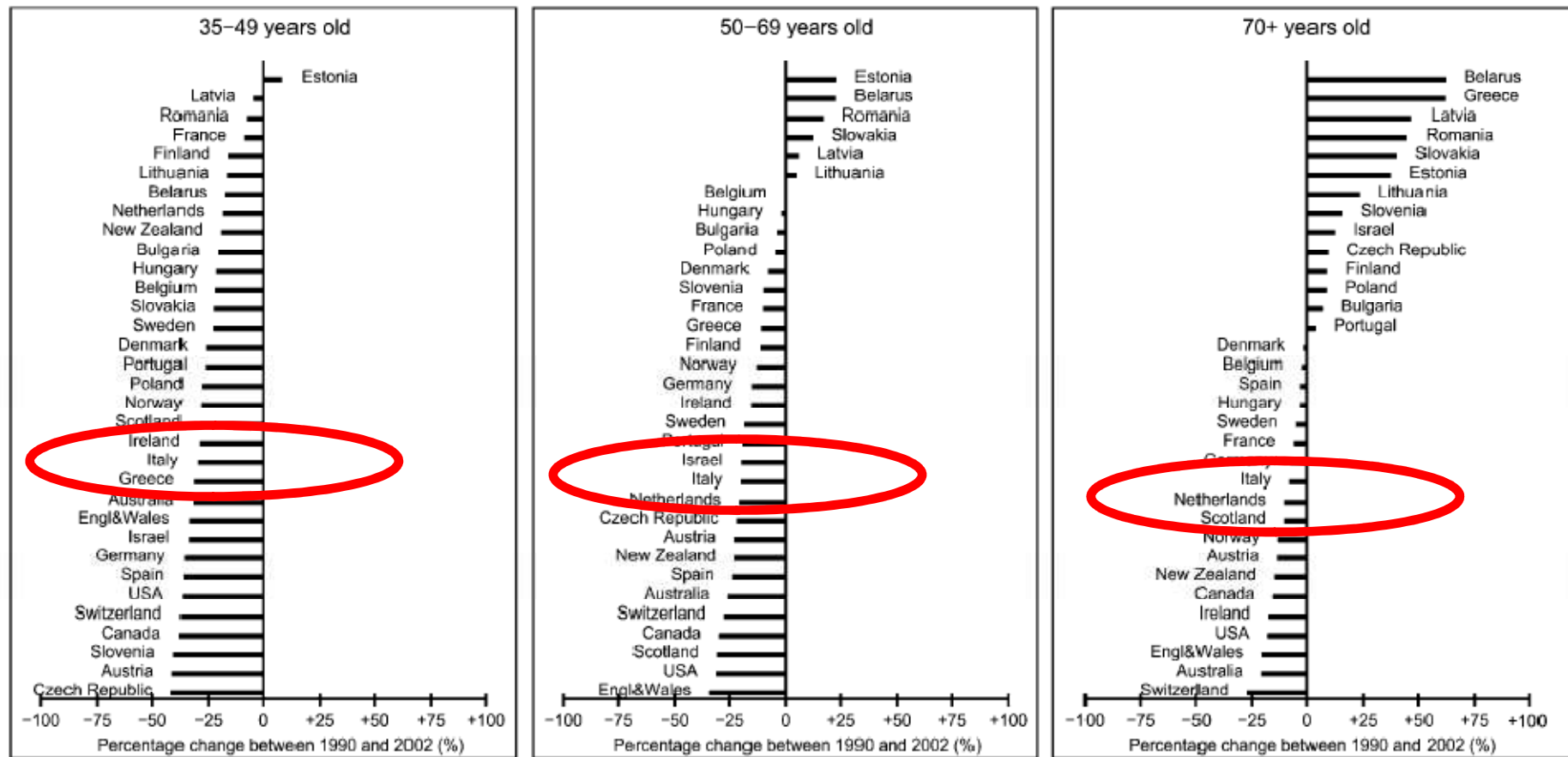
La discesa di incidenza negli anni recenti è stata collegata al ridotto utilizzo della terapia estrogenica sostitutiva (HRT) dopo la pubblicazione dell'importante Women Health Initiative Study  
[Ravdin NEJM 2007]

In molti Paesi la riduzione di mortalità è iniziata prima della discesa di incidenza ed è stata collegata alla diagnosi precoce (Mammografia di screening) e al miglioramento dei trattamenti post-operatori (chemioterapia; terapie endocrine e radioterapia).

[Hery Ann Oncol 2008]

Disparità di incidenza in Paesi ad etnica caucasica sono in parte spiegabili da differenti metodologie nella raccolta dei dati.

# TREND DI MORTALITA'



Differenze nell'entità di riduzione di mortalità nell'età avanzata probabilmente riflette variazioni nell'efficienza di registrazione dei casi ma anche disparità di diagnosi e trattamento del Ca mammario a questa età (Under-treatment).

[Henry Ann Oncol 2008]

# FINO A QUANDO PROSEGUIRE MAMMOGRAFIA DI SCREENING NELL'ANZIANA?

- Lo “storico” limite cronologico dei 70 anni oggi si considera superato
- In Italia come nella maggior parte degli altri Paesi Europei e negli USA attualmente si ritiene indicato proporre la mammografia di screening alle anziane con aspettanza di vita superiore ai 5 anni.
- Cadenza annuale (o ogni due anni?)

(Mandelblatt Ann Int Med 2003, Rosen JAMDA 2006)

- Donne con reperti dubbi o con pregresse biopsie mammarie richiedono mammografia almeno annuale

# DIAGNOSI PRECOCE?

Con l'eliminazione del limite superiore di età per lo screening mammografico e la maggiore attenzione per la propria salute, aumenta il numero di neoplasie diagnosticate in fase asintomatica (=non palpabile) nelle donne anziane, con diametro inferiore a 2 cm.

(Randolph Ann Intern Med 2002)

Il riscontro di forme localmente avanzate e ulcerate nascoste dalle pazienti anziane è oggi rarissimo.

La palpazione del seno dovrebbe essere routinaria  
nella visita internistica nella donna anziana ?

# **QUALI CARATTERISTICHE BIOLOGICHE NELLA PAZIENTE ANZIANA?**

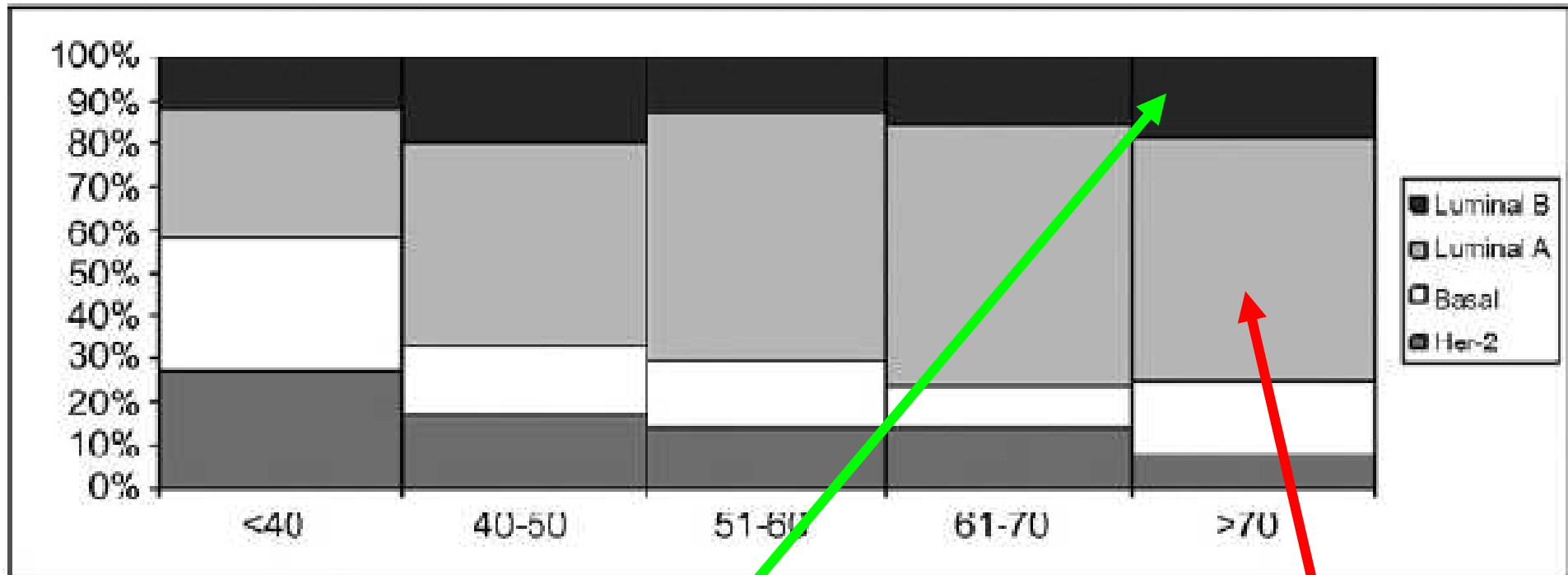
**Dati di ampie casistiche retrospettive mostrano in genere:**

- Diametro medio superiore (ritardo diagnostico?)**
- Indici proliferativi (Ki-67) più bassi, minore aneuploidia**
- alta espressione di recettori ormonali per Estrogeno e Progesterone (oltre 80%)**
- minore espressione di HER-2 e di p-53 mutata**

**Però, studi caso-controllo aggiustati per fattori prognostici e stadio mostrano comparabili tassi di recidiva.**

**(Daidone CROH 2003 , Basso Exp Rev Anticancer Ther 2004,  
Crivellari J Clin Oncol 2007)**

# SOTTOTIPO MOLECOLARI DI CARCINOMA MAMMARIO



All'età di 70 anni: 86% sono endocrinosensitivi: **LUMINALI A** (Recettori Estrogenici positivi, basso grado di differenziazione, ottima prognosi), **LUMINALI B** (Recettori Estrogenici positivi, Grado 3, con maggiore diametro T e più spesso Linfonodi positivi).  
(Durbecq Crit Rev Oncol Hematol 2008)

# **TRATTAMENTO DEL CA MAMMARIO NELLE DONNE ANZIANE**

**Rischio di progressione e morte  
causate dal TUMORE**

**Rischio di invalidità e morte per  
altre comorbidità**

**Effetti collaterali dei trattamenti  
(reversibili ed irreversibili)**

# “UNDERTREATMENT”

• Numerosi studi retrospettivi hanno dimostrato una tendenza al **minore trattamento** delle donne anziane rispetto alle donne più giovani, in relazione a CHIRURGIA, RADIOTERAPIA, ORMONOTERAPIA e CHEMIOTERAPIA, anche dopo aggiustamento per razza, istruzione, stadio, caratteristiche biologiche.

(Giordano J Clin Oncol 2005)

- Discriminazione per l'età in sé (“ageism”)
- gestione delle comorbidità e difficoltà relazionali
- Paura della tossicità dei trattamenti
- minori risorse economiche e sociali delle anziane

# UNDERREPRESENTATION DELLE DONNE ANZIANE NEI TRIAL CLINICI

L'età avanzata è uno dei principali fattori che limita l'arruolamento di pazienti nei trial clinici.

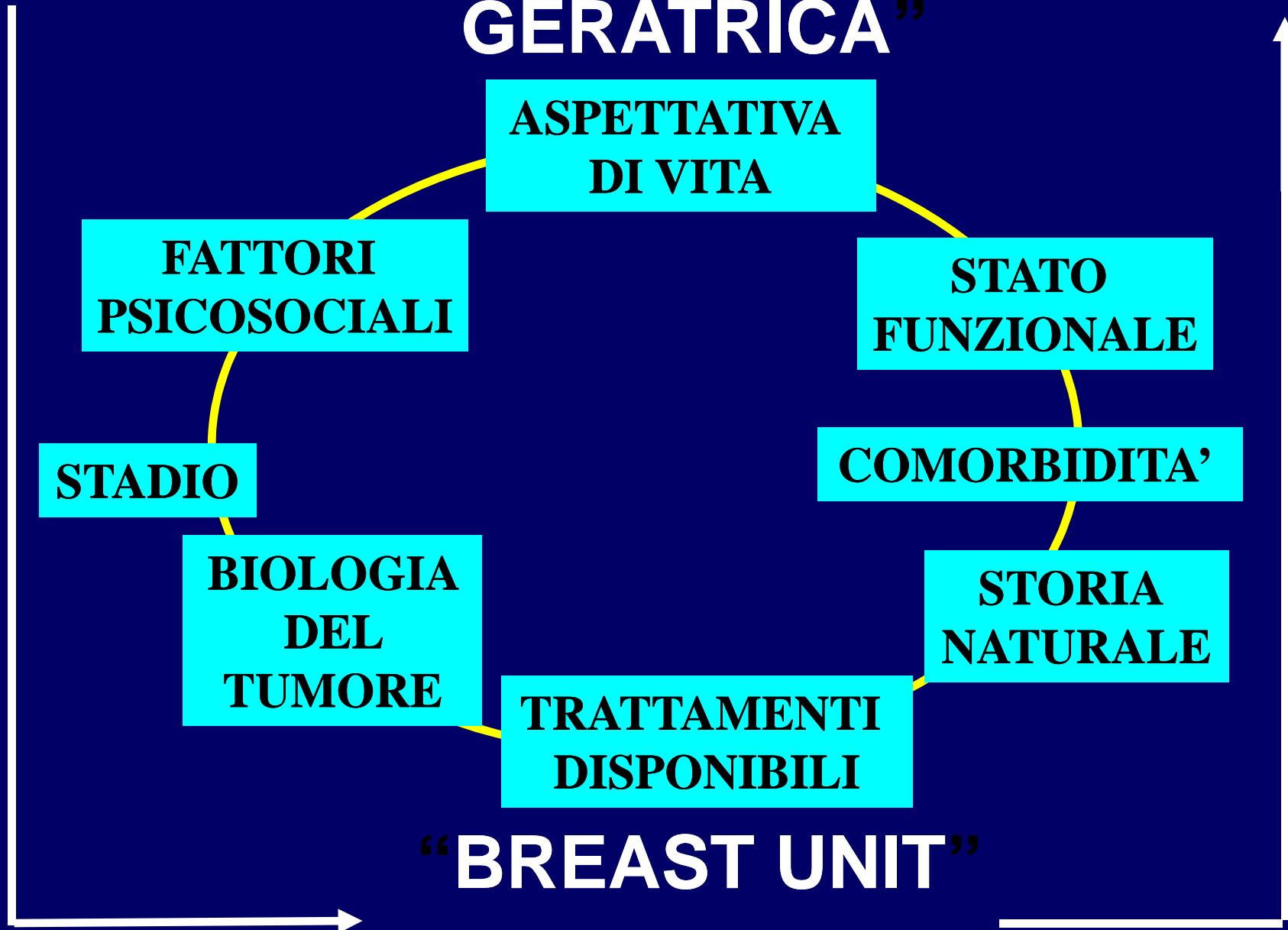
Le donne anziane sono disponibili a partecipare ai trial clinici al pari delle donne più giovani, mentre gli oncologi medici sono riluttanti ad arruolare gli anziani, principalmente per paura della tossicità, della scarsa compliance e delle limitazioni logistiche/economiche/sociali.

(Simon JCO 2004, Lewis JCO 2003 Kemeny JCO 2003)

La maggior parte dei pazienti anziani sono disponibili a ricevere chemioterapia, anche con schemi intensivi e anche se per probabilità di cura molto basse.

(Extermann JCO 2003)

# “PROGRAMMA DI ONCOLOGIA GERATRICA”



# MAMMELLA ANZIANA A BIT OVER-CROWDED?

VOLUME 25 · NUMBER 14 · MAY 10 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

## Breast Cancer in the Elderly

*Diana Crivellari, Matti Aapro, Robert Leonard, Gunter von Minckwitz, Etienne Brain, Aron Goldhirsch, Andrea Veronesi, and Hyman Muss*

Support Care Cancer (2003) 11:769–774  
DOI 10.1007/s00520-003-0537-6

REVIEW ARTICLE

Ulrich Wedding  
Klaus Höffken

## Care of breast cancer in the elderly woman— what does comprehensive geriatric assessment (CGA) help?

The  
Oncologist<sup>®</sup>  
Geriatric Oncology

## New Criteria for Selecting Elderly Patients for Breast Cancer Adjuvant Treatment Studies

SILVIA DELLAPASQUA,<sup>a</sup> MARCO COLLEONI,<sup>a</sup> MONICA CASTIGLIONE,<sup>b</sup> ARON GOLDHIRSCH<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Medical Senology Research Unit & Division of Medical Oncology, Department of Medicine, European Institute of Oncology, Milan, Italy; <sup>b</sup>International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Coordinating Center, Bern, Switzerland; <sup>c</sup>Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona & Lugano, Switzerland

Cancer Treatment Reviews 35 (2009) 503–508

Contents lists available at ScienceDirect

Cancer Treatment Reviews

journal homepage: [www.elsevierhealth.com/journals/ctrv](http://www.elsevierhealth.com/journals/ctrv)



THERAPEUTIC APPROACHES

Management of primary and advanced breast cancer  
in older unfit patients (medical treatment)

M. Aapro<sup>a,\*</sup>, Silvio Monfardini<sup>b,c</sup>, Antonio Jirillo<sup>b</sup>, Umberto Basso<sup>b</sup>

## Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology

*Hans Wildiers, Ian Kunkler, Laura Biganzoli, Jacques Fracheboud, George Vlastos, Chantal Bernard-Marty, Arti Hurria, Martine Extermann, Véronique Girre, Etienne Brain, Riccardo A Audisio, Harry Bartelink, Mary Barton, Sharon H Giordano, Hyman Muss, Matti Aapro*



# QUALI PUBBLICAZIONI?

- **Studi randomizzati e controllati** (Livello I per Evidence Based Medicine): molto molto pochi!!
- **Analisi per sottogruppo anziani in studi randomizzati** (raramente programmato in fase di stesura del protocollo)
- **Meta-analisi del Gruppo EBCTCG di OXFORD** e altri gruppi (troppo poche donne >70 anni!!)
- **Dati da Registri Tumori** (differenti metodologie...)
- **Studi di fase II, Analisi retrospettive, case reports** (Forte selection bias, soprattutto per anziani)
- **Linee guida di esperti** (NCCN, SIOG, etc..) o **Review** di esperti, che immancabilmente concludono con la frase “pochi dati”, “dobbiamo condurre studi specifici per le anziane” ...etc...

# TRATTAMENTO NEO-ADIUVANTE

Chemioterapia: Viene raramente eseguita nella donna anziana in quanto generalmente prevede schemi chemioterapici intensivi.

Ormonoterapia: è efficace nell'anziana vista l'alta espressione di recettori ormonali.

Inibitori dell'Aromatasi (Letrozolo/anastrozolo/exemestane) hanno maggiori tassi di risposta rispetto al tamoxifen (attorno al 50-65%).

Almeno 4-6 mesi per valutare la risposta.

# TERAPIA ORMONALE ESCLUSIVA

Vari studi randomizzati sono stati eseguiti allo scopo di confrontare la terapia ormonale da sola con tamoxifen rispetto alla chirurgia seguita o meno da terapia ormonale.

→ Le pazienti operate progrediscono più tardi ma ciò non si traduce in vantaggio di sopravvivenza....PERO':

>50% progressioni locali di malattia con TAM

\* >70% ricorso a "chirurgia di salvataggio"

(\*Fentiman EJC 2003, Cochrane meta-analysis 2006, Chakrabarti CROH 2010)

In analisi retrospettiva 400 donne sopra 80 anni, escluse altre cause di morte, la OS a 5 anni passava dal 51% con TAM da solo vs 90% se chirurgia + terapia adiuvanti.

(Bouchardy J Clin Oncol 2003)

**QUINDI.....**  
**VALUTAZIONE CHIRURGICA**  
**OBBLIGATORIA!!**

- Sempre con intento radicale sul tumore (quadrantectomia vs mastectomia)
- A volte anche semplice tumorectomia in anestesia locale può essere utile per ridurre il rischio di successive ulcerazioni molto fastidiose.

**(SIOG GUIDELINES Lancet 2007)**

- Evitabile solo in pazienti gravemente compromesse, che rifiutino categoricamente intervento oppure prive di supporto familiare, oppure in caso di malattia estesamente ulcerata...

# LINFONODO SENTINELLA

- Mediante iniezione di colorante e/o di radiotracciante nell'area peri-tumorale è possibile identificare e rimuovere il primo linfonodo che drena la linfa proveniente dal tumore.
- Nelle pazienti con linfonodo sentinella negativo, può essere omessa la linfadenectomia ascellare estesa apparentemente senza detrimento in termini di recidiva locale e di distanza (tasso di falsi negativi attorno al 10-15%), ma con ovvi benefici in termini di funzionalità dell'articolazione della spalla e assenza di stasi linfatica successiva. **(Veronesi N Engl J Med 2003)**
- Procedura molto attraente per la donna anziana.
- 37% di positività in 241 pazienti >70 anni, tutte le quali hanno poi eseguito linfadenectomia estesa. **(Gennari Surg Oncol 2004)**

# RADIOTERAPIA ADIUVANTE

La radioterapia post-operatoria nelle pazienti operate in modo conservativo dura circa 5-6 settimane (50-60 Gy).

Riduzione del rischio di recidiva locale al di sotto del 5% (vs 4-35% se solo chirurgia)

Il beneficio della RT si riduce con l'avanzare dell'età

(Kunkler Clin Oncol 2006)

In donne >70 anni con T < 2 cm ed N0, recettori ormonali positivi, la radioterapia post-operatoria riduce il rischio di recidiva locale (dal 4 all'1%) ma non influenza la sopravvivenza globale ed è associata ad aumento significativo di sintomi locali.

(Hughes N Engl J Med 2004)

# CARDIOTOSSICITA' DELLA RT

Dati retrospettivi riferiti a oltre 70 studi randomizzati degli anni '60-'90 mostrano lieve aumento di mortalità e morbilità cardiaca nelle pazienti irradiate a sinistra. Però:

- Vecchi sistemi di irradiazione.
- Progressi della cardiologia **(Lancet meta-analysis 2005)**

Una revisione di quasi 1000 pazienti (26-89 anni) irradiate ha mostrato aumento di morti per cause cardiache nelle pazienti con tumore sinistro (6.4% vs 3.6%) dopo 20 anni, così come un aumento di coronaropatie e IMA.

Ipertensione: fattore di rischio aggiuntivo

**(Harris J Clin Oncol 2006)**

# TERAPIA ENDOCRINA ADIUVANTE

- Essendo l'epitelio ghiandolare mammario molto sensibile alla stimolazione ormonale degli estrogeni e progesterone, è facile comprendere come il carcinoma mammario, almeno nelle prime fasi, sia dipendente dalla stimolazione ormonale.
- Terapie ormonali sostitutive dopo la menopausa sono associate ad un lieve aumento del rischio di carcinoma mammario
- Farmaci che interferiscono con l'azione degli estrogeni rappresentano il cardine della terapia adiuvante.

# TAMOXIFEN

E' un SERM: “selective estrogen receptor modulator”, in quanto si lega al recettore per gli estrogeni inducendo degli effetti diversi a seconda del tessuto:

- Antagonista: cell. epiteliali mammarie e ca. mammario
- Agonista: nel tessuto osseo e cardiovascolare.

Sequenziale e mai concomitante alla chemioterapia.

## EFFICACE A TUTTE LE ETA':

- Riduzione 50 % circa dei tumori controlaterali
- Dopo 15 anni di follow-up: riduzione assoluta 12.5% delle recidive, 9.2% delle morti **(EBCTCG Lancet 2005)**

# TAMOXIFEN ADIUVANTE

Possibili effetti collaterali del tamoxifene:

- trombosi venose profonde e/o embolie (5% \*)
- iperplasia e carcinoma dell'endometrio (1% \*)
- vampate (40%), spotting vaginale (10% \*)
- cataratta (7% \*)
- Deficit cognitivi?

Vantaggi del tamoxifen:

contrasta l'osteoporosi

dubbio effetto cardio-protettivo

(ATAC study Lancet 2006)\*

# GLI ANTI-AROMATASICI

Farmaci che inibiscono l'**AROMATASI**, enzima presente nei tessuti sani e nelle cellule tumorali, che converte gli androgeni in estrogeni.

Determinano una deplezione degli estrogeni circolanti inducendo apoptosi delle cellule tumorali dipendenti dagli estrogeni.

Anastrozolo

Letrozolo



legame reversibile con aromatasi,  
struttura non steroidea

**Exemestane**: legame irreversibile con aromatasi, molecola  
steroidica

# ANTI-AROMATASICI ADIUVANTI

AA per 5 anni dopo l'intervento



**UP-FRONT**

TAM per 2 anni poi AA per 3 anni dopo l'intervento



**SWITCH**

TAM per 5 anni poi AA per 3-5 anni dopo l'intervento



**EXTENDED**

# ANTI-AROMATASICI ADIUVANTI

Recente meta-analisi degli studi randomizzati su oltre 18.000 donne in post-menopausa arruolate

Tutti gli anti-aromatasi riducono il rischio di recidiva controlaterale e sistemica rispetto a tamoxifene.

-23% (relativa)      -4% (assoluta)

Solo strategia SWITCH riduce la mortalità in modo significativo:

-22% (relativa)      -1.7% (assoluta)

(Dowsett JCO 2010)

# ANTI-AROMATASICI ADIUVANTI

Nella meta-analisi il test di eterogeneità globale sui sottogruppi ha confermato che il beneficio degli anti-aromatasi è indipendente da

- 1) **ETA'**
- 2) GRADING
- 3) STATO LINFONODALE
- 4) POSITIVITA' DI RECETTORI PROGESTINICI

(Dowsett JCO 2010)

# ANTI-AROMATASICI ADIUVANTI

Possibili effetti collaterali degli anti-aromatasi:

- dolori artro-muscolari (36%)
- osteoporosi (11 vs 7%) e fratture (11 vs 8%)
- secchezza vaginale (1%) e calo della libido (1%)
- eventi cardiovascolari (2.1 vs 1.1%\*)?
- deficit cognitivi?

Vantaggi degli anti-aromatasi:

meno tromboembolie (3 vs 5%), no carcinoma dell'utero

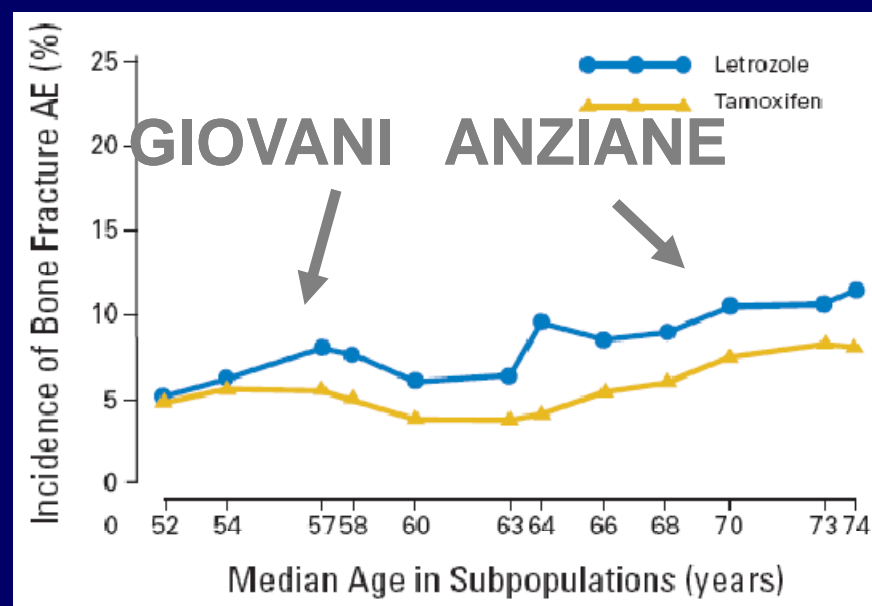
(ATAC study Lancet 2006)

(BIG NEJM 2005)\*

# Letrozolo nelle ANZIANE

- Quasi 40% delle pazienti oltre 75 anni non completano i 5 anni di TAMOXIFEN o LETROZOLO a causa di eventi avversi o progressione (vs 22% delle giovani).
- Se consideriamo tutti gli eventi (escluse fratture), l'incidenza è stata lievemente superiore nelle anziane rispetto alle giovani (prevalentemente artralgie)

FRATTURE:  
L'effetto del  
Letrozolo non  
È maggiore  
Nelle anziane



# “Cardiotossicità” del Letrozolo

Eventi tromboembolici più frequenti con tamoxifene che con letrozolo (3.8 vs 2%), soprattutto in pazienti obese o con precedenti eventi tromboembolici, ma la differenza si riduce oltre i 75 anni

Gli eventi cardiaci sono risultati comparabili fra Tam. e letroz. (2.1 vs 1.8%).

Dopo aggiustamento per fattori di rischio:

Tutti gli eventi cardiaci } più frequenti con letrozolo  
Eventi ischemici cardiaci } nel range 65-75 anni  
(non oltre i 75 anni)

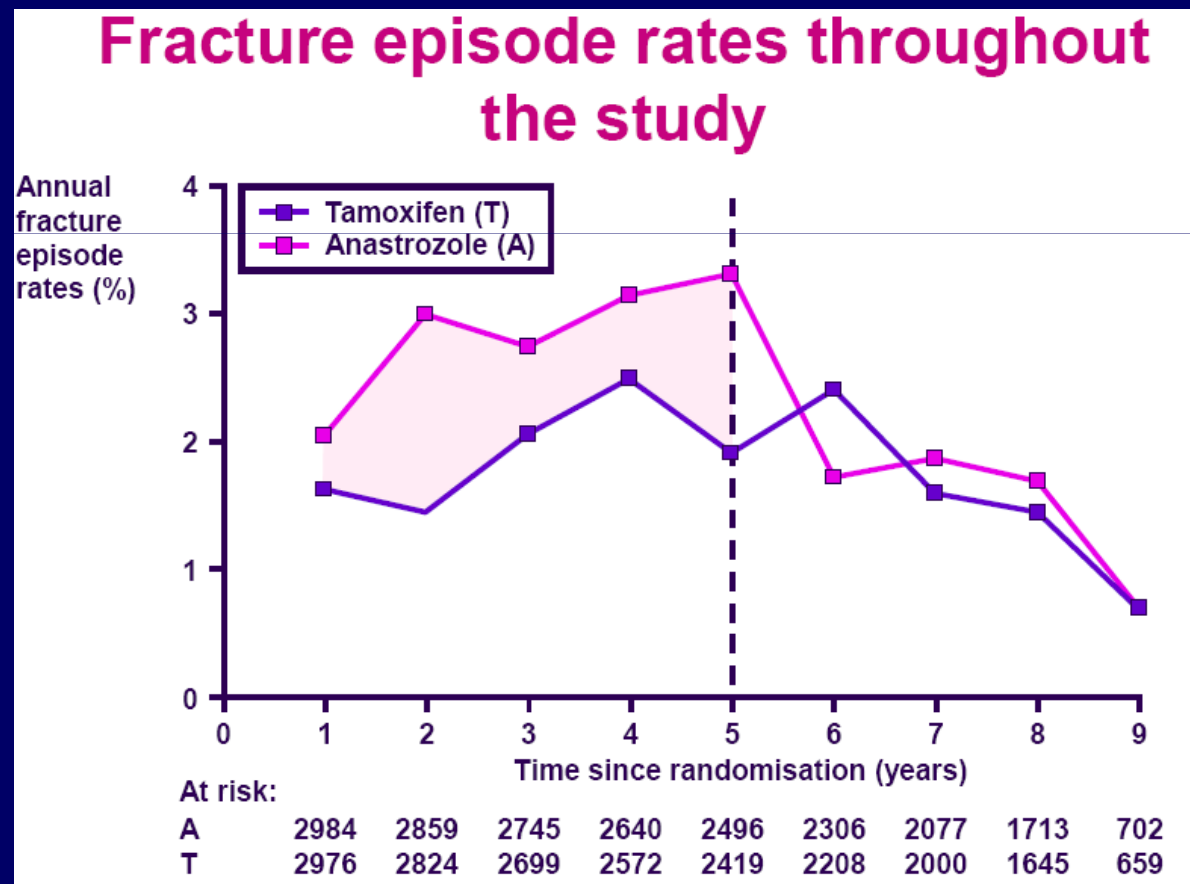
*Iperensione e precedente evento ISCHEMICO cardiaco, ma NON età avanzata aumentano il rischio di eventi cardiaci durante letrozolo*

**Crivellari J Clin Oncol 2008**

# Anastrozolo: Analisi a 100 mesi

Nessuna differenza fra anastrozolo e tamoxifene negli eventi ischemici cardiovascolari

L'incidenza di fratture aumenta durante i 5 anni di trattamento ma poi torna comparabile al tamoxifene alla cessazione della terapia.



# Letrozolo vs Placebo in ANZIANE

**Table 4.** Percent of Patients With Acute Toxicities (grade 1 to 4) by Age and Treatment

Toxicity	Patient Age (years)								
	< 60			60-69			≥ 70		
	Letrozole	Placebo	<i>P</i>	Letrozole	Placebo	<i>P</i>	Letrozole	Placebo	<i>P</i>
No. of patients	1,063	1,089		834	860		681	642	
Edema	20	18	.25	22	19	.14	25	27	.31
Hypertension	3	4	.28	7	6	.38	6	6	.86
Hot flushes	68	66	.18	59	52	.003	40	35	.09
Fatigue	35	36	.50	39	37	.49	45	44	.84
Sweating	37	35	.29	30	28	.61	20	20	.95
Anorexia	4	2	.14	6	5	.63	9	6	.11
Constipation	13	14	.64	13	15	.35	16	16	.84
Diarrhea	6	5	.32	7	7	.75	8	10	.19
Nausea	11	12	.51	14	11	.06	10	13	.10
Vaginal bleeding	8	12	.007	4	6	.08	4	3	.47
Infection w/o neutropenia	5	4	.45	5	4	.47	5	5	.91
Arthritis	4	4	.44	7	6	.40	9	7	.15
High cholesterol*	16	16	.63	17	18	.73	15	14	.55
Dizziness	16	16	.85	18	14	.07	21	23	.40
Insomnia	7	7	.51	7	4	.014	4	4	.86
Depression	6	5	.61	5	5	.80	5	5	.62
Headache	30	30	.93	28	28	.86	22	19	.11
Arthralgia	27	19	< .001	26	20	.005	21	24	.24
Myalgia	15	12	.03	15	12	.09	14	12	.26
Bone pain	5	4	.41	6	7	.27	5	6	.70
Dyspnea	4	5	.37	6	5	.33	9	10	.73
Alopecia	5	4	.24	5	3	.03	4	3	.21
Vaginal dryness	8	8	.93	5	4	.16	2	1	.15

\*Change from normal to high from  $\chi^2$  test for the comparison in the incidence of toxicity between letrozole and placebo.

# TAMOXIFEN O A.A. NELL'ANZIANA?

- Tamoxifen è opzione ancora valida per le donne a basso rischio. Se effetti collaterali passare all'anti-aromataseico (**SWITCH**). Evitare farmaci che interagiscono con CYP 2D6 (paroxetina, etc..)
- Se ci sono controindicazioni al Tamoxifen (tromboembolismi): usare anti-aromataseico
- Nelle pazienti ad alto rischio (N+, G3, HER-2 positive o con RE parzialmente positivi), è fortemente raccomandato l'utilizzo degli anti-aromataseici **UP-FRONT** per ridurre le recidive precoci di malattia resistenti al Tamoxifen.
- Se compaiono effetti collaterali da AA, passare a Tamoxifen (**SWITCH INVERSO**) senza detrimento del rischio di recidiva

# TAMOXIFEN O A.A. NELL'ANZIANA?

•La presenza di Osteopenia o Osteoporosi nell'anziana non sembra una controindicazione alla somministrazione di anti-aromatasi perché esistono dati che la contemporanea somministrazione di calcio, vitamina D e bisfosfonati contrasta la perdita di massa ossea. (Brufsky J Clin Oncol 2007, Van Poznak J Clin Oncol 2010)

Per donne con comorbidità cardiovascolari (fibrillazione atriale in terapia anti-coagulante, ipertensione mal controllata, precedenti episodi ischemici o di scompenso cardiaco) la scelta endocrina è ancora controversa perché questo tipo di pazienti sono state escluse dagli studi clinici.

Pochissimi dati di confronto sul possibile impatto di anti-aromatasi e tamoxifen sulle funzioni cognitive delle anziane.1

(Crivellari CROH 2010, Schilder J Clin Oncol 2010)

# QUALE ANTI-AROMATASICO?

Analisi per sottogruppi e confronti fra studi condotti su pazienti diverse non consentono di trarre conclusioni definitive

Studi comparativi sono in corso, pertanto nel frattempo si raccomanda di rispettare le indicazioni prescrittive AIFA

- FEMARA: up-front o dopo 5 anni di TAM
- ARIMIDEX: Up-front o Switch
- AROMASIN: Switch

# **PRECAUZIONI CON ANTI- AROMATASICO.**

- **Monitorare la densità ossea con DEXA annuale:**
  - **T score fino a -1 DS: controllare dieta e stile di vita**
  - **T score fino a 2.0 (o 2.5?): Integrazione di Calcio e Vit-D.**
  - **T score oltre 2.0 (o 2.5): bisfosfonati orali (non in fascia A)**  
**(zoledronato e.v ogni 6 mesi?)**
- **Monitorare colesterolo (controversi dati di ipercolesterolemia)**
- **Valutare altri fattori di rischio cardio-vascolare (ipertensione, precedenti anamnestici, etc..)**

**(Crivellari CROH 2010)**

# CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

- Meta-analisi di numerosi studi eseguite su dati individuali di migliaia di pazienti dimostrano che la chemioterapia adiuvante riduce la mortalità del carcinoma mammario dal 2 all'11% a oltre dieci anni di osservazione  
(EBCTCG Meta-Analysis LANCET 2005)
- Negli studi c'erano troppo poche donne > 70 anni per stabilire efficacia della chemioterapia oltre questa età
- Considerato che fino a 69 anni la CT adiuvante mantiene un impatto significativo sulla sopravvivenza, risulta improbabile pensare che la sua efficacia scompaia nelle donne con solo qualche anno in più.

# CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

Per ogni singola paziente la scelta se proporre o meno la chemioterapia adiuvante dovrebbe basarsi sulla stima della probabilità di recidiva e morte a causa del tumore (T, N, Grading, recettori ormonali, etc..) ( $P_{\text{tumore}}$ ) e sulla probabilità di morte per altre cause ( $P_{\text{paziente}}$ ).

$$P_{\text{tumore}} > P_{\text{paziente}}$$

valutare CT adiuvante

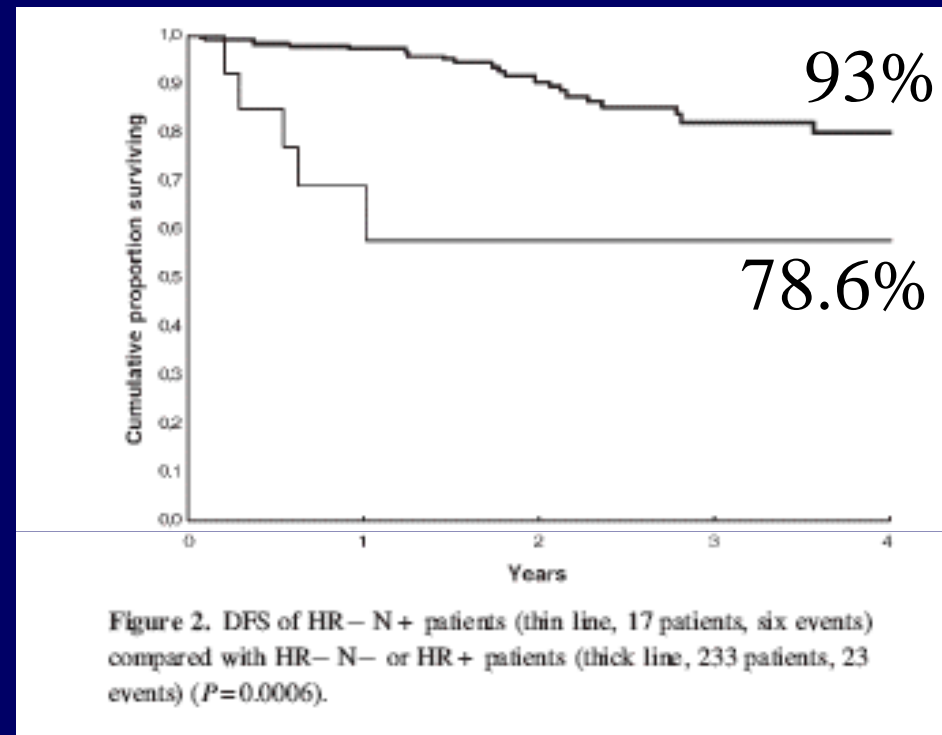
$$P_{\text{tumore}} < P_{\text{paziente}}$$

no CT adiuvante

# ALTI RISCHI: ER- e N+

Netto svantaggio di sopravvivenza globale già dopo 2 anni

(Brunello, Basso & Monfardini  
Ann Oncol 2005)



Analisi retrospettiva sull'outcome di migliaia di donne estratte dai registri delle Assicurazioni Americane ha dimostrato che la chemioterapia riduce la mortalità del 26% nelle donne ER- e N+ > 70 anni. (Giordano J Clin Oncol 2006)

# CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE NELLE ANZIANE: QUANDO?

- **Non indicata** per la maggior parte delle pazienti  $\geq 70$  anni con linfonodi negativi e recettori estrogenici positivi (rischio basso o intermedio).
- **Può essere considerata** in alternativa alla sola terapia endocrina nelle pazienti con recettori positivi e  $<4$  linfonodi positivi ed HER-2 negativa (rischio intermedio).
- **Probabilmente indicata prima di terapia endocrina** nelle pazienti in ottime condizioni generali, **con più di 4 linfonodi positivi e/o HER-2 positive** (rischio alto).
- **Indicazione “molto forte”** in caso di negatività dei recettori ormonali e positività linfonodale (HER-2 negativo o positivo).
- se  $T \geq 1$  cm ed HER-2 positivo: dare **1 anno TRASTUZUMAB** (anticorpo monoclonale anti HER-2) dopo chemioterapia

# CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE NELLE ANZIANE: QUALE REGIME?

Senza Antracicline

**CMF:** ciclofosfamide Metotrexate  
e 5-FU, per 6 cicli

Con Antracicline

**Epi-CMF:** Epirubicina per 4 cicli  
+ CMF per 4 cicli

**AC:** adriamicina + ciclofosfamide  
per 4 o 6 cicli.

**FAC:** Adriamicina, ciclofosfamide  
e 5Fluorouracile per 6 cicli

Con Taxani

**4 TC:** Docetaxel + Ciclofosfamide

**4 AC + 4 Paclitaxel** (anziane??)

**3 FEC + 3 Docetaxel** (anziane??)

# CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE NELLE ANZIANE: QUALE REGIME?

- Schemi con antracicline sono più attivi di CMF (aggiungono 3% assoluto di sopravvivenza in più).
- Non esistono confronti randomizzati di valutazione rischio-beneficio di CMF vs schemi con Antracicline nelle donne anziane.
- Schemi con Taxani aggiungono un ulteriore 4% di sopravvivenza in più alle antracicline, al costo di maggiore tossicità e maggiori costi. Pochi dati in polichemioterapia nelle anziane!

# TOSSICITA' DEL CMF NELLA PAZIENTE ANZIANA

L'analisi comparativa della tossicità di 3 cicli adiuvanti di CMF somministrati in donne sopra e sotto i 65 anni ha mostrato:

- **9.3% di tossicità ematologica G3** (vs 4.5) e **4% di mucosite G3** (vs 0.5), **1 morte tossica su 79 paz (1.2%)** (vs 1 su 223, 0.4%).
- **48%** delle 76 donne sopra i 65 anni riceveva almeno l'**85%** della dose (vs 65% delle donne più giovani)

(Studio IBCSG VII, Crivellari JCO 2000)

Nella revisione di 76 pazienti > 70 anni trattate con CMF in adiuvante, abbiamo riscontrato un **23.7% di interruzioni anticipate per tossicità o rifiuto**, **15.9% di tossicità G3-G4** (prevalentemente ematologica) con neutropenia febbrile nel **3.9%** delle pazienti (Brunello, Basso & Monfardini Ann Oncol 2005)

# TOSSICITA' DELL'ADIUVANTE NELLA PAZIENTE ANZIANA

Un'analisi di popolazione condotta negli USA sulle richieste di rimborso alle assicurazioni, ha riscontrato tossicità ancora maggiori della chemioterapia adiuvante in donne anziane:

- **20.1% di ospedalizzazione entro 6 mesi** dalla diagnosi vs 8.6% in chi non la riceve
- **5% di mortalità dopo ricovero (1% delle trattate)**
- I livelli basali di **comorbidità** e l'utilizzo di **antracicline** erano i principali fattori predittivi di ricovero per tossicità da chemioterapia.

(Du J Clin Oncol 2002)

# EPIRUBICINA SETTIMANALE

338 pazienti >65 anni, N+, 80% RE positivi, randomizzate per TAM 30 mg x 3 anni vs epirubicina 30 mg/m<sup>2</sup> giorni 1,8, 15 q28, per 6 cicli seguita da TAM x 3 anni.

- 97% dei pazienti braccio CT hanno ricevuto 6 cicli, le 3 dosi di Epi sono state somministrate nel 96% dei cicli

- **RR di recidiva TAM alone: 1.93 (1.70-2.17), p= .005**
- **Sopravvivenza specifica a 6 anni: 79.8 vs 79.1 (p= .41)**
- **Nessuna tossicità ematologica G3-4**
- **Alopecia G3: 7%**
- **1.9% di calo permanente di LVEF > 10% (3 paz)**

(Fargeot JCO 2004)

# ANTRACICLINE NELLE ANZIANE

- La scelta delle antracicline **resta molto controversa**.
- Appare “**prudente**” proporla solo a donne < 80 anni, FIT alla Valutazione Multidimensionale e molto motivate, ad alto rischio di recidiva (soprattutto se HER-2 positive), con accurato monitoraggio della tossicità ematologica e cardiologica!
- Le antracicline liposomiali (minore tossicità ematologica e cardiologica) appaiono interessanti, ma lo studio CASA con Caelyx in donne vulnerabili ER- è stato chiuso per scarso accrual!
- In pazienti con cardiopatia considerare anche Docetaxel-ciclofosfamide in alternativa al CMF

(SIOG guidelines Lancet 2007)

# SCHEMI “ATTENUATI” NELLE ANZIANE: ATTENZIONE!!

-Capecitabina e analogo orale del 5-Fluorouracile considerato maneggevole anche negli anziani

-Studio randomizzato CALGB/CTSU 49907: Capecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> x 6 cicli vs regime standard (AC x 4/CMF x 6) in donne oltre 65 anni, T1-4, N0-3, M0, consentita terapia endocrina per ER+.

-Dopo un follow-up mediano di 2 anni, Capecitabina ha mostrato un significativo incremento del rischio di relapse (HR=2.4) e morte (2.1) rispetto ai regimi standard.

-2 morti tossiche nel braccio capecitabina

[Muss ASCO 2008]

# QUALITA' DI VITA DOPO TRATTAMENTO

La valutazione soggettiva del benessere FISICO e MENTALE delle donne anziane operate per Ca mammella e sottoposte a trattamenti complementari è influenzata da:

- **COMORBIDITA' pre-operatoria**
- **DISSEZIONE ASCELLARE**
- **AGEISM** (=sensazione discriminazione in relazione all'età)
- **SCARSA COMUNICAZIONE con i medici curanti**
- **NON PARTECIPAZIONE alle scelte terapeutiche.**

ma **NON** da

- **MASTECTOMIA (vs conservazione del seno)**
- **esecuzione di RADIOTERAPIA**

**ORMONOTERAPIA**

**CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE**

(Mandelblatt JCO 2003, Ganz JCO 2003)

# FOLLOW-UP DELLE PAZIENTI

Visita clinica ogni 3-4 mesi per almeno 2 anni, poi semestrale per altri 3 anni e poi annuale.

Marcatori CEA e Ca 15.3: non indicati (ma difficile non farli....)

Mammografia: annuale (sempre!!!)

Rx torace, Scintigrafia ossea ed ecografia epatica: non sarebbero indicati (ma difficili non farli....)

Visita ginecologica + eco Transvaginale e PAP test:  
annuale durante la terapia ormonale con tamoxifen.  
Riluttanza nelle anziane.