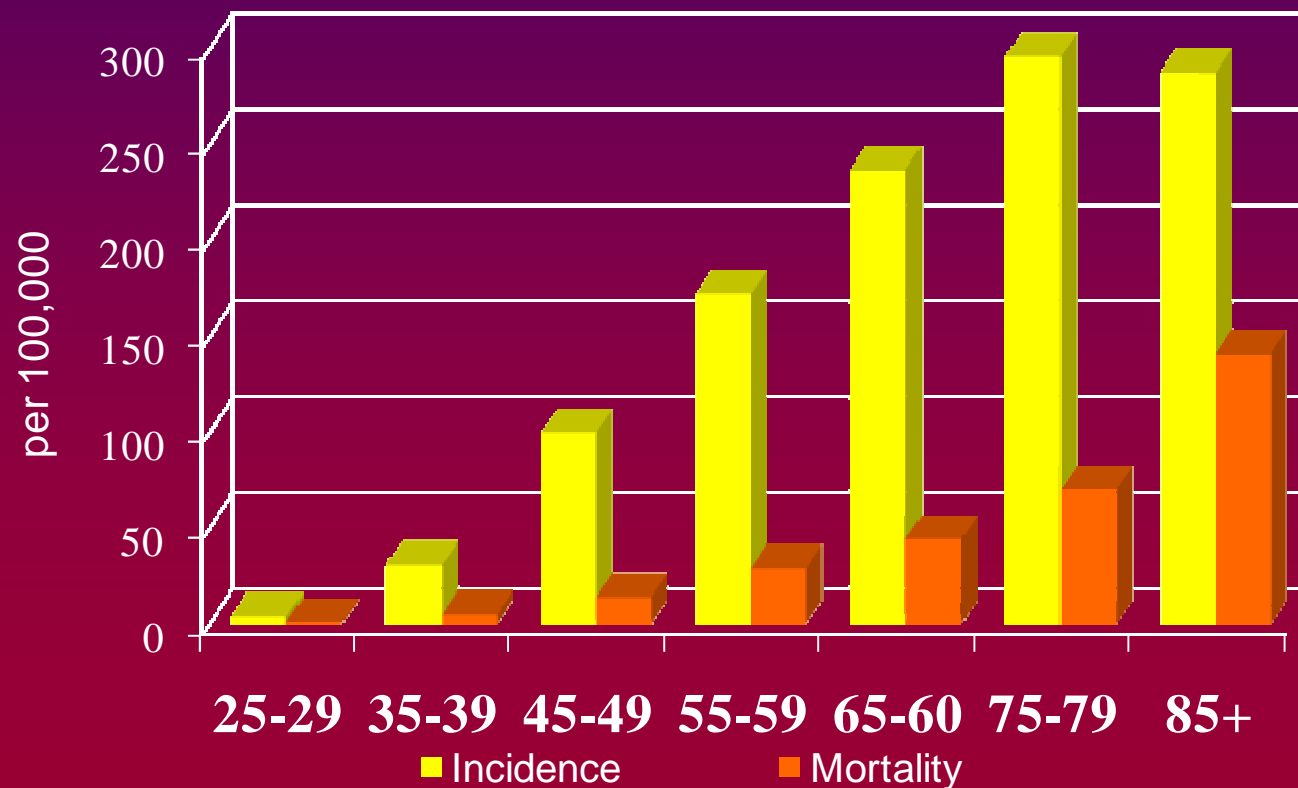


# CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO LA TERAPIA MEDICA NELLA PAZIENTE ANZIANA

Silvio Monfardini e Claudia d'Alessandro

UO Medicina Oncologica Geriatrica  
Istituto Palazzolo Fondazione Don Gnocchi  
Milano

# CARCINOMA MAMMARIO INCIDENZA SEER 1997 - 2001



# CARCINOMA MAMMARIO NELLA PAZIENTE ANZIANA

➔ La **sopravvivenza** non è condizionata dall'età  
piuttosto da :

1. SEDE DI METASTASI
2. CARATTERISTICHE BIOLOGICHE
3. COMORBIDITA'

# CARCINOMA MAMMARIO

## SEDI DI RECIDIVA

Loco-regionale 30%

A distanza 69%, e di queste in ordine decrescente:

- Osso
- Polmone
- Fegato
- SNC

*Da G. Bonadonna, Medicina Oncologica*

# PROGNOSI IN RAPPORTO ALLA SEDE DI METASTASI

Sede ossea  
uniche/multiple , litiche/addensanti

Prognosi peggiore per mts multiple e litiche

Sede viscerale  
fegato, polmone/pleura, SNC

Prognosi peggiore per SNC

vs fegato

vs polmone/pleura

*Da G Bonadonna, Medicina Oncologica*

# CARCINOMA MAMMARIO NELLA PAZIENTE ANZIANA CARATTERISTICHE BIOLOGICHE

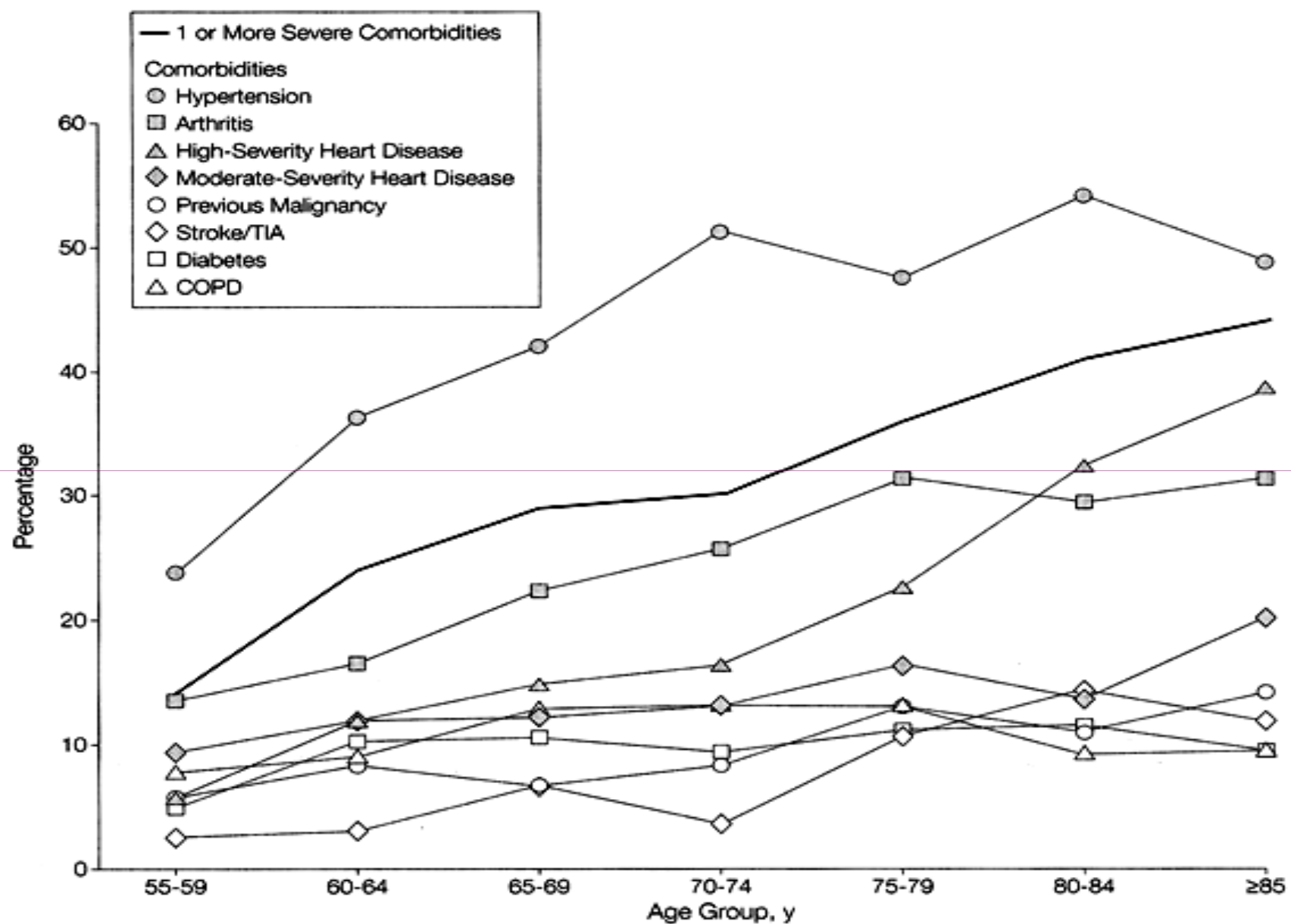
- Alta espressione di recettori ormonali ER e PgR (oltre 80%)
- Diametro > 2cm
- Minore positività linfonodale
- Basso Indice proliferativo (Mib-1)
- Minore espressione del recettore HER-2 neu

(Balducci Cancer Control 2001, Basso Exp Rev Anticancer Ther 2004)

# CARCINOMA MAMMARIO NELLA PAZIENTE ANZIANA COMORBIDITA'

- Ipertensione
- Artrite
- Malattie cardiache
- Precedenti neoplasie
- TIA
- Diabete
- Malattie polmonari croniche

**Figure 4. Prevalence and Age Trends by Selected Comorbidities**



TIA indicates transient ischemic attack; COPD, chronic obstructive pulmonary disease. All trends were significant at the  $P < .05$  level except for diabetes and COPD.

# CARCINOMA MAMMARIO NELLA PAZIENTE ANZIANA

## TRATTAMENTO DELLA MALATTIA METASTATICA

1. Terapia ormonale (recettori positivi oltre 80%)
2. Chemioterapia sequenziale ( monochemioterapia)
3. Fattori di crescita ematopoietici, da considerare nella terapia di supporto
4. Terapie a bersaglio molecolare (Trastuzumab)

# TERAPIA ORMONALE

- TAMOXIFENE
- INIBITORI DELL'AROMATASI
- PROGESTINICI (es. Medrossiprogesterone Acetato)
- FULVESTRANT

Maggiore risposta per parti molli ed osso rispetto alle localizzazioni viscerali

# TERAPIA ORMONALE TAMOXIFENE (TAM)

SERM: "selective estrogen receptor modulator"

## In adiuvante

- Riduzione 50 % circa dei tumori controlaterali
- Riduzione 50% delle recidive e 30% delle morti (a 10 anni)

**In fase avanzata: beneficio clinico(Risposta parziale+stabilita') nel 52% dei casi. Tempo a progressione 7 mesi .**

(Buzdar 2004)

**EFFICACE A TUTTE LE ETA'**

# INIBITORI dell'AROMATASI

Inibiscono l'attività enzimatica dell'Aromatasi, che converte gli androgeni in estrogeni, determinando una deplezione degli estrogeni circolanti e inducendo apoptosi delle cellule tumorali estrogeno-dipendenti.

Anastrozolo	}	molecola non steroidea
Letrozolo		
Exemestane:		molecola steroidea

# TERAPIA ORMONALE INIBITORI DELL'AROMATASI (AI)

Inibitori dell'aromatasi sono superiori al Tamoxifen in termini di risposta( Beneficio clinico 57% dei casi) e tempo alla progressione(8,5 mesi), per cui costituiscono la terapia di scelta.

(Buzdar 2004)

Attendere almeno 3 mesi di trattamento prima di valutare la risposta.

# TAMOXIFENE

## Vantaggi

- Minore osteoporosi
- Meno eventi cardiovascolari

## Possibili effetti collaterali

- Trombosi venose profonde e/o embolie (5%\*)
- Iperplasia e carcinoma dell'endometrio (1%\*)
- Vampate di calore (40%), spotting vaginale (10%\*)
- Cataratta (7%\*)

(ATAC study Lancet 2006)\*

# INIBITORI DELL'AROMATASI

Vantaggi :

- meno tromboembolie (3 vs 5%)
- non carcinoma dell'utero

(ATAC study Lancet 2006)

Possibili effetti collaterali degli AI:

- dolori artro-muscolari (36%)
- osteoporosi (11 vs 7%) e fratture (11 vs 8%)
- . secchezza vaginale (1%) e calo della libido (1%),  
vampate di calore meno frequenti che con il Tam
- . eventi cardiovascolari (2.1 vs 1.1%\*)?
- deficit cognitivi

(BIG NEJM 2005)\*

# PROGESTINICI

Utilizzati nella paziente anziana in seconda/terza linea, principalmente per i loro effetti anabolizzanti sulla fatigue neoplastica

Lo svantaggio è il rischio trombo-embolico e l' aumento ponderale

# FULVESTRANT

Utilita' nelle pazienti non piu' responsive a Tamoxifen ed  
AI

Studio cooperativo EFFECT su 70 pz (HER2+) pretrattate  
con 2 linee di chemio/ ormonoterapia con età mediana 61  
anni

**BENEFICIO CLINICO 40 %.**

Durata mediana del trattamento 14 mesi nelle pazienti  
responsive (range 6-37).

**BENEFICIO CLINICO nelle paz con metastasi viscerali  
37,2%**

Bines et al, ASCO 2007

**In prima linea attivita' analoga agli AI**

Robertson, JCO ,2009

# METASTASI OSSEE

Pazienti con sole *metastasi ossee* possono *rispondere a lungo alla ormonoterapia* ed avere sopravvivenza anche di molti anni.

Il trattamento è sia causale che sintomatico:

Antidolorifici: narcotici minori (tramadolo) o maggiori (morfina) + anti-infiammatori

Radioterapia: molto efficace nel controllare il dolore (beneficio di lunga durata)

Bisfosfonati: Inibiscono il riassorbimento osseo e riducono il dolore. Riducono il rischio di fratture patologiche.

Vanno prolungati anche per anni nelle pazienti con lesioni litiche multiple.

# QUANDO LA CHEMIOTERAPIA?

- Paz con recettori ormonali negativi
- Paz recettori ormonali positivi ,ma con comparsa di endocrinoresistenza
- Paz in ottime condizioni generali con metastasi epatiche o polmonari inizialmente sintomatiche → PRECOCE somministrazione di chemioterapia (> citoriduzione) seguita da ormonoterapia.

# LA CHEMIOTERAPIA PER LA PAZIENTE ANZIANA CON CA MAMMARIO DOVREBBE ESSERE DIVERSA

- La mielodepressione è più diffusa
- La cardiotossicità è più frequente
- L'alopecia è meno tollerata

# CHEMIOTERAPIA

La superiorità della chemioterapia di combinazione negli ultimi anni è stata rimessa in discussione da trials che hanno paragonato agenti singoli vs chemioterapia di combinazione esaminando beneficio sull'outcome e sulla sopravvivenza

# EASTERN COOP. ONCOLOGY GROUP (SLEDGE ET AL, 1997)

Doxorubicina vs Paclitaxel vs Doxorubicina e  
Paclitaxel.

Cross-over a progressione nel braccio trattato con  
agenti singoli



*Non miglioramento significativo con la combinazione  
sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita.*

# MONOCHEMIOTERAPIA VANTAGGI

Migliore profilo di tossicità (= migliore compliance)

Maggiore semplicità di somministrazione

Mantenimento di adeguata intensità di dose

Minori interazioni farmacologiche

Valutazione singola della efficacia dei farmaci

# CHEMIOTERAPIA RISULTATI DI SVARIATE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SU AGENTI SINGOLI

Numerosi farmaci attivi

(percentuali di risposta variabili dal 30 al 60% circa)

- Vinorelbina
- Taxotere settimanale
- Capecitabina
- Gemcitabina
- Doxorubicina liposomiale

# FARMACI ATTIVI NEL CA MAMMARIO DELLA PAZIENTE ANZIANA

- ➔ Vinorelbina non cardiotoxicità, non alopecia
- ➔ Paclitaxel settimanale non cardiotoxicità, non grave mielotossicità e neurotossicità
- ➔ Docetaxel settimanale non cardiotoxicità, buona tolleranza
- ➔ Capecitabina non cardiotoxicità, somministrazione orale
- ➔ Doxorubicina liposomiale pegilata ,minore cardiotoxicità'

# VINORELBINA SETTIMANALE

## STUDI DI FASE II

CRIVELLARI, 1998

(≥ 65 years n= 41)

VOGEL, 1999

(≥ 60 n=56)

ROSSI, 2001

(≥ 65 years n=18)

Eta' mediana	70	72	76
Risp Obiettive	39.5%	38%	39%
Disease control	60,5%	76%	NA

# PACLITAXEL SETTIMANALE A LUNGO TERMINE PEREZ JCO, 2001

- 212 pazienti trattate
- 139 pt. (65%) < 65 anni, 73pt. (35%) ≥ 65 anni
- 90% pretrattate con chemioterapia
- 80 mg/m<sup>2</sup>/settimana per 4 sett.

# PACLITAXEL SETTIMANALE A LUNGO TERMINE .PEREZ, JCO 2001

73 pt.  
≥ 65 anni

Risposta globale	20%
Malattia stabile	50%
Tempo alla progressione	7mesi
Sopravvivenza globale	12.7mesi
Neutropenia G3-4	15%
Neuropatia G3	13%

*Risultati analoghi a quelli nelle pazienti  
piu' giovani*

# FASE II CON DOCETAXEL SETTIMANALE IN PAZIENTI ANZIANE CON CA. MET. DELLA MAMMELLA (HAINSWORTH ET AL. 2001)

Dose:	36 mg/m <sup>2</sup> /alla sett. per 6 sett.
N° paz.:	41
Età mediana:	74 (66% >70, 14% <65)
RC+RP	36%
SD:	36%
Tempo a progressione:	7 mesi
Sopravvivenza mediana:	13 mesi
Neutropenia	2%
Alopecia G2:	49%

# FASE II CON DOCETAXEL IN PAZIENTI ANZIANE CON CA. MET. MAMMELLA (CANSTELA ET AL., 2000)

Dose:	100 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane (+G-CSF) 50-70 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane (paz. fragili)
N° paz.:	24 (11 paz. >70)
Età:	>65 (65-81)
RC+RP	63%
SD:	-
Tempo a progressione:	18 mesi
Sopravvivenza mediana:	Non raggiunta
Neutropenia	G3 4%    G4 6%
Alopecia:	100%

# CAPECITABINA NELLE PAZIENTI ANZIANE CON CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO (PROCOPIO ET AL. ASCO 2001)

30 pazienti (età 65-85), un solo pretrattamento

Capecitabina 2500 mg/m<sup>2</sup> / die x2 sett. ogni 3 sett.

Principale tossicità: diarrea grado 3-4: 12%,

RP 29%. RC 3%. Stabilizzazione 37%.

Conclusione: attività del farmaco ma riduzione del dosaggio

a 2000 mg/m<sup>2</sup> / die

# STUDI DI FASE II CON GEMCITABINA

	Paz. Valutati (pretrattati)	Dose	Risposta globale	Durata mediana della risposta (mesi)
Carmichael et al. (1995)	40 (26)	800 mg/m <sup>2</sup>	25%	13,5 (6-43)
Blackstein et al. (1996)	26 (NR)	1.200 mg/m <sup>2</sup>	46%	NR
Spielmann et al. (1997)	36 (NR)	1.200 mg/m <sup>2</sup>	29,6%	NR
Possinger et al. (1999)	42 (42)	1.000 mg/m <sup>2</sup>	14,3%	15,2

# LE PIÙ COMUNI COMPLICANZE DA CHEMIOTERAPIA NELL'ANZIANO

- Mielosoppressione<sup>1</sup>: neutropenia, trombocitopenia, anemia
- Mucositi<sup>2</sup>: orofaringo-esofagiti, enterocoliti
- Cardiomiopatia<sup>3</sup>
- Neuropatia periferica<sup>1</sup>
- Neurotossicità centrale<sup>4</sup>: declino cognitivo, delirio, disfunzione cerebellare

1. Balducci *The Oncologist* 2000; 2. Stein *Cancer* 1995;  
3. Von Hoff *Ann Intern Med* 1979; 4. Gottlieb *Cancer* 1987

# TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE

Pochi dati nelle donne anziane poichè gli studi di fase II includono solo un piccolo numero di pazienti anziane.

Trastuzumab

Lapatinib

Bevacizumab

# TRASTUZUMAB NELLA PAZIENTE CON CA MAMMELLA METASTATICO

Miglioramento rispetto alla sola

Chemioterapia per risposte e sopravvivenza libera da  
malattia

Trastuzumab + Taxani +/- antracicline  
range età 18-70 aa

*Venturini M, Monfardini et al. Breast Cancer RT 2006*

*Slamon JCO 2001*

Trastuzumab + Anastrozolo 208

range età 27-85 aa

*Kaufman JCO 2009*

# LA TOSSICITÀ CARDIACA DEL TRASTUZUMAB È REVERSIBILE

173 pz trattate per almeno 1 aa con Trastuzumab

Tempo mediano di trattamento 21.3 mesi

Periodo osservazionale 32 mesi

Eventi cardiaci 49 pazienti ( 28% ).

3 pz (1.7% ) riduzione asintomatica 20% della FEVS

27 pz (15.6%) cardiotoxicità di grado 2

19 pz (10.9% ) cardiotoxicità di grado 3

14 hanno interrotto il trattamento con Trastuzumab per cardiotoxicità

11 trattate ( beta-bloccanti +/- ACE inibitori ).

*MD Anderson Cancer Center University  
Journal of Clinical Oncology, 2006*

# TERAPIA ORALE NEL CA MAMMARIO (CAPECITABINA, TAMOXIFEN, LETROZOLO ECC): DIFFICOLTA' E SOLUZIONI

## Causa di non-compliance

## Possibile soluzione

### 1. Paziente: alterate f. cognitive

depressione

problemi nutrizionali

perdita memoria

dosaggi complicati

Mini Mental State

Geriatric Depression Scale

Mini Nutritional Assessment

Uso di calendari, sveglie...

Semplificare i dosaggi

### 2. Comunicazione: sottostima

- dell'efficacia

- della tossicità

Migliorare l'educazione della  
paziente

Supporto domiciliare

# "IL SOTTOTRATTAMENTO"

*Tendenza ad un minor trattamento delle donne anziane*

(Giordano J Clin Oncol 2005)

- 1 TOSSICITA' dei TRATTAMENTI
- 2 COMORBIDITA'
- 3 ETA'("ageism")
- 4 DIFFICOLTA' socio-relazionali ed economiche

# CLINICAL DEFINITION AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS OF AGING

*(from L. Balducci et al. Cancer Control 8: 1-25, 2001 and Crit. Rev. Oncol.Haematol. 46: 211-220, 2003)*

Groups	CGA parameters	Mortality at 2 years	Therapeutic implication
Group 1: Fit patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Functional independent and without relevant comorbidity</li> </ul>	8-12%	Full dose treatment
Group 2: Intermediate or vulnerable patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dependent in one or more IADLs and/or one or two significant comorbid conditions</li> </ul>	16-25%	Special precautions (initial dose reduction, adequate home care, etc.)
Group 3 frail patients:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One or more ADLs dependence, three or more severe comorbidities.</li> <li>• One or more geriatric syndromes (Age &gt; 85)</li> </ul>	> 40%	Mainly palliation and supportive care

# I COME ORIENTARSI NEL MANAGEMENT DEL CARCINOMA MAMMARIO IN FASE AVANZATA NELLA PAZIENTE ANZIANA

75% della dose standard dose inizialmente  
e rinvio cicli fino alla risoluzione di tutte le  
tossicità sono strategie comunemente impiegate  
in pazienti "unfit"

Anche se, abbassando il dosaggio una potenziale riduzione  
di attività dovrebbe essere considerata .

*M. Aapro ,S Monfardini, A Jirillo and U Basso  
Cancer Treatment Reviews 2009*

# MANAGEMENT DEL CARCINOMA MAMMARIO NELLE PAZIENTI ANZIANE

Farmaci orali come la capecitabina, la vinorelbina, la ciclofosfamide metronomica piu' methotrexate sono interessanti per i pazienti anziani nel ridurre l'ospedalizzazione e conservare la indipendenza funzionale ma diversi problemi:

Corretta assunzione dose prescritta,  
interferenza con altri farmaci prescritti (i.e., capecitabina con coumadin),

- autoriduzione o aumento del dosaggio

*M. Aapro, S Monfardini, A Jirillo and U Basso  
Cancer Treatment Reviews*

# MANAGEMENT DEL CARCINOMA MAMMARIO NELLE PAZIENTI ANZIANE

Le antracicline dovrebbero essere evitate nelle donne con fattore di rischio cardiovascolare

Le dosi di capecitabina e metotrexate debbono essere ridotte in base alla funzionalità renale

Paclitaxel e vinorelbina non devono essere scelti in caso di neuropatia periferica

*M. Aapro, S Monfardini, A Jirillo and U Basso  
Cancer Treatment Reviews 2009*

# IN CONCLUSIONE

Peculiarita' del management richiesto dalle pazienti anziane:

- Ricorso prevalente alla ormonoterapia
- Chemioterapia con agenti singoli, "elderly friendly"
- Necessita' di studi clinici orientati specificamente alla paziente anziana