



Allegato 3 : Schemi di terapia Neoadiuvante

A cura di :

Vandone Anna M.

Oncologia Medica – Breast Unit A.O. Santa Croce e Carle – Cuneo

Vanella Paola

Oncologia Medica – Breast Unit A.O. Santa Croce e Carle – Cuneo

Dionisio Rossana

Oncologia Medica - A.O. Ordine Mauriziano - Torino

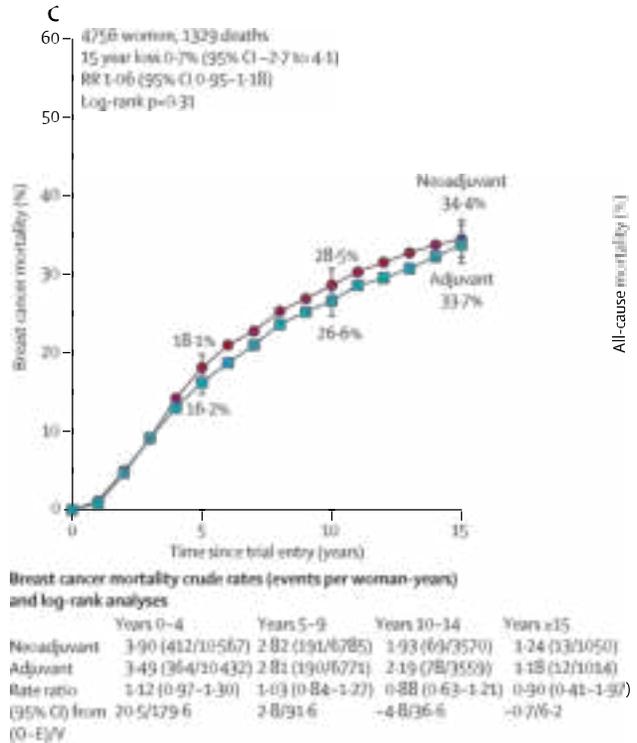
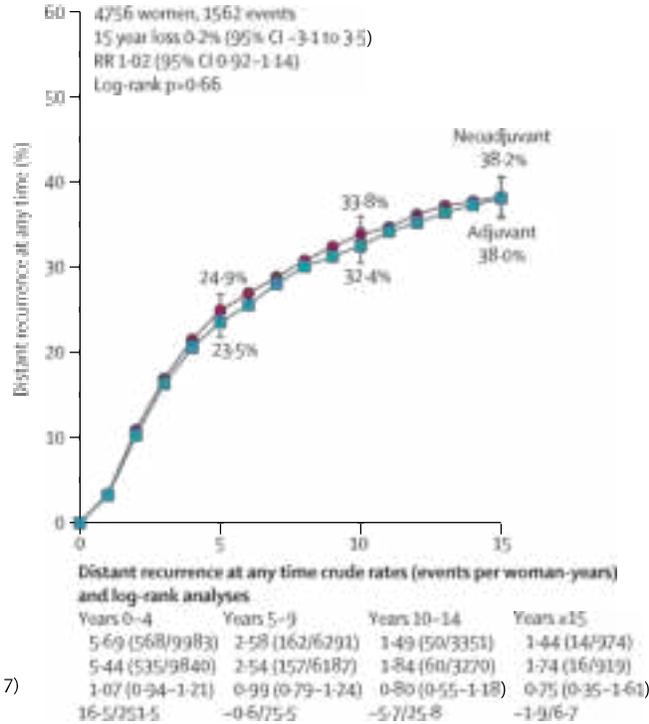
Montrucchio Gabriella

Oncologia Medica – ASL TO3

Anno di pubblicazione : 2022

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

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*



7)

Non c'è differenza s.s. tra chemioterapia neoadiuvante e adiuvante in termini di ricadute a distanza e Mortalità per Breast Cancer

In generale i regimi raccomandati nel setting adiuvante possono essere utilizzati per la neoadiuvante
L'applicazione di un trattamento pre-operatorio porta ad una serie di vantaggi

La rivoluzione della terapia neoadiuvante

Inizialmente sviluppata come **terapia di salvataggio**
in malattie non metastatiche ma non operabili

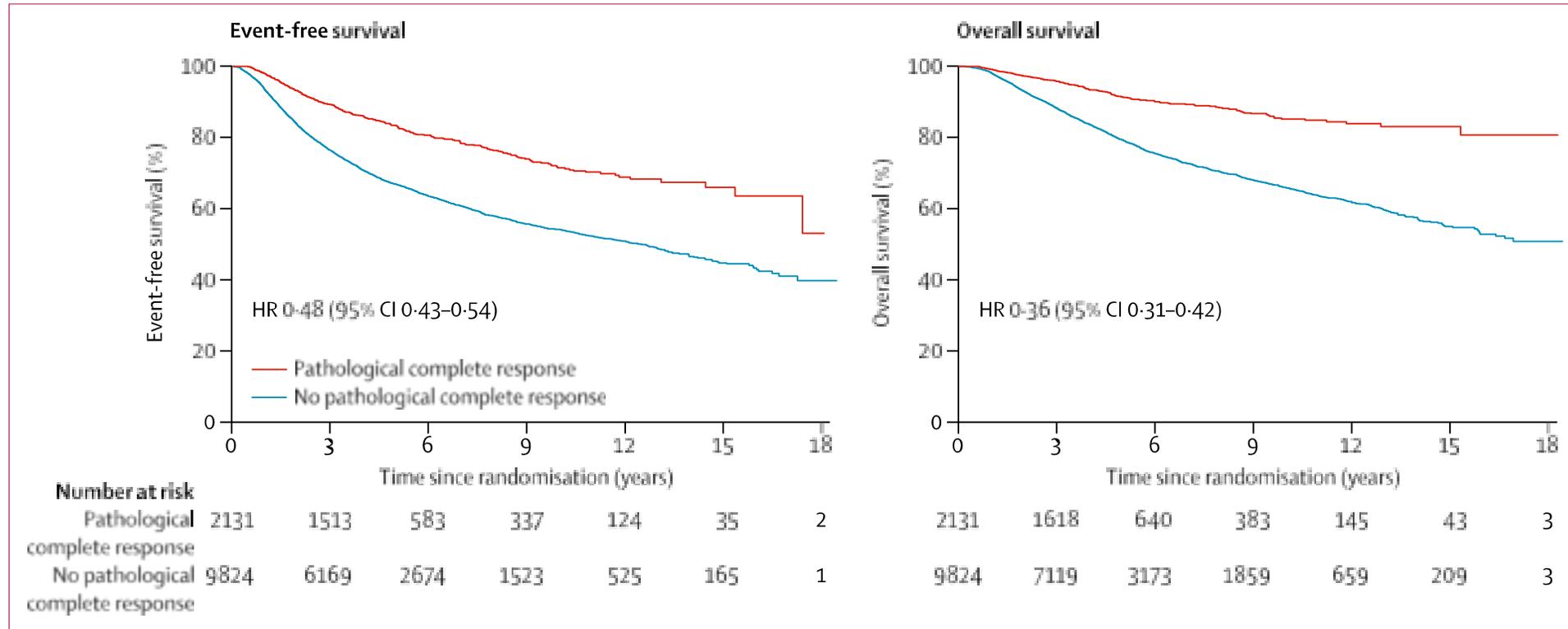
Poi applicata a **tumori operabili** per migliorare
l'approccio chirurgico e permettere una terapia
conservativa

Sistema in vivo per lo studio di fattori predittivi ed
endpoint surrogati
e per la rapida valutazione di efficacia
di nuovi agenti

Usata su neoplasie operabili con decisione pCR-guidata su
Escalation o De-escalation
delle successive terapie adiuvanti

Rastogi P. JCO 2008
Bardia A. CCR 2013
Masuda N. NEJM 2017
von Minckwitz G NEJM 2019
Tutt A. NEJM 2021

Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis



pCR, definita come **assenza** di residuo di malattia in mammella ed ascella è significativamente associata a migliore EFS e OS

Tale relazione è forte nei sottotipi

TNBC (EFS HR 0.24 e OS HR 0.16)

HER2+ (EFS HR 0.15 OS HR 0.08)

Dimostrazione dell'effetto prognostico pCR a livello individuale per paziente ma non a livello di protocollo adottato

Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis

Risultati confermati su più ampia metanalisi condotta su 52 studi clinici (27895 pazienti)
E' la più ampia metanalisi di valutazione del significato della pCR dopo NACT

1° Tasso pCR

overall	21.1%
HER2	36.4%
TNBC	32.6%
HR+	9.3 %

mancata pCR → è l'evento più frequente che incontriamo nella pratica clinica

2° Clinical outcome per breast cancer subtype con associazione prognostica significativa per TNBC ed HER2+

TNBC	5-years OS pCR 84% versus 47% no pCR	5-years EFS pCR 90% versus 57% no pCR
HER2	5-years OS pCR 95% versus 76% no pCR	5-years EFS pCR 86% versus 63% no pCR
HR+	5-years OS pCR 98% versus 82% no pCR	5-years EFS pCR 97% versus 88% no pCR

3° Effetto della chemioterapia adiuvante in pazienti che hanno ottenuto pCR

pCR e successiva CT adiuvante	→ 5-years EFS 86%
pCR - NO successiva CT adiuvante	→ 5-years EFS 88%

TNBC e terapia primaria

Linea Guida	Anno	Soglia di Trattamento	Livello di evidenza
AIOM	2021	N+ e/o T > 2 cm (T2) Secondo ASCO almeno > 1 cm (T1c)	
ESMO	2019	N+ e/o T > 2 cm (T2) Se T ≤ 2 cm → per biologia che richiede CT (TNBC) per valutare la risposta, la prognosi e stabilire adiuvante, le paz dovrebbero preferenzialmente ricevere trattamento pre-operatorio	I A
St Gallen	2021	N+ e/o T > 2 cm (T2)	Consensus
Canada	2022	N+ e/o almeno > T2 (2 cm) T1 N0 caso per caso (G3 e T1c)	Forte Condizionata
ASCO	2020	N+ e/o almeno > 1 cm (T1c)	Forte
NCCN	2022	N+ e/o almeno > 2 cm (T2) Può essere considerata T1c N0	Categoria 2A

Linee Guida AIOM 2021
Cardoso F. Ann Oncol 2019
Burnstein Ann Oncol 2021
Gandhi S. BCRT 2022
Korde LA JCO 2020
NCCN Breast Cancer V4 2022

TNBC e terapia primaria

Linea Guida	Anno	Chemioterapia Standard di trattamento	Livello di evidenza
AIOM	2021	DD Antracicline e Taxani sequenziali	
ESMO	2019	Antracicline e Taxani sequenziali	I B
St Gallen	2021	DD antracicline e Taxani	Consensus
Canada	2022	DD antracicline e Taxani	Forte
ASCO	2020	Antracicline e Taxani	Forte
NCCN	2022	DD Antracicline e Taxani	Categoria 2A

→ **Trattamento con Antracicline e Taxani** → TASSO pCR 30-40%

→ **CT Dose Dense** → trattamento standard per le pazienti N+

→ **Paclitaxel settimanale**

Migliora DFS and OS (HR, 0.69; $P < .010$ and HR, 0.69; $P < .019$, rispettivamente) nei TNBC

→ **Uso di Nabpaclitaxel versus Paclitaxel standard**

Studio GeparSepto → nab aumenta tasso di pCR 48% vs 26% (TNBC)
In outcome a lungo termine non differenze in OS

Sequenza Antraciclina → Taxano o Viceversa

Punto oggi di discussione

Non vi sono forti evidenze per preferire una sequenza specifica

Linee Guida AIOM 2021

Cardoso F. Ann Oncol 2019

Burnstein Ann Oncol 2021

Gandhi S. BCRT 2022

Korde LA JCO 2020

NCCN Breast Cancer V4 2022

Sparano JA JCO 2015

Untch M Lan Oncol 2016

Untch M. JCO 2019

Del Mastro ESMO 2022 LBS1340

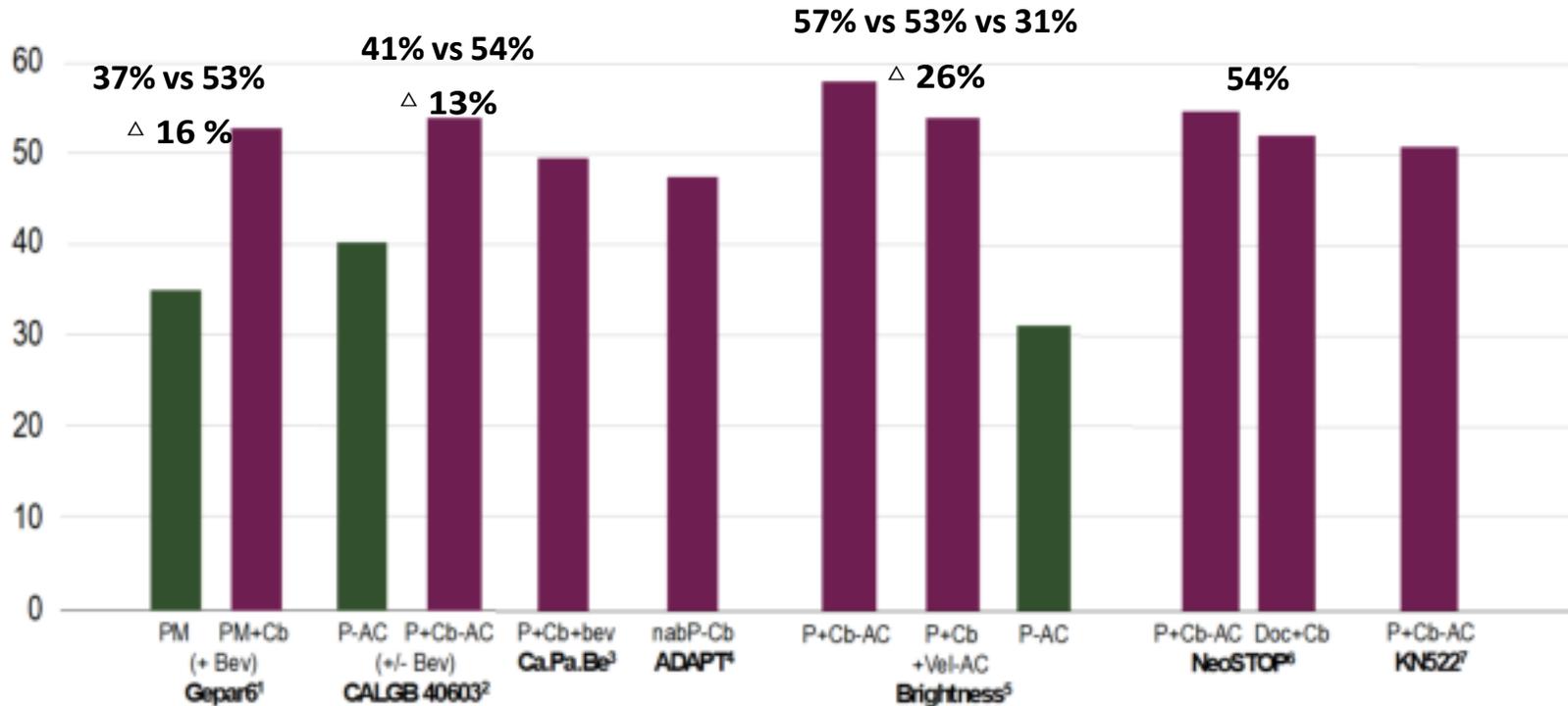
Come potenziare il trattamento neoadiuvante ?

Incorporare platino nella terapia primaria dei TNBC

pCR RATES (ypT0/IS/ypN0) IN TNBC WITH CARBOPLATIN-CONTAINING CT

l'indicazione all'uso di platino alla terapia standard sequenziale antra-taxano è controversa in assenza di chiaro impatto su outcome a lungo termine.

Molti sono gli studi che hanno dimostrato che l'aggiunta di carboplatino porta ad un aumento del tasso di pCR che supera la soglia del 50%



CALGB40603

Fase II

1[^]EP → pCR

– il platino aumenta pCR ma non dimostrato improvement di EFS

Gepar6

Fase II

1[^] EP pCR

– miglioramento della pCR e dell'EFS

NeoSTOP

Fase II

1[^] EP pCR

–tassi pCR significativi in assenza di antraciclina

1. von Minckwitz G, et al. Lancet Oncol 2014; 2. Sikov WM, et al. J Clin Oncol 2015; 3. Guarnieri V, et al. Ann Surg Oncol 2015; 4. Gluz O, et al. SABCS 2015; 5. Loibl S, et al. Lancet Oncol 2018; 6. Sharma P, et al. ASCO 2019; 7. Schmid P, et al. NEJM 2020.

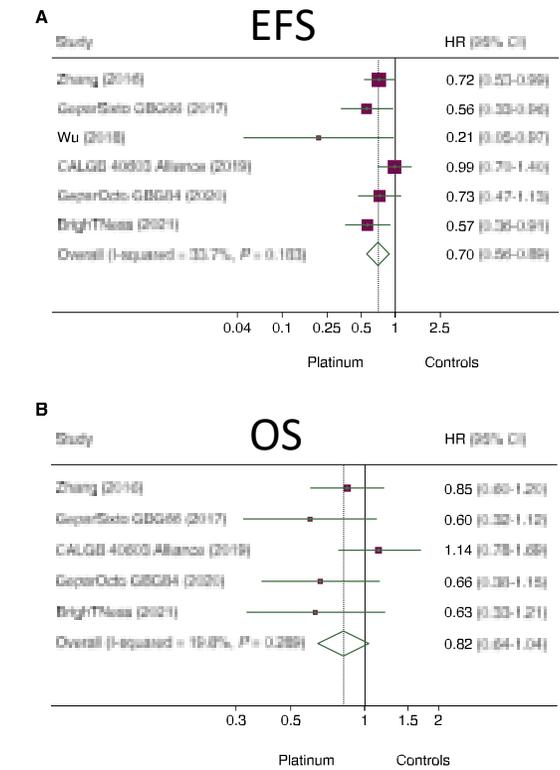
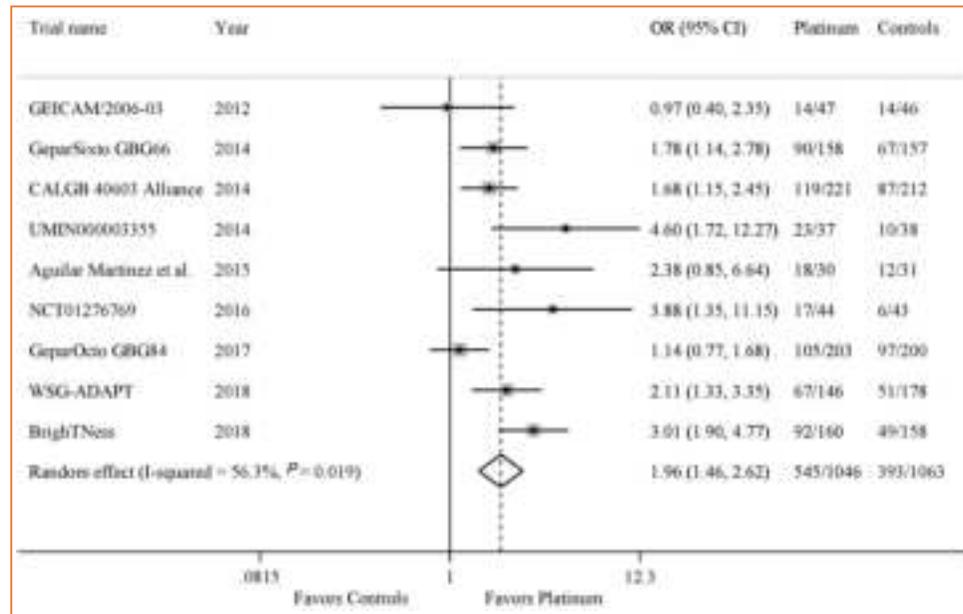
Incorporare platino nella terapia primaria dei TNBC

Linea Guida	Anno	AGGIUNTA DEL PLATINO	Livello di evidenza
AIOM	2021	Può essere preso in considerazione	Condizionata a Favore
ESMO	2019	Può essere considerato in pazienti TNBC e/o con mutazione di BRCA	I C
St Gallen	2021	Panel diviso sull'uso del Carboplatino (60% non favorevole)	Consensus
Canada	2022	Può essere considerato per aumentare il tasso di pCR	Condizionata
ASCO	2020	Può essere offerto per aumentare la probabilità di pCR e Bilanciando rischi/benefici (moderata)	Moderata
NCCN	2022	Uso dei platinoidi controverso Considerato in pazienti selezionati dove è importante ottenere un ottimale controllo locale	Categoria 2A

Linee Guida AIOM 2021
Cardoso F. Ann Oncol 2019
Burnstein Ann Oncol 2021
Gandhi S. BCRT 2022
Korde LA JCO 2020
NCCN Breast Cancer V4 2022

Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis

Adding a platinum agent to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: the end of the debate

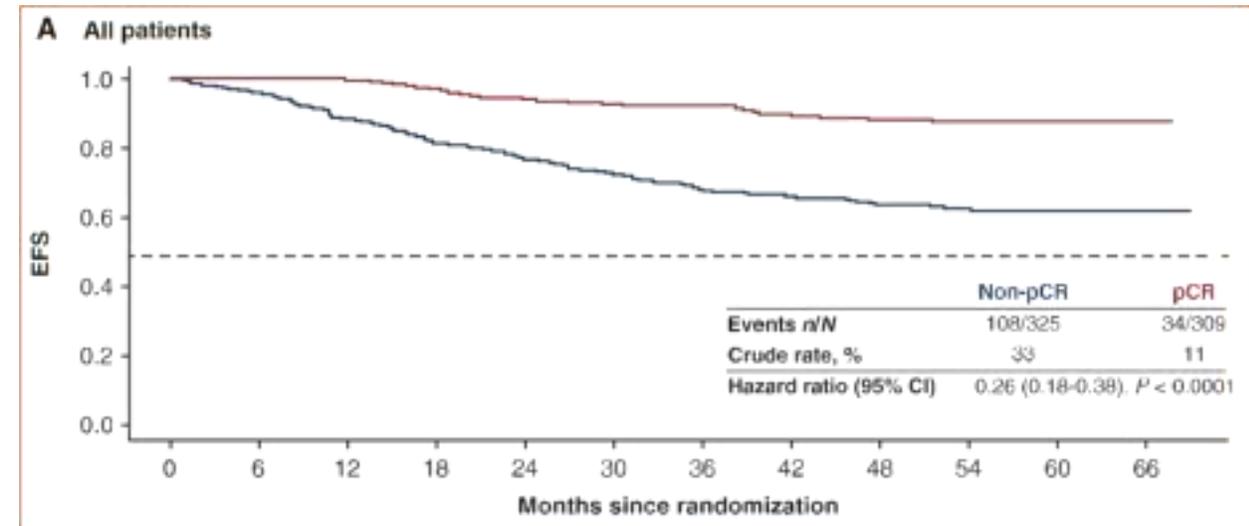
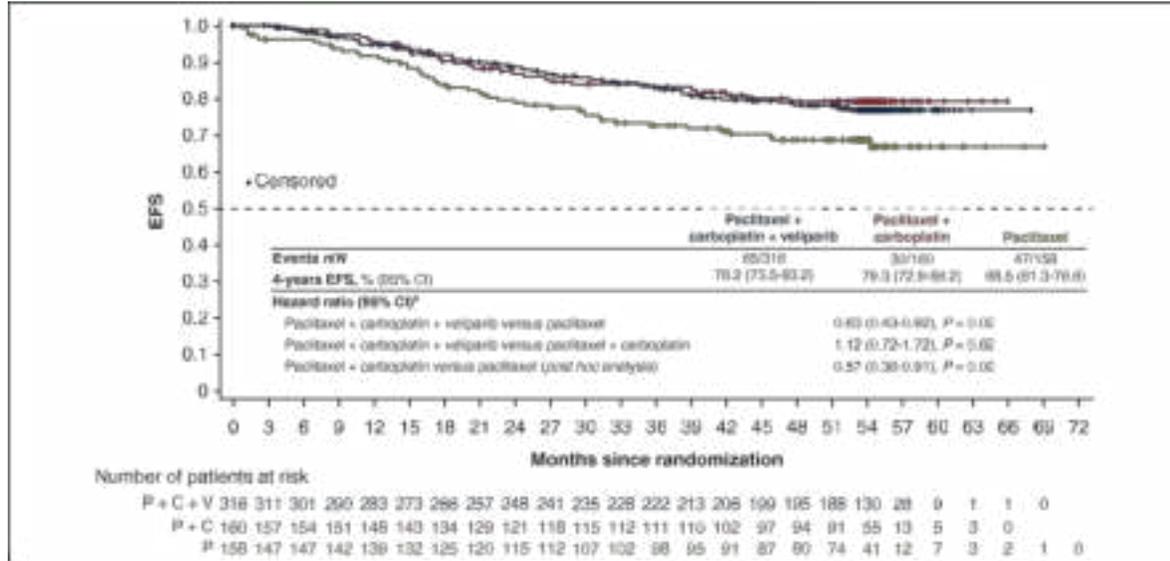


Il trattamento con platino comporta

- Aumento s.s. del tasso di pCR dal 37% al 52,1%
- L'effetto del platino sulla pCR è indipendente dallo stato di BRCA
- Non sono stati registrati effetti sul EFS ed OS
- L'uso di Platino impatta sulla Tossicità aumentando il rischio di Tossicità ematologiche di G3 e G4 con possibile maggiore incidenza di discontinuazioni e riduzioni di dose

Rispetto a regimi platinum-free, la CT neoadjuvante con platino si associa ad un miglioramento s.s. dell'EFS (HR 0.70, 95% CI 0.56-0.89) ed a una riduzione NON significativa del 18% del rischio di morte (HR 0.82, 95% CI 0.64-1.04)

Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial



Lo studio supporta l'aggiunta di Carboplatino al taxolo settimanale dopo AC neoadjuvante nel TNBCII
 miglioramento in pCR con l'aggiunta di Carboplatino si associa a beneficio a lungo termine L'aggiunta di Veliparib non impatta sull' EFS

Incorporare Pembrolizumab nella terapia primaria dei TNBC

Linea Guida	Anno	Uso di Pembrolizumab	Livello di evidenza
AIOM	2021	Uso non considerato standard al momento della stesura	
ESMO	2019	NA	
St Gallen	2021	Uso non consigliato nella pratica clinica al momento della stesura	Consensus
Canada	2022	Uso non considerato standard al momento della stesura	Forte
ASCO	2021	Uso raccomandato stadio II-III	Moderata
NCCN	2022	In pazienti ad alto rischio Stadio II-III	Categoria 2A



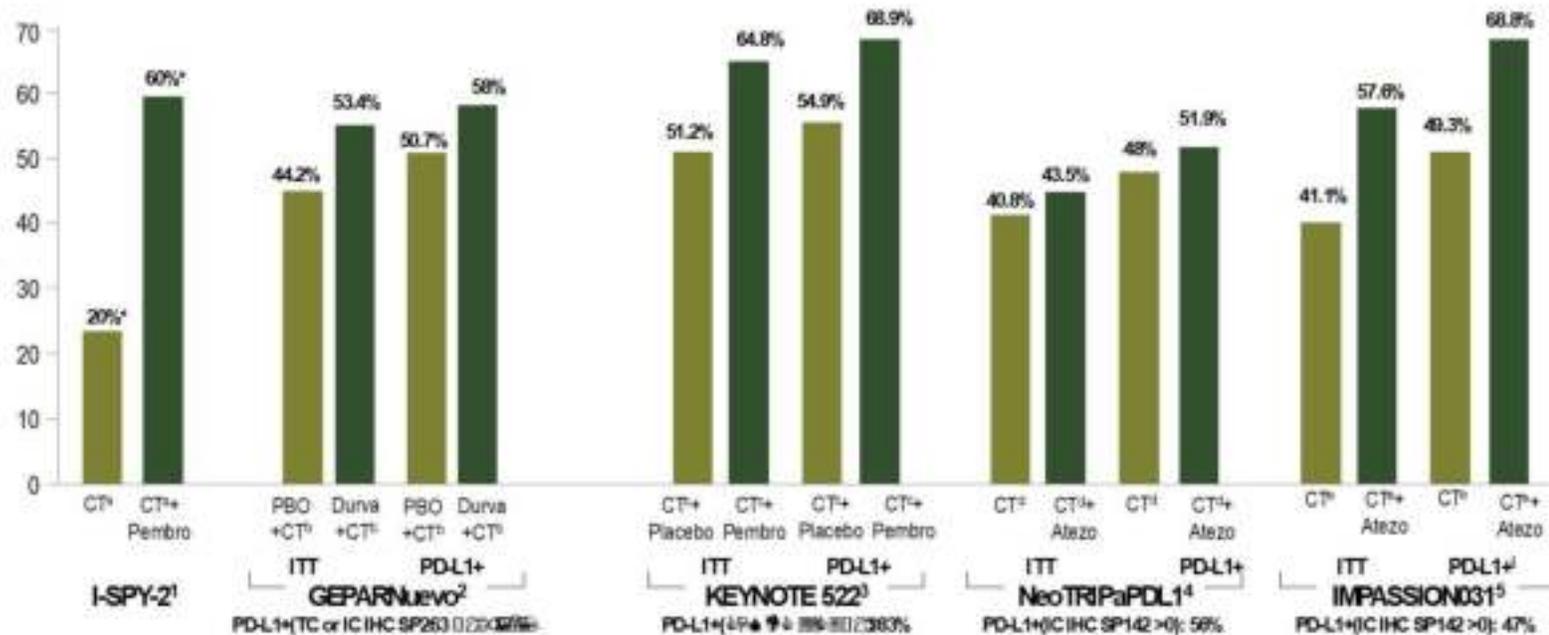
Use of Immune Checkpoint Inhibitor
Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk,
Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO
Guideline Rapid Recommendation Update

Linee Guida AIOM 2021
Cardoso F. Ann Oncol 2019
Burnstein Ann Oncol 2021
Gandhi S. BCRT 2022
Korde LA JCO 2021
NCCN Breast Cancer V4 2022

Incorporare immunoterapia nella terapia primaria dei TNBC

AIMING AT IMPROVING THE pCR RATE: IMMUNE-CHECKPOINT INHIBITORS

La natura immunogenica dei TNBC ha portato al rapido sviluppo della ricerca in questo ambito. Nel carcinoma mammario precoce l'attività dell'immunoterapia è indipendente dall'espressione di PDL1 e ha portato ad un ulteriore aumento dei **tassi di pCR al di sopra del 60%**



Impassion031

Fase III – aumento della pCR con ICI + NACT
Non potenziato per valutare outcome a lungo termine

Gepar9

Fase II – dimostrazione di beneficio a lungo termine della ICI somministrato sono in fase neoadiuvante
Vantaggio s.s. in I-DFS D-DFS – OS a 3 anni
iDFS 85.6% vs 77.2% HR 0.48 ss
DDFS 91.7% vs 78.4% HR 0.31 ss
OS 95.2% vs 83.5% HR 0.24 ss

KN 522

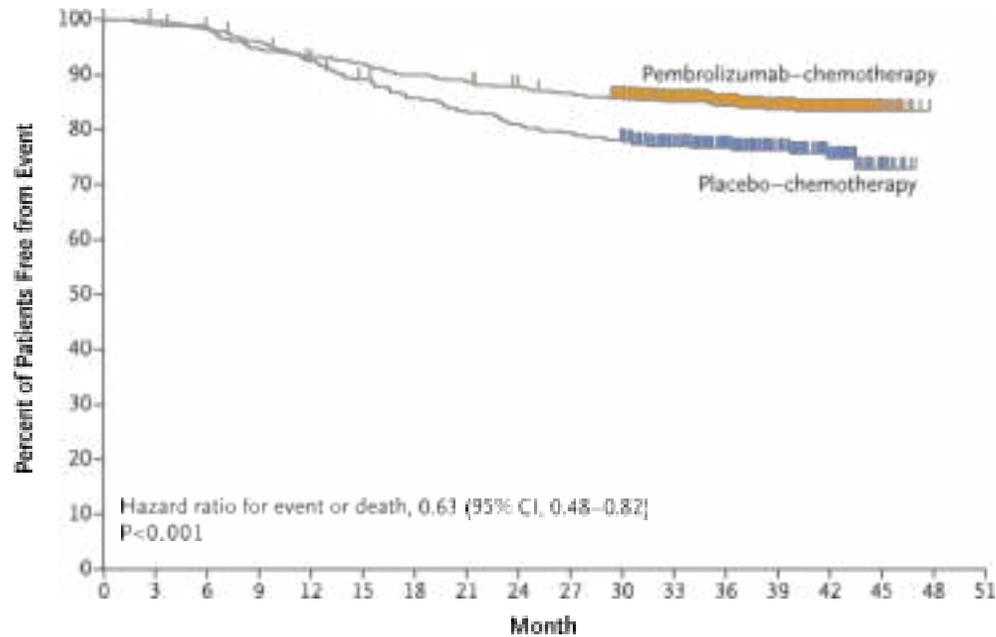
Fase III – ha stabilito il ruolo dell'immunoterapia come standard di riferimento neoadiuvante. Innovativo coprimario endpoint pCR ed EFS

Alla prima analisi pianificata pCR 64.8% con un Δ del 13.6% (ITT)

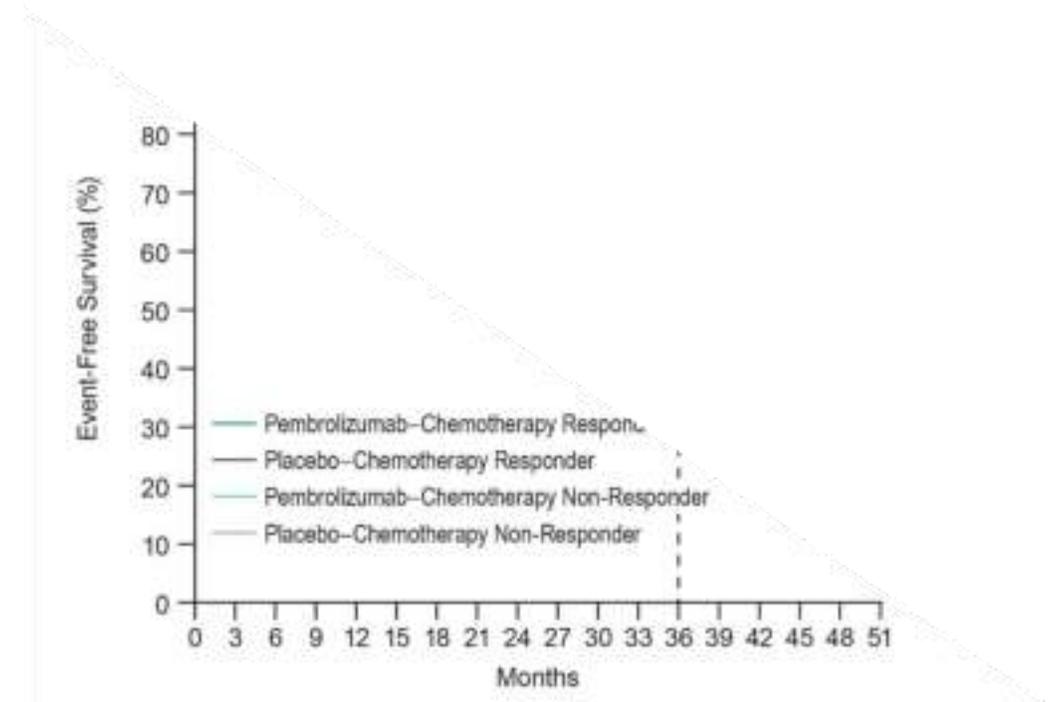
*Estimated probabilities of pCR: (1) 20% (2) 60% (3) 44.2% (4) 53.4% (5) 50.7% (6) 58% (7) 51.2% (8) 64.8% (9) 54.9% (10) 68.9% (11) 40.8% (12) 43.5% (13) 48% (14) 51.8% (15) 41.1% (16) 57.6% (17) 49.3% (18) 68.8%



Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer



Vantaggio s.s. in **EFS** per l'uso in neoadiuvante di pembrolizumab (CT+ICI)



La magnitudo del beneficio di Pembro è relativamente maggiore in chi non raggiunge la pCR rispetto a chi ottiene pCR

immunoterapia nella terapia primaria dei TNBC: open questions

Sono molteplici le domande aperte in questo ambito...

Qual è il backbone ottimale di chemioterapia?

Qual è l'impatto di non utilizzare un regime con antraciclina dose dense?

Qual è la migliore schedula per pembrolizumab (q3w o q6w)?

Qual è la durata ottimale di pembrolizumab nell'early Breast Cancer?

E' necessaria la fase adiuvante di immunoterapia in caso di pCR?

Esiste una popolazione target che ha massimo beneficio da ICI ?

Qual è l'approccio migliore nel T1c N0?

Qual è il migliore approccio adiuvante in caso di mancata pCR? (ICI ... Cape ... Olap ...)

Come trattare le pazienti un-fit per regimi contenenti antracicline e platino?

Malattia HER2+ e trattamento primario

Linea Guida	Anno	Soglia di Trattamento	Livello di evidenza
AIOM	2021	N+ e/o T \geq 2 Da valutare se T1c N0 in base a LG ASCO rischio/beneficio	
ESMO	2019	N+ e/o T > 2 cm (T2) Se T \leq 2 cm \rightarrow per biologia che richiede CT (HER2) per valutare la risposta, la prognosi e stabilire adiuvante, le paz dovrebbero preferenzialmente ricevere trattamento pre-operatorio	I A
St Gallen	2021	N+ e/o T > 2 cm (T2)	consensus
Canada	2022	N+ e/o T \geq 2 T1 N0 caso per caso (exe G3 e T1c)	Forte condizionata
ASCO	2020	N+ oppure N0 ad alto rischio (dal pT1c N0)	Forte
NCCN	2022	N+ e/o T \geq 2 Da considerare per T1c N0	2A

Linee Guida AIOM ed ASCO 2020

Esistente incertezza riguardo le pazienti cT1c cN0

Sottogruppo incluso sia nello studio APT (de-escalation) che nello studio Katherine (escalation)

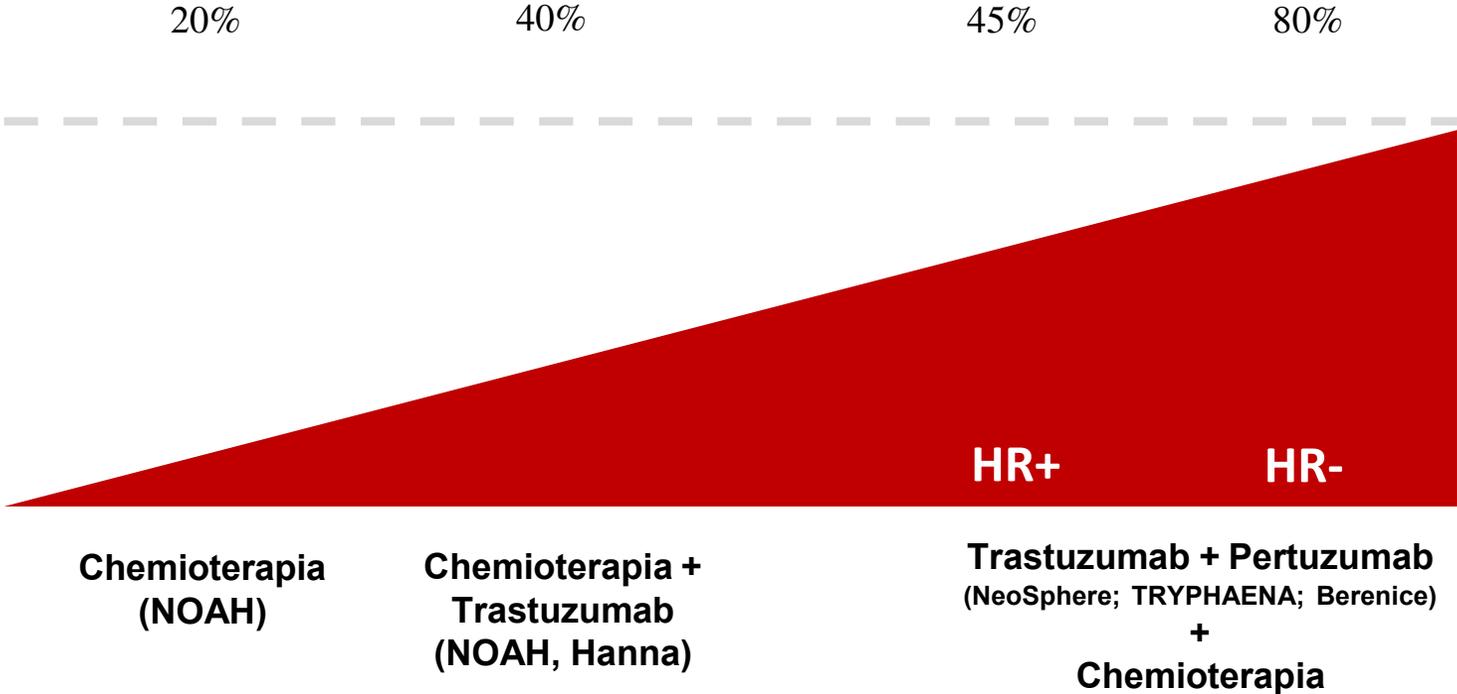
In questo sottogruppo andrà valutato il bilancio rischio/beneficio ponderando da un lato il rischio di over-treatment e dall'altro di under-treatment

ASCO 2020

A seconda della circostanza clinica queste pazienti potrebbero essere considerate per chemioterapia neoadiuvante. Il vantaggio è dato dal possibile beneficio addizionale di TDM1 in adiuvante in chi non raggiunge pCR

Linee Guida AIOM 2021
 Cardoso F. Ann Oncol 2019
 Burnstein Ann Oncol 2021
 Gandhi S. BCRT 2022
 Korde LA JCO 2020
 NCCN Breast Cancer V4 2022

Escalation del trattamento primario nella malattia HER2+



NOAH che ha stabilito il ruolo di Trastuzumab nel paradigma neoadiuvante/adiuvante

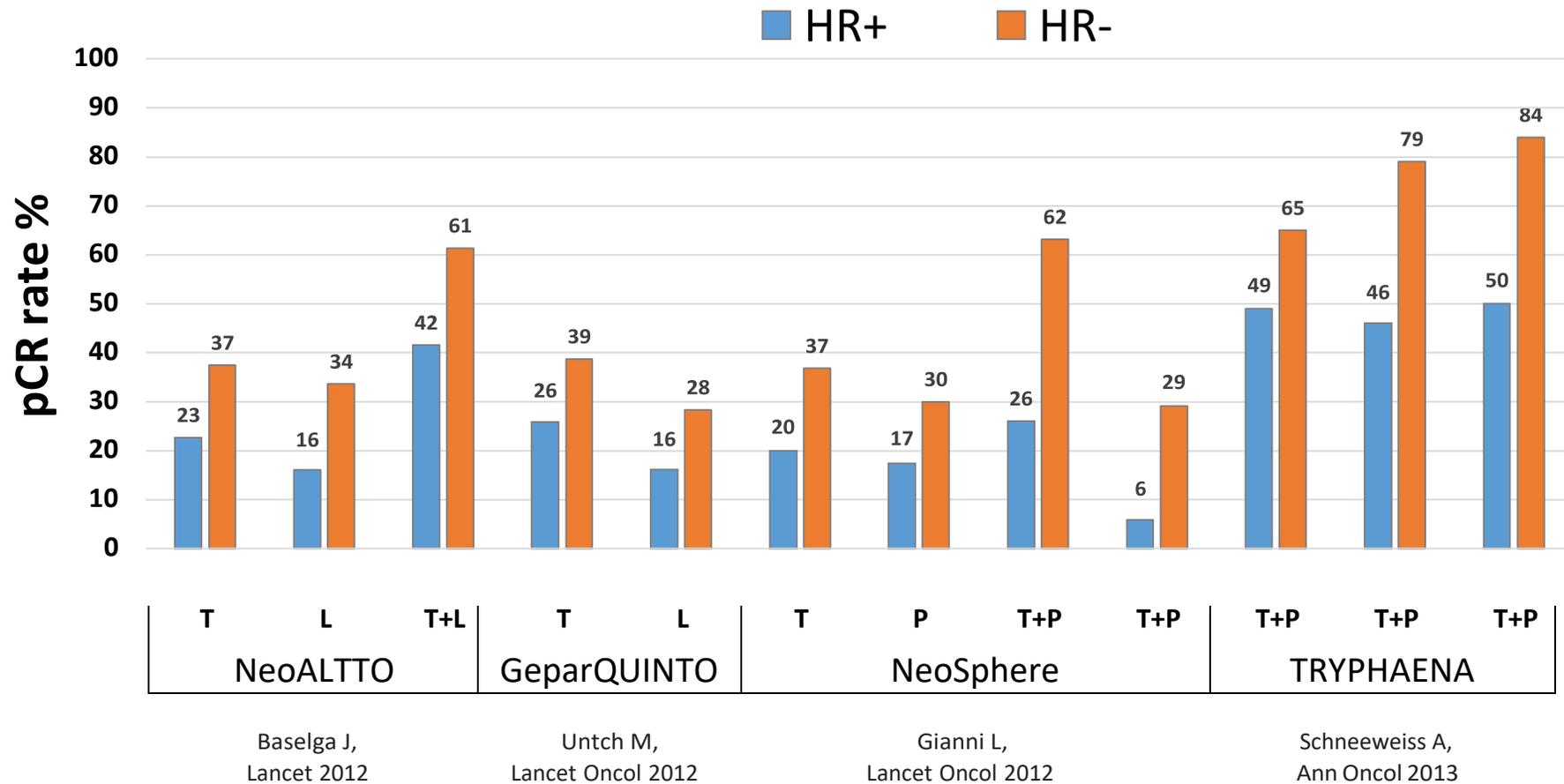
NeoSphere che ha stabilito il ruolo del doppio blocco T+P nel paradigma neoadiuvante/adiuvante

Tryphaena che ha dimostrato elevatissimi tassi di pCR da doppio blocco + regime antra-free

HER2 → il miglioramento in EFS per pCR versus NON pCR è sostanziale HR 0.37

L'associazione è maggiore per la malattia HER2+ HR- (HR 0.29) rispetto a HER2+ ER+ (HR 0.52)

Trattamento primario nella malattia HER2+ / HR+



Malattia HER2+ e trattamento primario

Linea Guida	Anno	Standard di trattamento	Livello di evidenza
AIOM	2021	Trastuzumab in associazione a Chemioterapia come trattamento di prima intenzione. ... Pertuzumab e Trastuzumab in associazione alla chemioterapia è autorizzato EMA ma non rimborsato dal SSN ...	
ESMO	2019	Chemioterapia + Trastuzumab \pm Pertuzumab (doppio blocco da considerare in HIGH risk patients ovvero ER- o N+)	I A
St Gallen	2021	AC/THP o TCHP	consensus
Canada	2022	Antracicline + Taxani + Trastuzumab \pm Pertuzumab (N+ e locamente avanzati) <i><u>We Paclitaxel + Trastuzumab (caso x caso se T<2cm N0)</u></i>	Forte Condizionata Condizionata
ASCO	2020	Antracicline e Taxani in combinazione con Trastuzumab Regime Antra Free in combinazione con Trastuzumab Pertuzumab può essere associato a Trastuzumab	forte
NCCN	2022	Terapia sistemica comprendente Trastuzumab Pertuzumab può essere utilizzato in pazienti \geq T2 o \geq N1	2A

Linee Guida AIOM 2021
 Cardoso F. Ann Oncol 2019
 Burnstein Ann Oncol 2021
 Gandhi S. BCRT 2022
 Korde LA JCO 2020
 NCCN Breast Cancer V4 2022

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS

HER2-Positive^{m,n,o} Preferred Regimens

Paclitaxel + trastuzumab¹⁸

- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV weekly for 12 weeks
 - ◊ With:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV with first dose of paclitaxel
 - ◊ Followed by:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV weekly to complete 1 y of treatment. As an alternative, trastuzumab 6 mg/kg IV every 21 days may be used following the completion of paclitaxel, and given to complete 1 y of trastuzumab treatment.

TCH¹⁹

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV day 1
- ▶ Carboplatin AUC 6 IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days for 6 cycles
 - ◊ With:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV wk 1
 - ◊ Followed by:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV for 17 wks
 - ◊ Followed by:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV
 - ◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy.^P

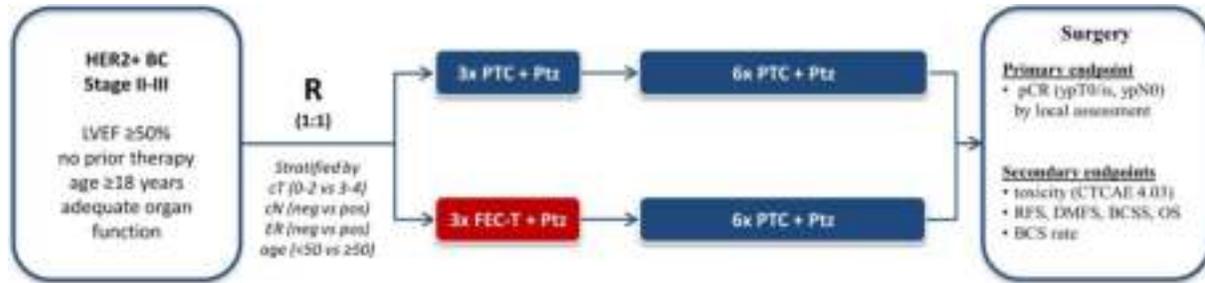
OR

- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV wk 1
 - ◊ Followed by:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV
 - ◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy.^P

TCH + pertuzumab²⁰

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV day 1
- ▶ Carboplatin AUC 6 IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days for 6 cycles
 - With:
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1
- ▶ Pertuzumab 840 mg IV day 1
 - ◊ Followed by:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV on day 1
- ▶ Pertuzumab 420 mg IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy.^O

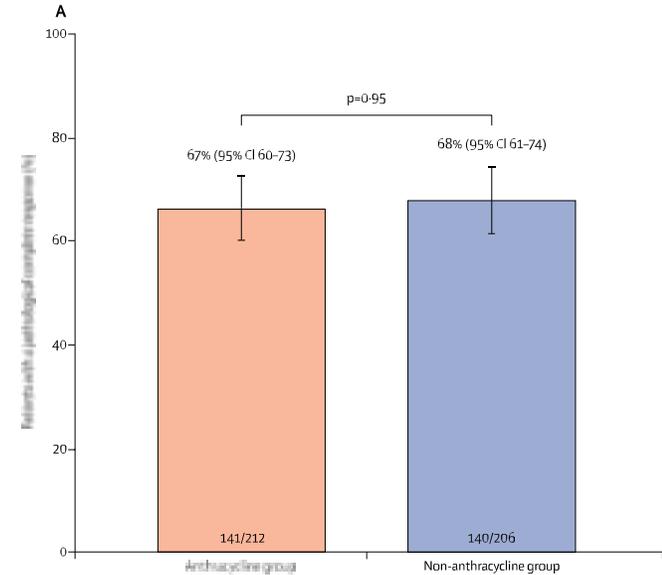
Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial



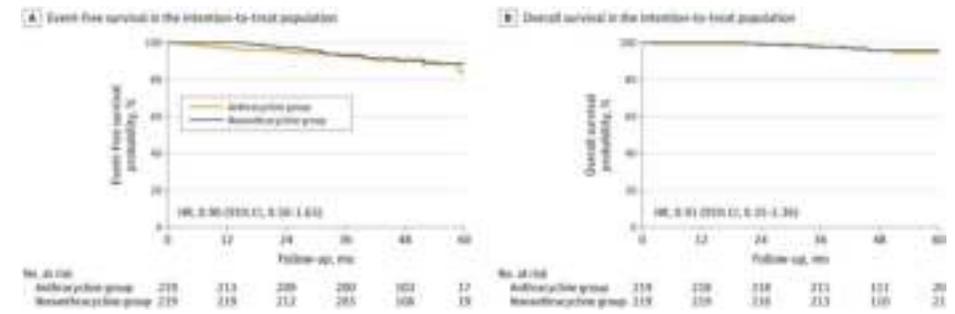
Adjuvant trastuzumab to complete one year of treatment and endocrine therapy for ER+ and/or PR+ tumours

PTC+Ptz cycle of 3 weeks, day 1 PTC+Ptz, day 8 only P; P = paclitaxel 80mg/m²; T = trastuzumab 6mg/kg (loading dose 8mg/kg); C = carboplatin AUC = 6mg-min/ml (alternatively, AUC>3mg-min/ml day 1 and day 8); Ptz = pertuzumab, 420mg (loading dose 840mg)

FEC-T+Ptz cycle of 2 weeks: F = 5-fluorouracil 500mg/m²; E = epirubicin 90mg/m²; C = cyclophosphamide 500mg/m²; T = trastuzumab 6mg/kg (loading dose 8mg/kg); Ptz = pertuzumab, 420mg (loading dose 840mg)



TRAIN-2: Neoadjuvant Chemotherapy +/- Anthracyclines in the Presence of Dual HER2 Blockade in pts with HER2+ eBC



Van Der Voort A et al, JAMA Oncol 2021

Malattia HER2 positiva : open questions

La De-escalation come argomento di maggiore discussione nella patologia HER2+

Selezione delle pazienti T1c N0: de-escalation (adiuvante) o Escalation (neoadiuvante) ?

E' possibile abbandonare il trattamento con antraciclina nelle HER2+ ?

E' possibile adottare regimi chemo-free e Per quali pazienti?

Mancata Rimborsabilità: viene utilizzato con disomogenità territoriale, qual è il giusto atteggiamento che come gruppo dobbiamo acquisire ?

Qual è la migliore terapia per la malattia residua?

Malattia Ormonoresponsiva e terapia primaria

Linea Guida	Anno	Indicazioni nella malattia ormonosensibile	Durata OT neoadiuvante	OT	Livello di evidenza
AIOM	2021	Si basa su chemioterapia o in casi selezionati su ormonoterapia	OT almeno 3-4 mesi	IA	
ESMO	2019	OT Per pazienti altamente selezionate in postmenopausa senza indicazione a chemioterapia La malattia ER+/HER2- , soprattutto lobulare e luminale A sono generalmente meno responsive alla chemioterapia e possono beneficiarsi maggiormente di OT primaria	4-8 mesi OT o fino alla massima risposta e poi continuata ne postoperatorio	IA	I A
St Gallen	2021	Neoplasie a stadio elevato Si sostiene l'uso di test genomici per la scelta del tipo di trattamento (CT vs OT) OT in donne con neoplasie di basso grado e/o rischio genomico basso			Opinione esperti
Canada	2022	Pazienti cT1-2 e N1 possono essere considerate per Chirurgia up-front nella maggior parte dei casi. NAC se necessario avere downstaging mammario per chirurgia conservativa e/o per permettere il sentinella . Il tumore dovrebbe essere idealmente clinicamente valutabile per la risposta (palpabile) OT neoadiuvante non considerata standard of care (considerabile in base ad età della paziente, comorbidità, ECOG, rifiuto CT)			Condizionate
ASCO	2021	Chemioterapia neoadiuvante può essere utilizzata in pazienti candidabili ad una chemioterapia adiuvante: la decisione sull'effettuarla può essere presa in assenza di dati da istologico definitivo e/o senza l'ausilio di test genomico predittivo Ormonoterapia come opzione per le pazienti in post menopausa per migliorare le opzioni di trattamento locoregionale	Durata ottimane OT non nota individualizzata e guidata dalla valutazione del paziente. 3-6 mesi per ottenere downstaging	IA	moderate
NCCN	2022	OT può essere considerata in caso di neoplasie fortemente ormonoresponsive ed in base alle comorbidità della paziente o se malattia luminale a basso rischio in base a caratteristiche cliniche e/o genomiche OT neoadiuvante in neoplasie fortemente endocrinoresponsive		IA	2A

Linee Guida AIOM 2021
Cardoso F. Ann Oncol 2019
Burnstein Ann Oncol 2021
Gandhi S. BCRT 2022
Korde LA JCO 2020
NCCN Breast Cancer V4 2022

Malattia Ormonoresponsiva e terapia primaria

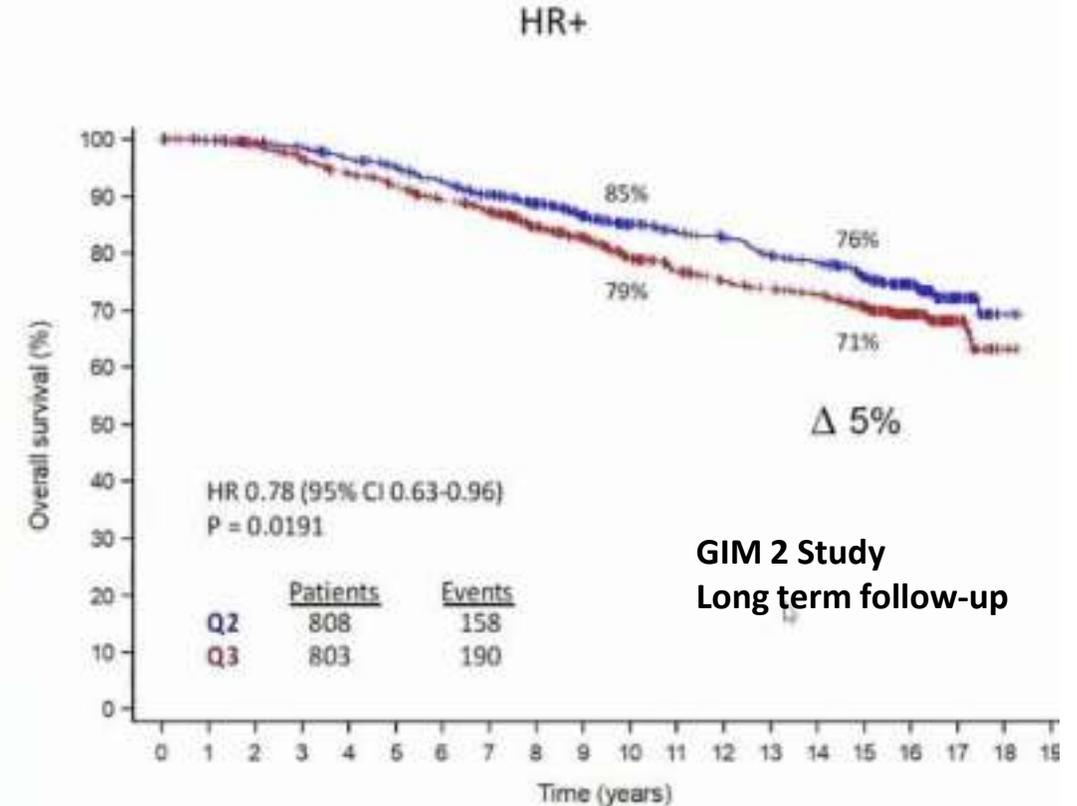
Ruolo della NACT meno chiaro in questo ambito rispetto alla malattia HER2+ e TN

Punti fermi:

- CT STANDARD : antracicline e taxani
- DOSE DENSE: vantaggio anche nella malattia HR+, è standard nelle N+
- NON regime specifico raccomandato: il regime raccomandato in adiuvante è quello che può essere considerato nel setting neoadiuvante

Cosa possiamo ottenere:

- **Tasso di pCR** estremamente basso (<10%)
- Maggiore probabilità di risposta **G3**
- **Obiettivi** più realistici da perseguire: **RO , Breast pCR o NEAR Breast pCR**
- Tassi di conversione
Breast surgery 50-60%
ascellare 25%

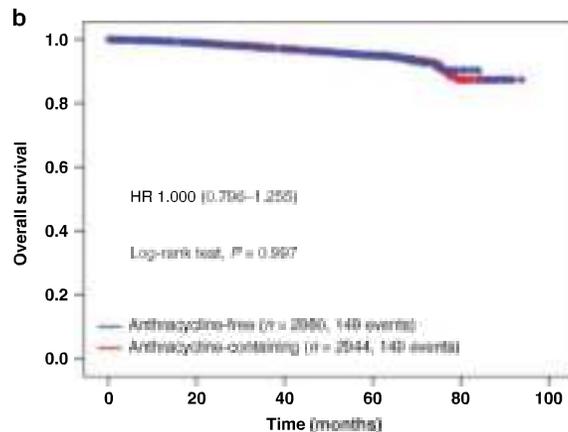
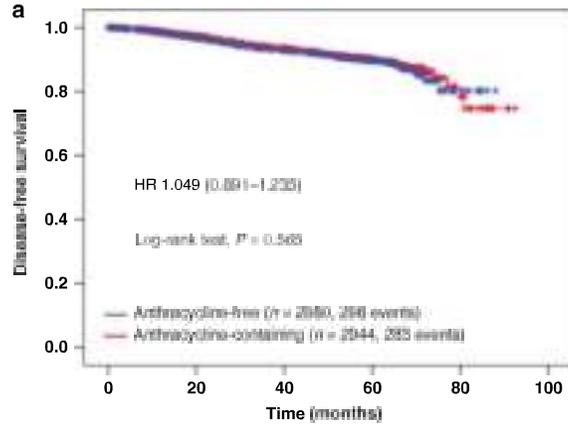


Spring LA JNCCN 2022
Torrisi R. Clin Rev Oncol 2021
EBCTCG Lancet Oncology 2018
Linee Guida AIOM 2021
Cardoso F. Ann Oncol 2019
Burnstein Ann Oncol 2021
Gandhi S. BCRT 2022
Korde LA JCO 2020
NCCN Breast Cancer V4 2022
Cortazar P. Lancet 2014
Del Mastro ESMO 2022 LBA1340

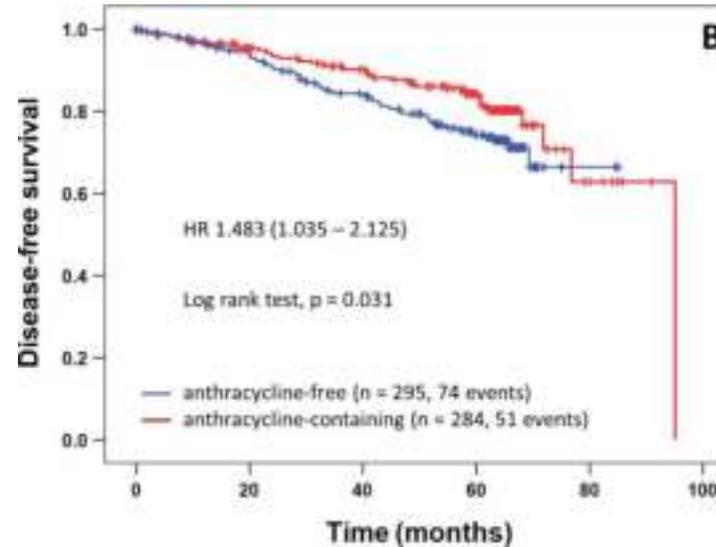
Malattia Ormonoresponsiva ed omissione dell'antraciclina

Pooled analisi su 5924 pazienti (Studi Fase III PlanB e SUCCESS C) per la valutazione di DFS e OS
Malattia ad alto rischio HER2 negativa trattate in adiuvante con 6 cicli TC (TC6) od un regime standard AC-T

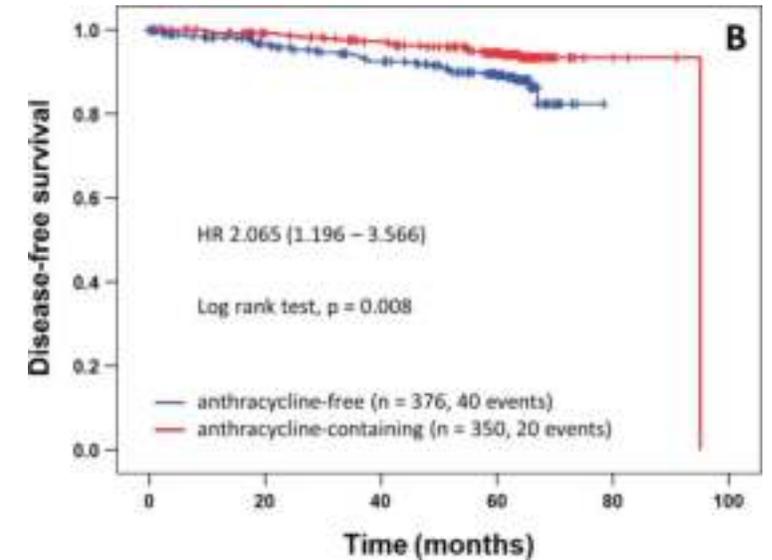
Overall non differenza s.s. in DFS ed OS



Malattia luminale pN2/pN3 Peggior DFS in assenza di Antraciclina HR = 1.48, 95% CI: 1.04-2.13, P = 0.031



Malattia Istotipo Lobulare Peggior DFS in assenza di Antraciclina HR = 2.07, 95% CI: 1.20-3.57, P = 0.008



Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer

A Systematic Review and Meta-analysis

OT

Ampiamente sotto-utilizzata

NON è un'opzione in pre-menopausa al di fuori di studi clinici

NET (IA) VS NACT (poliCT)

Effetto simile

Differenza non statisticamente significativa

- Clinical R.R. (OR 1.08)
- Radiological R.R. (OR 1.38)
- pCR (OR 1.99)
- Tasso di Chirurgia conservativa (OR 0.65)

MINORE tossicità

NET (IA) VS NET (TAM)

IA si associa a vantaggio statisticamente significativo in

- Clinical R.R. (OR 1.69)
- Radiological R.R. (OR 1.49)
- Tasso di Chirurgia conservativa (OR 1.62)

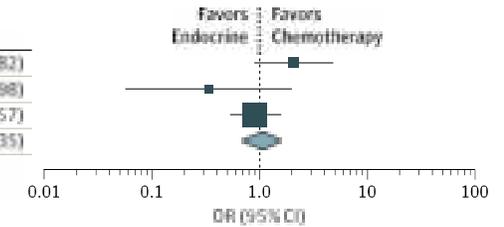
Tasso di pCR uniformemente bassa e inferiore al 10%

Figure 1. Neoadjuvant Hormone Therapy vs Neoadjuvant Cytotoxic Chemotherapy

A Clinical response

Source	OR (95% CI)
Alba et al, ³⁰ 2012	2.11 (0.92-4.82)
Palmieri et al, ³¹ 2014	0.34 (0.06-1.98)
Semiglazov et al, ³² 2007	0.93 (0.55-1.57)
Total	1.08 (0.56-2.35)

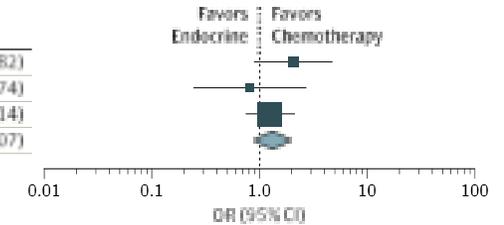
Heterogeneity: $\chi^2=4.47$ (P=.11), $I^2=55\%$
 Test for overall effect: $z=0.19$ (P=.85)



B Radiological response

Source	OR (95% CI)
Alba et al, ³⁰ 2012	2.11 (0.92-4.82)
Palmieri et al, ³¹ 2014	0.83 (0.25-2.74)
Semiglazov et al, ³² 2007	1.28 (0.77-2.14)
Total	1.38 (0.92-2.07)

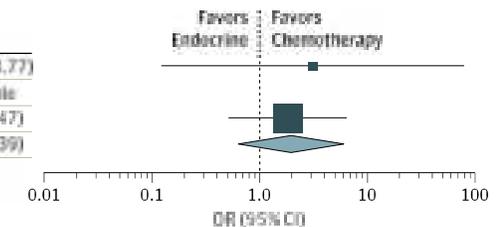
Heterogeneity: $\chi^2=1.77$ (P=.41), $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $z=1.54$ (P=.12)



C Pathologic complete response

Source	OR (95% CI)
Alba et al, ³⁰ 2012	3.13 (0.12-78.77)
Palmieri et al, ³¹ 2014	Not estimable
Semiglazov et al, ³² 2007	1.84 (0.53-6.47)
Total	1.99 (0.62-6.39)

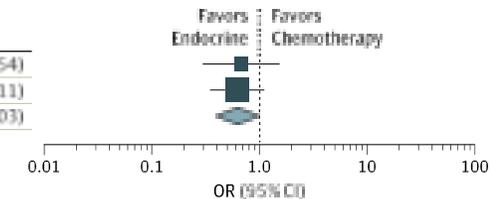
Heterogeneity: $\chi^2=0.09$ (P=.76), $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $z=1.16$ (P=.25)



D Breast conservation surgery

Source	OR (95% CI)
Alba et al, ³⁰ 2012	0.68 (0.30-1.54)
Semiglazov et al, ³² 2007	0.63 (0.36-1.11)
Total	0.65 (0.41-1.03)

Heterogeneity: $\chi^2=0.03$ (P=.87), $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $z=1.83$ (P=.07)



Malattia Ormonoresponsiva e terapia primaria

La selezione delle pazienti luminali per chemioterapia neoadiuvante è un punto molto delicato e deve essere oggetto di discussione collegiale

BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
Le seguenti 5 caratteristiche	Almeno 4 delle seguenti caratteristiche
G1 T1 (a-b)* Ki 67 <20% ER>80% N Negativo	G3 T3 T4 Ki 67>30% ER<30% N Positivo (>3 linfonodi non indicazione al test)
*In caso di T1a non è indicato l'accesso al test in presenza di almeno altri 2 parametri favorevoli	

Nel setting adiuvante, la CT è raccomandata per molti luminali B ed i test genomici sono in grado di definire meglio il beneficio relativo di una chemioterapia in questo setting

In neoadiuvante non abbiamo dati da TCR prospettici sull'uso di test genomici per guidare la scelta terapeutica ma la ricerca si sta spingendo in questa direzione

Con l'uso di test genomico, nel sottogruppo di donne postmenopausali con Oncotype DX ≤ 25 e N+ (1-3) **NON benefico** chemioterapia adiuvante

Pertanto oggi potrebbe essere difficile giustificare una NACT per downstaging in questo sottogruppo di pazienti pur considerando la difficoltà di una precisa stadiazione clinica linfonodale

Nella malattia luminale:

- Il Residual disease non ha lo stesso impatto prognostico rispetto a TNBC e HER2+
- La pCR non guida le nostre scelte terapeutiche successive

Malattia ormonoresponsiva: la direzione della ricerca?

Approccio ADATTATIVO del trattamento neoadiuvante

Valutazione del KI67 durante una breve finestra pre-operatoria di sola terapia ormonale e l'uso di test genomico predittivo su core biopsy (Nitz UA JCO 2022)

miglioramento del KI67 → predittivo di ormonosensibilità

Test Genomico -> potenzialmente predittivo di chemiosensibilità in caso di alto rischio

Selezione di pazienti per de-escalation/ escalation della terapia

Potenziare la chemio-sensibilità della malattia ormonoresponsiva ?

HER2 low breast cancer

Antibody Drug Conjugates (ADC)