

CARCINOMA DELLA MAMMELLA: Trattamento della malattia

estratto dalle linee guida AIOM 2012

<http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/Neoplasie+della+mammella/1,1982,0,>

A cura del Dr.G.Antonini

Carcinoma in situ e microinvasivo

1 Carcinoma duttale in situ (DCIS)

Il carcinoma duttale in situ è una lesione pre-invasiva che, in assenza di trattamento, ha la potenzialità di evolvere verso una forma di carcinoma invasivo.

Pertanto, l'obiettivo principale del trattamento locale e sistemico del DCIS è quello di prevenire l'insorgenza di un carcinoma invasivo.

Dal punto vista chirurgico il carcinoma duttale in situ può essere trattato con chirurgia conservativa seguita da radioterapia (livello di evidenza 1+, grado di raccomandazione A) oppure con mastectomia semplice.

In casi selezionati possono essere considerati interventi di mastectomia skin sparing o di mastectomia nipple sparing seguita o meno da RT.

In pazienti con diagnosi di DCIS e documentata espressione dei recettori estrogenici, dopo chirurgia conservativa con o senza radioterapia, la terapia antiestrogenica con tamoxifene, alla dose di 20 mg al giorno, riduce il rischio di sviluppare un carcinoma sia a livello della mammella ipsilaterale che della mammella controlaterale (livello di evidenza 1+; grado di raccomandazione B).

Terapia locale

Storicamente la terapia standard del carcinoma duttale in situ (DCIS) è stata la mastectomia semplice in grado di guarire il 98% delle lesioni. Con l'affermarsi dei trattamenti chirurgici conservativi per le pazienti con neoplasie invasive, l'escissione ampia con margini indenni seguita da RT è diventato progressivamente l'intervento più comune per il DCIS, in assenza di controindicazioni al suo uso. Non esistono tuttavia studi randomizzati di confronto tra la mastectomia e la chirurgia conservativa associata a radioterapia.

Per la malattia di Paget senza nodulo è prevista la quadrantectomia centrale o la mastectomia totale (in caso di mammella di piccole dimensioni). E' necessario la RT complementare in caso di intervento chirurgico conservativo.

Terapia sistemica

Non esiste alcuna evidenza a sostegno della chemioterapia nel trattamento sistemico del DCIS. Viceversa, studi randomizzati di fase III supportano l'impiego del tamoxifene dopo trattamento locale (chirurgia con o senza radioterapia). Riguardo all'efficacia degli antiaromatasi nel trattamento del DCIS l'evidenza è ancora limitata.

La decisione se proporre o meno il tamoxifene quale trattamento del DCIS deve essere basata sull'analisi del rapporto tra benefici ed effetti collaterali attesi nella singola paziente.

2 Carcinoma lobulare in situ (LCIS)

Il carcinoma lobulare in situ (LCIS) è una lesione non-invasiva per la quale esiste ancora incertezza riguardo alla potenzialità di evoluzione verso forme invasive. D'altro canto, è riconosciuto l'associazione tra la presenza di LCIS e un aumentato rischio di insorgenza di carcinoma mammario.

Trattamento

Successivamente alla diagnosi di LCIS, le opzioni terapeutiche possibili sono:

- ◆ Sorveglianza: consiste in un esame clinico ogni 6-12 mesi ed in una mammografia annuale. Può essere utile l'impiego della risonanza magnetica mammaria nelle pazienti giovani o con parenchima mammario denso o con storia familiare significativa per carcinoma mammario.
- ◆ Chemioprevenzione: Premesso che l'utilizzo di farmaci a scopo di chemioprevenzione del carcinoma mammario non è contemplato dal Prontuario Nazionale Italiano e che l'eventuale impiego nella pratica clinica deve rispondere alle normative che disciplinano l'uso "off label" dei farmaci, sono stati pubblicati i risultati di studi randomizzati che hanno valutato l'utilizzo in chemioprevenzione del tamoxifene, del raloxifene e dell'exemestane.
- ◆ Mastectomia profilattica bilaterale: in considerazione dei pochi dati presenti in letteratura, tale scelta va ampiamente discussa con la donna e deve essere individualizzata.

3- Carcinoma microinvasivo (T1 mic)

L'American Joint Committee on Cancer and the International Union for Cancer Control (AJCC-UICC) definisce il carcinoma mammario microinvasivo (pT1mic) in presenza di una componente infiltrante di dimensioni microscopiche =1 mm. Il carcinoma microinvasivo spesso si associa al carcinoma duttale in situ (DCIS), rilevando piccoli foci di cellule tumorali che, superata la membrana basale, infiltrano lo stroma.

Morfologicamente, il carcinoma microinvasivo si associa spesso a focolai di DCIS ad alto grado con frequente riscontro di necrosi di tipo comedonico. La prognosi è usualmente molto buona con una sopravvivenza a 5 anni del 97-100%

Trattamento

In considerazione della bassa numerosità delle casistiche di carcinoma microinvasivo, non si dispone di studi clinici che indirizzino le decisioni terapeutiche.

◆ Chirurgia

A livello mammario gli interventi possibili sono:

- Mastectomia semplice
- Chirurgia conservativa con radioterapia complementare

Il rischio di recidiva dopo chirurgia conservativa e radioterapia è influenzato da:

- positività dei margini chirurgici di resezione
- dimensioni della componente di DCIS
- presenza di caratteristiche istologiche sfavorevoli (es alto grading, comedonecrosi)

La mastectomia è indicata in presenza di componente intraduttale estesa, caratteristiche istologiche sfavorevoli e laddove non sia possibile ottenere dei margini di resezione indenni da infiltrazione neoplastica con chirurgia conservativa.

A livello dei linfonodi ascellari: la ricerca del linfonodo sentinella in presenza di carcinoma mammario microinvasivo è raccomandata.

◆ Trattamento sistemico adiuvante

Non ci sono dati riguardo all'impiego di trattamenti sistemici adiuvanti in presenza di carcinoma microinvasivo. Un approccio percorribile è quello di impiegare un trattamento endocrino in presenza di un carcinoma pT1mic con espressione dei recettori ormonali. In tutti gli altri casi, verificata l'assenza di coinvolgimento dei linfonodi ascellari, non si ritiene indicato alcun trattamento adiuvante.

◆ Radioterapia

Le indicazioni al trattamento radiante del carcinoma microinvasivo (T1mic) dopo chirurgia conservativa non differiscono da quelle del carcinoma invasivo e del DCIS ed è sempre necessaria la RT somministrata secondo modalità convenzionale o ipofrazionata. Non vi è, invece, indicazione alla RT complementare dopo intervento chirurgico demolitivo. I dati della letteratura sono limitati e non esiste alcuno studio prospettico randomizzato che confronti la chirurgia conservativa seguita da RT con la mastectomia.

Carcinoma infiltrante operabile

Trattamenti loco-regionali

◆ Chirurgia

Il trattamento loco-regionale standard del carcinoma invasivo in stadio I-II (e in casi selezionati più avanzati: cT3N0-N1) è costituito dalla mastectomia con dissezione ascellare o dalla chirurgia conservativa con dissezione ascellare associata alla Radioterapia della mammella (whole breast irradiation) , poiché gli studi randomizzati hanno dimostrato che non esistono differenze in termini di sopravvivenza tra le due modalità di trattamento anche ad un follow-up relativamente lungo (Livello di evidenza 1++, forza della raccomandazione A). La scelta del tipo di intervento a livello mammario (chirurgia radicale vs conservativa) dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente e dalla presenza o meno di controindicazioni alla RT.

Le controindicazioni "generali all'approccio conservativo" includono:

1. impossibilità di accedere ad un centro di radioterapia per problemi logistici;
2. condizioni fisiche generali o psichiche della paziente compromesse;
3. presenza di microcalcificazioni diffuse, sospette o maligne;
4. tumori multicentrici.

Le controindicazioni "specifiche alla radioterapia", assolute e relative, sono:

a. Controindicazioni assolute alla radioterapia:

- gravidanza (in alcuni casi tuttavia può essere presa in considerazione la chirurgia conservativa nel III trimestre se il trattamento radiante è previsto dopo il parto);
- impossibilità di mantenere una posizione di trattamento adeguata per una corretta irradiazione;
- alcune malattie del collagene in fase attiva (lupus, sclerodermia, dermatomiosite).

b. Controindicazioni relative alla radioterapia:

- precedente RT locale (inclusa l'irradiazione toracica per linfoma di Hodgkin);
- volume mammario non ottimale per una corretta irradiazione;
- malattie del collagene in fase non attiva.

La mastectomia skin sparing, che presenta vantaggi estetici rispetto ad altre chirurgie non conservative, può essere presa in considerazione in casi selezionati. Sebbene non esistano studi randomizzati, i risultati di studi retrospettivi non hanno evidenziato un aumento delle recidive locali rispetto a procedure chirurgiche non skin-sparing.

Per la mastectomia nipple-sparing non sono attualmente disponibili i risultati degli studi randomizzati attualmente in corso.

Chirurgia ascellare omolaterale

La dissezione ascellare (con asportazione di almeno 10 linfonodi per la valutazione patologica accurata dell'ascella) è indicata:

- in presenza di linfonodi ascellari clinicamente sospetti per metastasi;
- in presenza di linfonodo sentinella positivo all'esame istologico
- nel caso di mancato reperimento del linfonodo sentinella;
- nei tumori T4 e nel carcinoma infiammatorio

Pur essendo la dissezione ascellare completa (I-II-II livello) considerata uno standard, l'estensione al III livello deve avvenire solo in caso di presenza di malattia macroscopica del II livello.

Biopsia del linfonodo sentinella (LS)

La dissezione selettiva del linfonodo sentinella (LS) è da considerare uno standard terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario stadio clinico I-II e linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti ma con successivo agoaspirato negativo. Deve essere effettuata da un team esperto.

Biopsia del linfonodo sentinella nel setting neoadiuvante.

Nelle forme operabili avviate ad un trattamento chemioterapico neoadiuvante, in presenza di linfonodi ascellari clinicamente negativi, è possibile eseguire la dissezione selettiva del linfonodo sentinella prima della chemioterapia neoadiuvante (o primaria) per permettere di evitare la dissezione ascellare al momento della chirurgia, se il linfonodo sentinella risultasse negativo.

Nel caso in cui non venga effettuata prima del trattamento neoadiuvante, i risultati ottenuti effettuando la biopsia del linfonodo sentinella dopo il completamento della chemioterapia neo-adiuvante sembrano affidabili, come riportato in varie meta-analisi ed in base a esperienze derivanti da singole istituzioni.

◆ **Radioterapia dopo chirurgia conservativa**

Dopo chirurgia conservativa, la radioterapia deve comprendere tutta la mammella residua (Livello di evidenza 1++, grado di raccomandazione A).

Radioterapia dopo chirurgia conservativa nelle donne con età ≥ 70 anni.

Si rende pertanto necessaria una attenta valutazione multifattoriale e multidisciplinare per identificare la strategia terapeutica ottimale, valutando la situazione oncologica e i fattori che possono influenzare il rischio di ricaduta, considerando anche le condizioni psico-fisiche della singola paziente anziana.

Nelle pazienti con età ≥ 70 anni, sottoposte a chirurgia conservativa, cNO, ER-positivo, che ricevono endocrinoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può essere considerata una opzione terapeutica (livello di evidenza 1+; grado di raccomandazione B).

Irradiazione parziale della mammella (PBI)

Per irradiazione parziale della mammella (PBI) si intende il trattamento radiante limitato al solo letto tumorale e al tessuto mammario immediatamente limitrofo. La PBI è stata esplorata nell'ultima decade sulla spinta delle esigenze delle pazienti e dei centri di Radioterapia, e il suo sviluppo è stato facilitato dalla diffusione e disponibilità di innovazioni tecnologiche.

Nonostante la sua rapida diffusione, la PBI non rappresenta uno standard terapeutico dopo chirurgia conservativa della mammella.

Le pazienti che al momento possono essere considerate per PBI al di fuori di studi clinici controllati devono presentare le caratteristiche indicate nei documenti di consenso ASTRO e GEC-ESTRO nonché essere impossibilitate (per motivi personali, logistici,...) a ricevere un trattamento di radioterapia esterna su tutta la mammella. La paziente deve essere adeguatamente informata sul rischio e sulle implicazioni di tale scelta.

Radioterapia delle stazioni linfonodali

- Dopo mastectomia, l'irradiazione dei linfonodi regionali è indicata nelle pazienti con tumori pT3-T4 (indipendentemente dallo stato linfonodale) e nei pT1-2 con 4 o più linfonodi ascellari positivi. Tuttavia alcuni Autori ne estendono l'indicazione anche alle pazienti con tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi.
- Dopo chirurgia conservativa l'irradiazione dei linfonodi regionali (in aggiunta alla mammella) è più controversa a causa della assenza di dati definitivi da studi randomizzati: viene generalmente effettuata nei casi con 4 o più LN ascellari positivi e può essere considerata in casi con 1-3 LN ascellari positivi.
- La regione ascellare (I° livello e parte del II°) non necessita di irradiazione elettiva tranne che in casi selezionati (presenza di residuo di malattia o di fondato sospetto di presenza di malattia residua dopo dissezione incompleta).

Timing

- Nelle pazienti non candidate a trattamento chemioterapico, pur in assenza di dati certi derivanti da studi randomizzati, si ritiene utile iniziare la RT nel più breve tempo possibile, non essendo identificabile una soglia limite. La letteratura fornisce dati contrastanti non derivanti da trials randomizzati. La radioterapia dovrebbe iniziare dopo la guarigione della ferita chirurgica e comunque non oltre 8-12 settimane dall'intervento. Un ritardo oltre tale termine potrebbe comportare un aumentato rischio di ricaduta locale.
- Nelle pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante, la modalità preferenziale di associazione chemioradioterapica dovrebbe essere quella sequenziale, soprattutto se vengono utilizzati regimi contenenti antracicline per il potenziale rischio di cardiotossicità. È consigliabile che il trattamento radiante venga avviato entro un mese dal termine della chemioterapia.

Radioterapia nelle neoplasie localmente avanzate

Dopo il completamento della terapia primaria e in rapporto al suo esito e al tipo di chirurgia eseguita, c'è sempre indicazione alla radioterapia. Esiste indicazione al trattamento radiante anche nel caso di impossibilità a procedere all'intervento chirurgico. La RT infatti continua a rappresentare un importante complemento al trattamento sistemico e alla chirurgia

La RT impatta positivamente sul controllo loco-regionale e a distanza: migliora infatti sia la sopravvivenza globale sia quella libera da malattia.

- *In caso di intervento conservativo*, il trattamento radiante successivo è sempre indicato sia sul parenchima residuo sia sulle stazioni linfonodali regionali.
- *In caso di mastectomia*, l'indicazione alla radioterapia è conforme alle linee guida relative a tale situazione.
- *Nello stadio III*, pur in presenza di risposta patologica completa alla terapia sistemica (condizione di probabile miglior prognosi), la RT sulla parete toracica e le aree linfonodali regionali otterrebbe un ulteriore beneficio clinico in termini di controllo locoregionale, rispetto alle pazienti non radiotrattate
- *Nel carcinoma infiammatorio*, la RT dovrebbe sempre essere prevista, a livello della parete toracica e dei linfonodi loco-regionali (secondo molti Autori anche dei mammari interni).

Ormonoterapia adiuvante

1. TAMOXIFENE

Tamoxifene per 5 anni è il trattamento di prima scelta per le pazienti in premenopausa o perimenopausa con diagnosi di carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR positivo indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia (livello di evidenza 1++; grado di raccomandazione A).

In postmenopausa tamoxifene può essere somministrato per 2-3 anni seguito dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione (AI) per 3-2 anni (livello di evidenza 1++; grado di raccomandazione A).

In postmenopausa tamoxifene è alternativo agli AI:

1. per le pazienti che rifiutano gli AI
2. per le pazienti per le quali è controindicato l'uso degli AI.

2. INIBITORI DELL'AROMATASI

Gli inibitori dell'aromatasi (AI) sono indicati nel trattamento ormonale adiuvante delle donne in con carcinoma mammario ormonoresponsivo in postmenopausa.

Definizione di menopausa: nei diversi studi di ormonoterapia adiuvante nel carcinoma mammario sono state utilizzate varie definizioni di menopausa. Lo stato di menopausa dovrebbe essere definito da uno dei seguenti criteri:

- annessiectomia bilaterale
- età > 60 anni
- età < 60 anni e amenorrea da almeno 12 mesi in assenza di

chemioterapia, tamoxifene, toremifene e valori di FSH e estradiolo nei range di menopausa.

- in caso di assunzione di tamoxifene o toremifene e età < 60 anni, amenorrea da almeno 12 mesi, e valori di FSH e estradiolo nei range di menopausa.

Non è possibile stabilire lo stato menopausale delle pazienti in trattamento con LHRHa.

Gli AI sono i farmaci di prima scelta del trattamento endocrino delle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario ER-positivo e/o PgR-positivo (livello di evidenza 1++; grado di raccomandazione A). In postmenopausa l'utilizzo del tamoxifene da solo per 5 anni dovrebbe essere limitato a quelle pazienti che rifiutano o presentano controindicazioni al trattamento con AI.

La modalità di trattamento prevede la monoterapia per 5 anni oppure la sequenza per 3-2 anni dopo tamoxifene somministrato per 2-3 anni (livello di evidenza 1++; grado di raccomandazione: A). Non esistono dati a supporto dell'utilizzo degli AI per periodi di durata superiore ai 5 anni.

Dati provenienti da una metanalisi di studi di ormonoterapia adiuvante con AI verso tamoxifene da solo verso switch dopo 2 o 3 anni di Tamoxifene indicano tassi di recidiva più bassi a favore dei regimi contenenti AI senza un chiaro impatto sulla sopravvivenza globale. Ad oggi non è possibile definire quale sia la strategia ottimale tra utilizzo degli AI upfront oppure sequenza con tamoxifene per 2-3 anni seguito da AI per 3-2 anni.

L'ormonoterapia adiuvante in postmenopausa contenente AI è superiore a quella con solo tamoxifene in tutti i sottogruppi di pazienti in termini di Sopravvivenza Libera da Malattia (SLM o DFS).

Nelle pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia, esistono evidenze provenienti da analisi retrospettive di studi randomizzati di riduzione del rischio di recidiva a favore della strategia upfront verso la strategia switch (livello di evidenza: 2++, Grado di Raccomandazione: B).

Nelle donne in postmenopausa che hanno completato 5 anni di tamoxifene, deve essere considerato l'utilizzo degli AI per altri 5 anni (livello di evidenza 1+; grado di raccomandazione A).

In mancanza di dati provenienti da studi di confronto, gli AI di terza generazione (letrozolo, anastrozolo, exemestane) devono essere considerati sovrapponibili sia in termini di efficacia che di sicurezza.

In premenopausa la somministrazione di AI non è in grado di sopprimere adeguatamente la sintesi ovarica di estrogeni e può associarsi allo sviluppo di patologia ovarica benigna. Le pazienti che sono in premenopausa o perimenopausa alla diagnosi devono essere pertanto trattate sempre con tamoxifene per 5 anni e l'inibitore dell'aromatasi deve essere evitato. L'amenorrea che si sviluppa durante chemioterapia non può essere considerata stato post-menopausale: può persistere infatti una produzione ovarica di estrogeni nonostante l'assenza di mestruazioni. Pertanto questo sottogruppo

di donne deve essere candidato a ricevere tamoxifene e comunque, prima di intraprendere una terapia con AI, deve essere sottoposto ad una valutazione ripetuta dei livelli circolanti di FSH, LH ed estradiolo

Nelle pazienti che hanno completato 5 anni di terapia con tamoxifene, l'utilizzo degli AI per altri 5 anni, per un totale di 10 anni di terapia endocrina, può essere preso in considerazione nelle pazienti in premenopausa all'inizio della terapia con tamoxifene che, nel corso del trattamento con tamoxifene, passano allo stato postmenopausale (livello di evidenza 2+; grado di raccomandazione B). E' necessaria una valutazione completa dello stato menopausale con dosaggi ripetuti di FSH, LH, estradiolo e progesterone per accertarsi nel modo più accurato possibile dello stato di postmenopausa. Il beneficio in sopravvivenza globale è stato comunque osservato solo nel gruppo di pazienti con linfonodi ascellari positivi.

Nelle pazienti in premenopausa in cui l'utilizzo di tamoxifene è controindicato o in caso di tossicità inaccettabile da tamoxifene si potrà utilizzare solo LHRH-analogo oppure una terapia di combinazione con LHRH-analogo ed inibitore dell'aromatasi: in questo ultimo caso, LHRH-analogo deve essere somministrato per tutta la durata di somministrazione dell'inibitore dell'aromatasi (livello di evidenza 1-; grado di raccomandazione C).

Nell'ambito del carcinoma mammario maschile la terapia endocrina adiuvante standard rimane il tamoxifene.

3. LHRH ANALOGO

Ad oggi nell'ambito della terapia ormonale adiuvante delle pazienti in premenopausa il ruolo dell'LHRH-analogo in aggiunta al tamoxifene o alla combinazione di chemioterapia e tamoxifene deve considerarsi incerto (livello di evidenza 1-; grado di raccomandazione B).

Analogamente la durata ottimale dell' LHRH-analogo (in aggiunta a tamoxifene) non è nota.

Se si rende necessario l'utilizzo di inibitori dell'aromatasi in premenopausa è necessario somministrare LHRH-analogo per tutta la durata del trattamento dell'inibitore dell'aromatasi (livello di evidenza 1-; grado di raccomandazione A) con monitoraggio ripetuto dei valori di estradiolo

E' preferibile la somministrazione mensile di LHRH-analogo, in assenza di dati relativi alla somministrazione ogni tre mesi.

La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "il ruolo dell'LHRH analogo in aggiunta al tamoxifene per 5 anni in adiuvante in donne in premenopausa con carcinoma mammario ormonoresponsivo", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 12).

Tale valutazione ha portato il panel a dare questa **RACCOMANDAZIONE**:

"Nelle donne in pre-menopausa affette da carcinoma mammario ormonoresponsivo gli LH-RH analoghi in associazione a Tamoxifen somministrato x 5

anni possono essere utilizzati". FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE

E' possibile valutare l'utilizzo di LHRH-analogo durante chemioterapia per la prevenzione della menopausa indotta da chemioterapia nelle pazienti più giovani e desiderose di preservare la funzionalità ovarica anche se allo stato attuale delle evidenze non esiste certezza che il trattamento profilattico con LHRH-analogo ed il conseguente ripristino della funzione gonadica implicino necessariamente la possibilità di mantenere la fertilità

Chemioterapia

Timing: In generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 6 settimane dall'intervento chirurgico anche se non c'è accordo unanime sul timing ottimale

Durata: 6-8 cicli di di terapia sono considerati l'ottimale.

Tipo

- La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia (livello di evidenza 1++; grado di raccomandazione A).
- Tra i regimi contenenti antracicline, solo alcuni tra quelli a 3 farmaci (E/A seguito da CMF e CEF) sono risultati superiori al CMF in SLM in confronti diretti (livello di evidenza 1++; grado di raccomandazione A) e SG (livello di evidenza 1++; grado di raccomandazione A).
- I regimi contenenti antracicline e taxani sono superiori in SLM e in SG rispetto ai regimi senza taxani e contenenti dosi di antracicline simili o moderatamente maggiori (dose totale inferiore al doppio della dose contenuta nel regime con taxani) (livello di evidenza 1++; grado di raccomandazione A).
- Il regime contenente taxani senza antracicline (TC per 4 cicli) è da considerarsi un regime superiore in sopravvivenza globale e alternativo al regime AC per 4 cicli in uno studio clinico randomizzato di fase III (livello di evidenza 1+; grado di raccomandazione A).

Immunoterapia (Trastuzumab)

Trastuzumab, anticorpo monoclonale per il dominio extracellulare di HER2, deve essere somministrato in pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo (livello di evidenza 1++: grado di raccomandazione A).

In considerazione del rischio di recidiva relativamente elevato si può valutare l'utilizzo di trastuzumab anche nel caso di tumori di diametro uguale o inferiore a 1 cm, anche se tutti gli studi clinici randomizzati includevano pazienti con tumori superiori a 1 cm oppure con linfonodi ascellari positivi (livello di evidenza 2+; grado di raccomandazione B).

Se la chemioterapia adiuvante scelta consta di un regime con antracicline per 4 cicli seguito da un taxano settimanale (es. AC Taxolo), la migliore modalità di somministrazione di trastuzumab prevede la concomitanza con il taxano e infine in monoterapia per completare un anno complessivo di trattamento

(livello di evidenza 1++; grado di raccomandazione A).

In alternativa trastuzumab può essere somministrato in monoterapia per un anno in sequenza ad un regime chemioterapia adiuvante consolidato (CMF o simile, regimi contenenti antracicline, regimi contenenti antracicline e taxani, regime TC) (livello di evidenza 1++; grado di raccomandazione A).

E'ammesso l'uso di uno schema senza antracicline e contenente docetaxel e carboplatino somministrati ogni 21 giorni con trastuzumab concomitante ad ogni ciclo chemioterapico, quindi somministrato ogni 3 settimane fino a completare un anno di chemioterapia. (livello di evidenza 1-; grado di raccomandazione B). Questo schema è associato ad un minore rischio di cardiotossicità e può essere considerato qualora la paziente sia a rischio di sviluppare cardiopatia se trattata con antracicline.

Controindicazione assoluta alla somministrazione di trastuzumab è la presenza di deficit di funzionalità di pompa cardiaca (FE<50%) e/o storia di cardiopatia ischemica.

La paziente che riceve trastuzumab deve essere monitorata periodicamente per quanto riguarda la funzionalità di pompa cardiaca con ecocardiogramma oppure MUGA. La valutazione deve essere effettuata prima dell'inizio della chemioterapia, prima dell'inizio di trastuzumab, durante il trattamento con trastuzumab (dopo 3, 6, 9 mesi dall'inizio di trastuzumab) e poi al termine dello stesso.

La somministrazione di Trastuzumab contemporaneamente alla radioterapia è permessa (livello di evidenza 2++: grado di raccomandazione A).