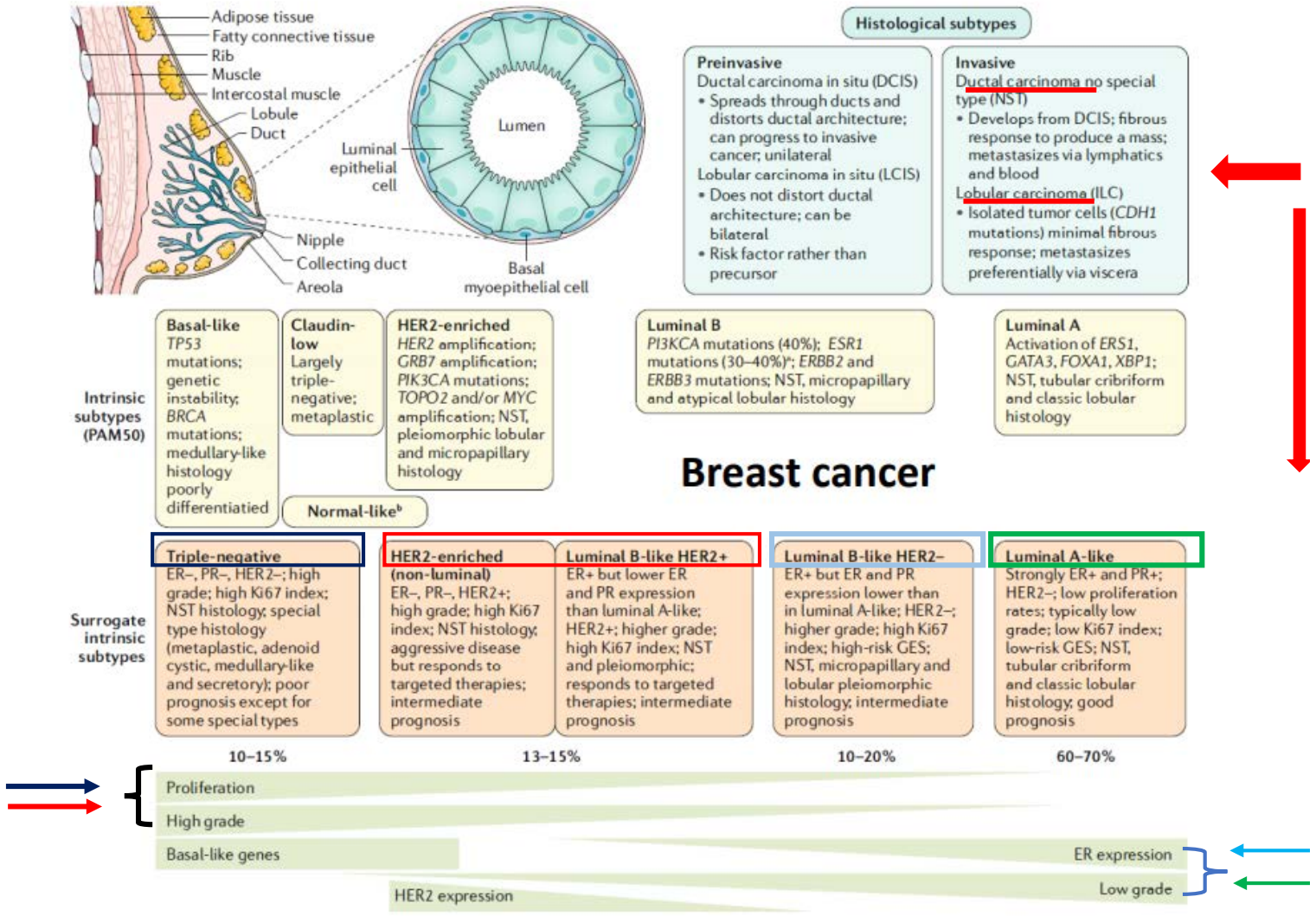
Percorsi di trattamento personalizzati: linee guida

Stefania Bruno
U.O. Oncologia – P.O. San Paolo
Bari

Il carcinoma della mammella **è una malattia eterogenea** e pazienti con *tumori apparentemente simili per caratteristiche clinico-patologiche possono presentare un decorso clinico diverso*.

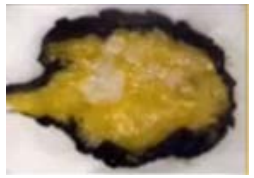
Il medico deve essere in grado di personalizzare i trattamenti in base alle caratteristiche cliniche e biologiche della malattia, all'età della paziente, alle eventuali comorbidità nonché in relazione ai desideri della paziente

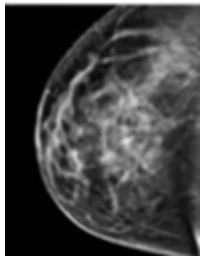


Harbeck N et al. Nat Rev Dis Primers. 2019 Sep 23;5(1):66

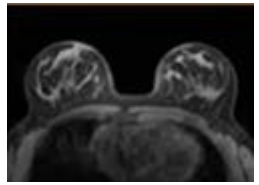
FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI

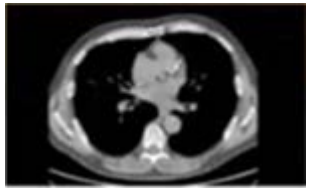
Carico tumorale (dimensioni e disseminazione)





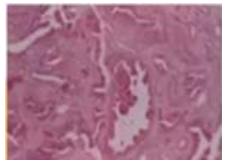
- Diametro
- Met linfonodali
- Met a distanza

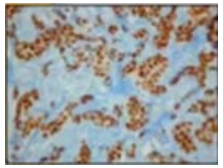


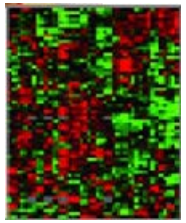


Biologia del tumore (aggressività)

- Grading
- Istotipo
- Invasione vascolare
- **ER, PgR**
- **HER2**
- **Ki67 (proliferation)**
- **genomic testing**



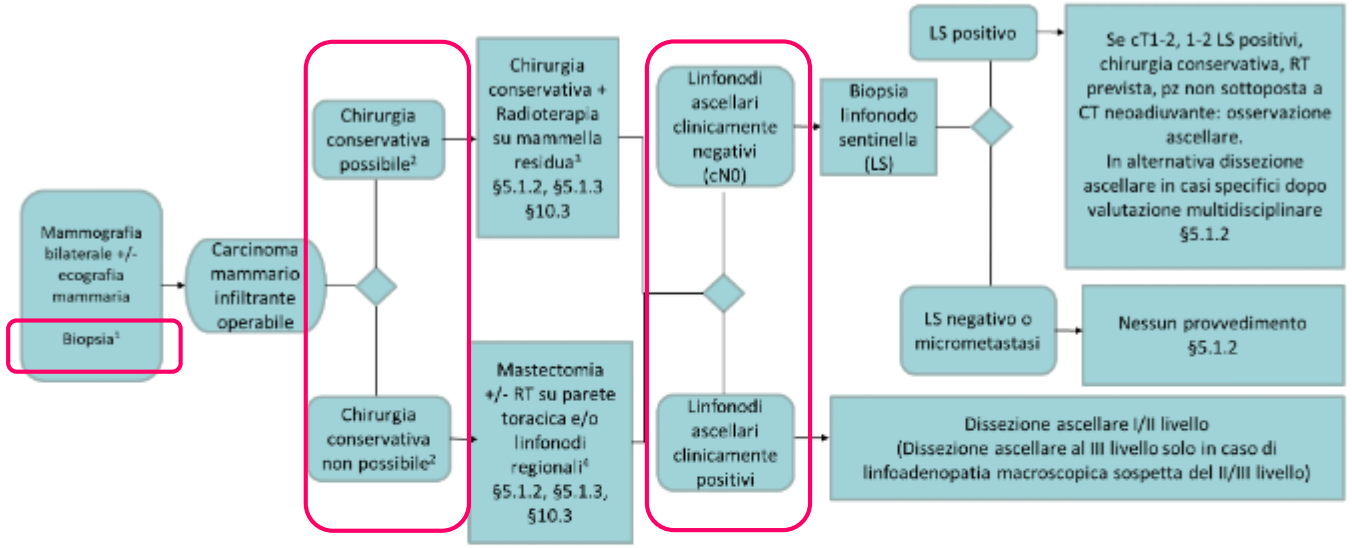




CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE OPERABILE
trattamenti locoregionali

Linee guida
NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

AGOBIOPSIA ECOGUIDATA



Nota 1 - La biopsia è preferibile all'agoaspirato in quanto consente una definizione istologica e la caratterizzazione molecolare.
Nota 2 - In base a: localizzazione, multifocalità, dimensioni del T, dimensioni mammella, preferenza della paziente, controindicazioni a RT. Se indicazione a terapia neoadiuvante vigura Figura 9.
Nota 3 - Radioterapia standard 50 Gy/25 frazioni o ipofrazionata 40-42.5 Gy/15-16 frazioni o altro frazionamento iso-equivalente; +/- boost 10-16 Gy; +/- RT sui linfonodi regionali (vedi paragrafo 5.1.2, 5.1.3)
Nota 4 - Radioterapia su parete toracica se: T>5cm o T primitivo con invasione cute e/o muscolo pettorale e/o parete toracica; 4 o più linfonodi ascellari metastatici. Radioterapia su linfonodi regionali se: pT3 o pT4, pT1 o pT2 con almeno 4 linfonodi ascellari positivi, pT1-4 con 1-3 linfonodi positivi (vedi paragrafi 5.1.2 e 5.1.3).

Strategia terapeutica personalizzata

Chirurgo

Oncologo

Fasi di malattia e obiettivi terapeutici

Neoadiuvante

Ca localmente avanzato non operabile o per donne con diametro tumorale che controindica una chirurgia conservativa

OBIETTIVI

1. **Migliorare opzioni chirurgiche**
2. **Ottenere Risposta Patologica Completa**

Adiuvante

Paziente operata radicalmente

OBIETTIVO

Migliorare sopravvivenza

Metastatica

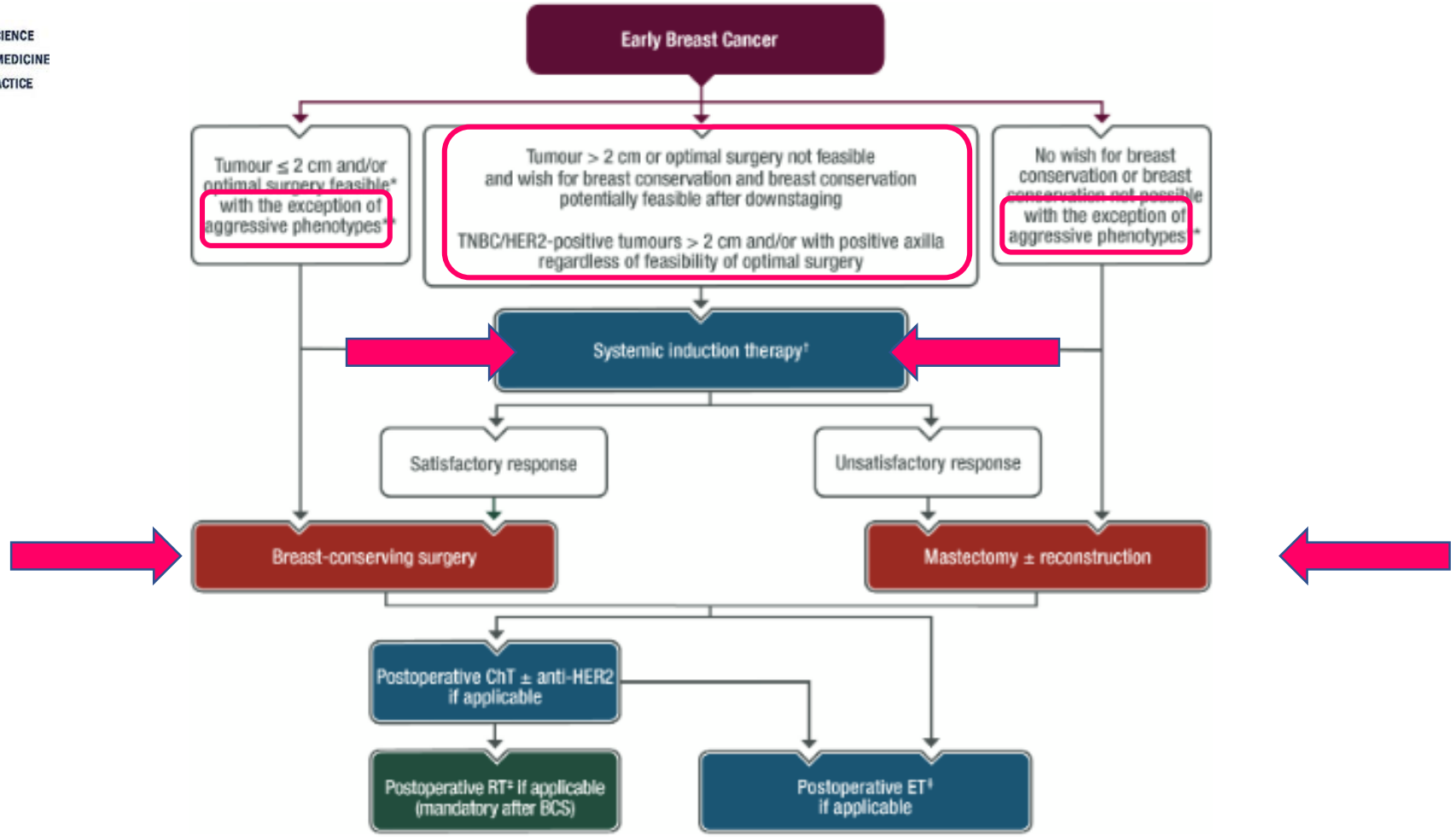
Ricaduta di malattia dopo chirurgia radicale

Malattia mammaria con mts sincrone

OBIETTIVI

1. **Controllo dei sintomi e miglioramento qualità della vita**
2. **Ottenimento risposta obiettiva (RP – RC - SD)**
3. **Miglioramento della PFS (sopravvivenza libera da progressione)**

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE



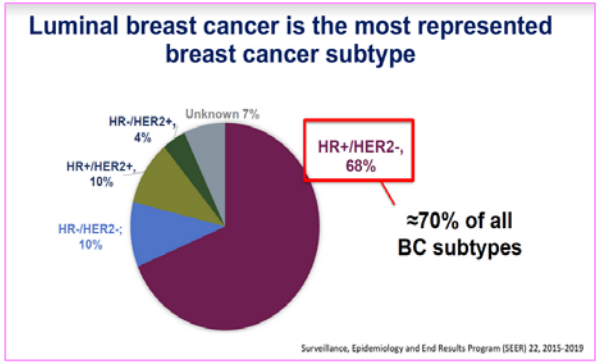
© 2019 ESMO. All rights reserved. esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Early-Breast-Cancer

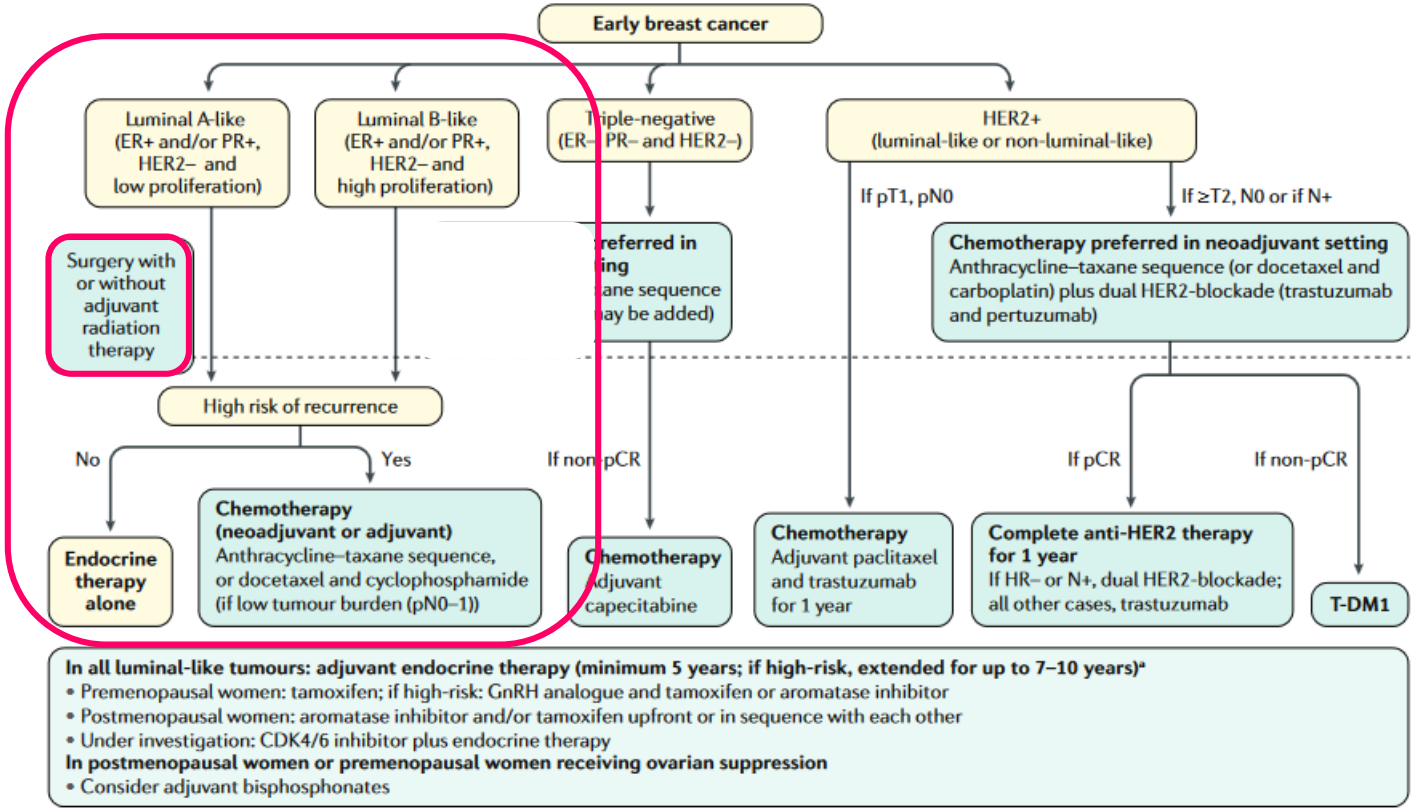
Algoritmo decisionale per il tumore al seno in fase iniziale ER+ , HER2 negativo

Breast cancer

Nadia Harbeck[1]*, Frédérique Penault-Llorca[2], Javier Cortes[3,4], Michael Gnant[5], Nehmat Houssami[6], Philip Poortmans[7,8], Kathryn Ruddy[9], Janice Tsang[10] and Fatima Cardoso[11]

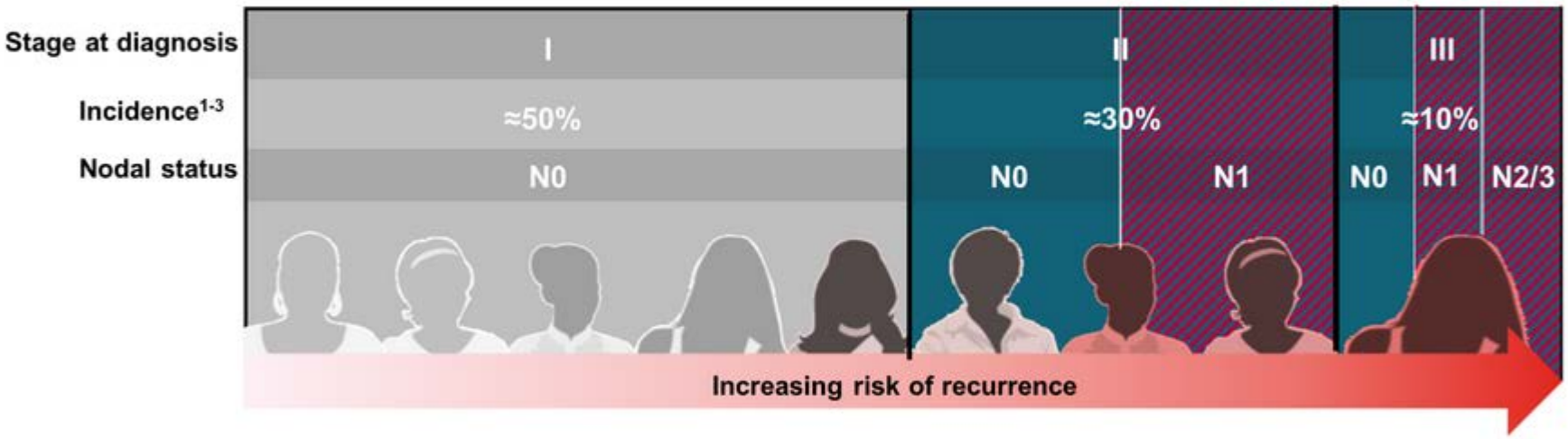
NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS | /





- ✓ Tutti i pazienti con malattia positiva per il recettore degli estrogeni (ER) ricevono una **terapia endocrina adiuvante** dopo l'intervento chirurgico per minimo 5 anni
- ✓ Per pz ad **alto rischio di recidiva** (ad esempio, a causa di risultati del test genomico predittivo ad alto rischio o interessamento di ≥4 linfonodi deve essere **raccomandata anche la chemioterapia postchirurgica.**
- ✓ Il **ruolo della chemioterapia neoadiuvante** è meno chiaro, rimane inevasa la domanda se a queste pz debba essere offerta la chemioterapia o la terapia endocrina neoadiuvante

Luminal breast cancer stage at diagnosis



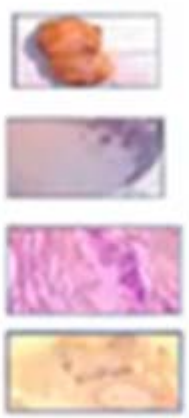
- *de novo* metastatic disease ≈ 6-8%

Howlander N, et al. J Natl Cancer Inst. 2014, Johansson ALV, et al. Breast Cancer Res. 2021, Chavez-MacGregor M, et al. Oncologist. 2017

Lo screening mammografico è fondamentale per intercettare sempre più tumori in fase precoce

IL REFERTO PATOLOGICO CLASSICO È SUFFICIENTE PER DECIDERE IL TIPO DI TRATTAMENTO ADIUVANTE?

- Tipo istologico
- Dimensione del tumore (**p**T)
- LN status (**p**TN)
- Grado (G1, G2, G3)
- Invasione vascolare
- ER, PR, HER2, Ki67



→ Staging

- **SI** nella maggior parte dei casi
- **NON SEMPRE** (zona grigia nella malattia ER+/HER2-)

Nei carcinomi con recettori ormonali positivi (ER e/o PgR positivi) e HER2-negativo il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina adiuvante è controverso nelle pazienti con rischio intermedio di ripresa di malattia

Per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per la singola paziente sono stati elaborati

test di analisi dei profili di espressione genica

Il test può essere un elemento fondamentale nella programmazione della terapia in quanto può aiutare il medico a:

- ✓ ottenere un valore utile per stabilire il rischio di recidiva;
- ✓ disporre di informazioni più accurate sui possibili benefici della chemioterapia;
- ✓ garantire alla paziente una migliore efficacia e fiducia nella terapia proposta.

Test and Company	Type of methodology	Output
MammaPrint* by Agendia BV (Amsterdam, Netherlands)	Microarray-based gene expression profiling (70 genes)	**Two risk categories** *Risk of developing metastasis at 10 years* - Low - High
OncotypeDX™ by Genomic Health Inc. (Redwood City, CA, USA)	qRT-PCR (21 genes)	**Recurrence Score (RS)** *Risk of 10-year distant recurrence* - Low - Intermediate - High
***Endopredict** by Sividon Diagnostics GmbH (Cologne, Germany)	qRT-PCR (8 genes of interest related to proliferation or *ESR1* pathway + 3 normalization genes)	**EP risk score** *Risk of recurrence at 10 years (low risk: <9% or recurrence at 10 years)* - Low - High
***Prosigna™** by NanoString Technologies Inc. (Seattle, WA, USA)	NanoString (multiplexed measurement of expression of 50 genes, based on the PAM50 gene signature)	**ROR score** *Risk of recurrence* - Low - Intermediate - High
Breast Cancer Index (Bio Theranostics)	RT-PCR analysis (Genomic grade Index+ HoxB13/IL17BR)	**BCI risk index** HIGH risk and LOW risk categories

I test genomici predittivi fornendo una «classe di rischio» possono spostare in un settore prognostico più favorevole tumori che noi considereremmo ad esito più sfavorevole

A CHI FARE IL TEST?

USA →

- **Popolazione target**
  - ER+/HER2- (pN0) breast cancer
  - Candidata alla terapia adiuvante

→ minimal istologia (es. T, N, HER2, ER sì/no, no G, no Ki67)

→ uso sistematico delle signatures nei pz che soddisfano i criteri di selezione

EUROPA →

- Tipo istologico
- Dimensione del tumore (pT)
- LN status (pTN)
- Grado (G1, G2, G3)
- Invasione vascolare
- ER, PR, HER2, Ki67

SERIE GENERALE

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

Anno 162° - Numero 161

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — Roma - Mercoledì, 7 luglio 2021 — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 691 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Prima,** *oltre alla* **Serie Generale**, *pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:*
1ª Serie speciale: *Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)*
2ª Serie speciale: *Unione europea (pubblicata il lunedì e il giovedì)*
3ª Serie speciale: *Regioni (pubblicata il sabato)*
4ª Serie speciale: *Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)*
5ª Serie speciale: *Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)*
La **Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda,** "Foglio delle inserzioni", *è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato*

7-7-2021 — GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA — *Serie generale* - n. 161

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 18 maggio 2021

Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici ormonoresponsivo per il carcinoma mammario in stadio precoce.

quisiti per l'erogazione delle risorse di cui all'art. 1, comma 479, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, nonché di svolgere un'attività di analisi e coordinamento anche al fine di supportare l'introduzione nella pratica clinica, come prestazione offerta dal Servizio sanitario nazionale, dei *test* genomici di cui trattasi;

Ministero della Salute

Decreto 18 maggio 2021
(21A04069) G.U. Serie Generale , n. 161 del 07 luglio 2021

I test genomici sono indicati nei casi incerti quando e' necessaria l'ulteriore definizione della effettiva utilita' dellachemioterapia adiuvante post operatoria, in aggiunta alla ormonoterapia, per le pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale (stadio I-IIIA) con recettori ormonali positivi (ER+) e con recettori del fattore di crescita epidermico umano 2 negativi (HER2-), identificate dopo stratificazione clinica, istopatologica e strumentale radiologica (…)

Codice Unico Nazionale della prestazione 91306
Rimborso unitario = 2000 euro

Il Governo ha previsto che i test vengano scelti nelle diverse REGIONI con **procedure ad evidenza pubblica** utilizzando criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate, di buona qualità e stimate secondo il metodo Grade.

SERIE GENERALE

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — Roma - Mercoledì, 7 luglio 2021

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 19 maggio 2021.

Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici oncosuppressivi per il carcinoma mammario in stadio precoce.

- La **Prescrizione** dei test genomici deve **essere effettuata dall'equipe multidisciplinare dei centri di Senologia già accreditati** e indicati nelle Delibere regionali
- Il test genomico è **erogabile una sola volta**

Il test genomico non è indicato quando:

- ✓ A giudizio dell'oncologo, le condizioni cliniche della paziente escludono a priori la possibilità della chemioterapia
- ✓ La paziente, correttamente informata, abbia negato il consenso alla chemioterapia
- ✓ **La paziente è a basso rischio o ad alto rischio di ricorrenza**

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*	

Zona grigia

AIOM

Position Paper

"Test di analisi dei profili di espressione genica nel carcinoma della mammella"

Per quanto riguarda l'evidenza GRADE sul tipo di test da utilizzare, si fa riferimento al POSITION PAPER AIOM (Test di analisi dei profili di espressione genica nel carcinoma della mammella- Maggio 2021) in cui il **test Oncotype dx, Mammaprint e Endopredict** sono supportati da studi prospettici randomizzati

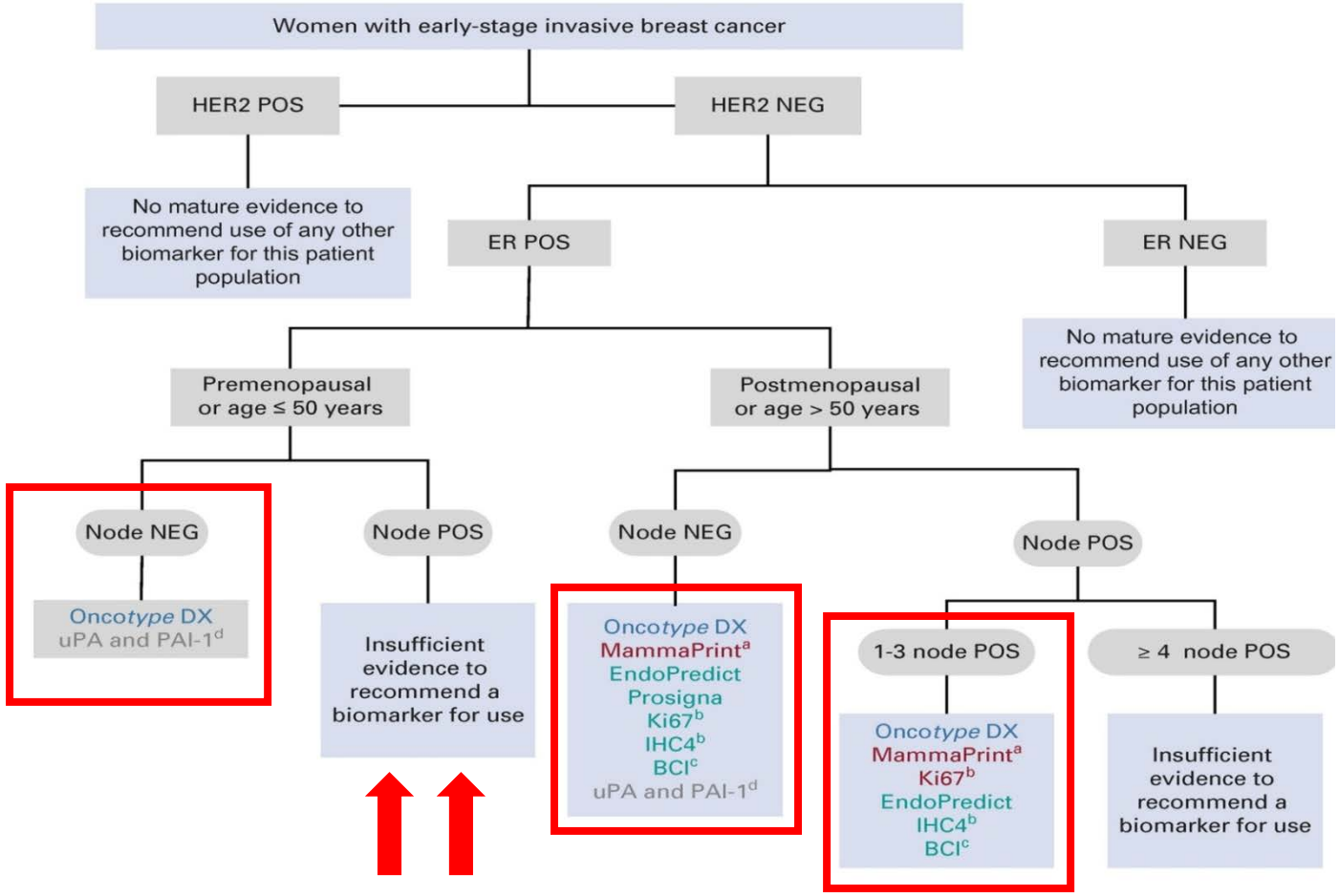
asco special articles

Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update

Fabrice Andre, MD[1]; Nofisat Ismaila, MD, MSc[2]; Kimberly H. Allison, PhD[3]; William E. Barlow, PhD[4]; Deborah E. Collyar, BSc[5]; Senthil Damodaran, MD, PhD[6]; N. Lynn Henry, MD, PhD[7]; Komal Jhaveri, MD[8,9]; Kevin Kalinsky, MD, MS[10]; Nicole M. Kuderer, MD[11]; Anya Lihak, MD[12]; Erica L. Mayer, MD, MPH[13]; Lajos Pusztai, MD[14]; Rachel Raab, MD[15]; Antonio C. Wolff, MD[16]; and Vered Stearns, MD[16]

Andre F, et al J Clin Oncol 2022;40(16):1816-1837. Erratum in: J Clin Oncol 2022;40(22):2514.

ASCO-CAP GUIDELINE UPDATE – JCO APRILE 2022



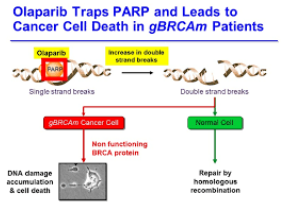
High quality of evidence/strong strength of recommendation
Intermediate quality of evidence/strong strength of recommendation
Intermediate quality of evidence/moderate strength of recommendation

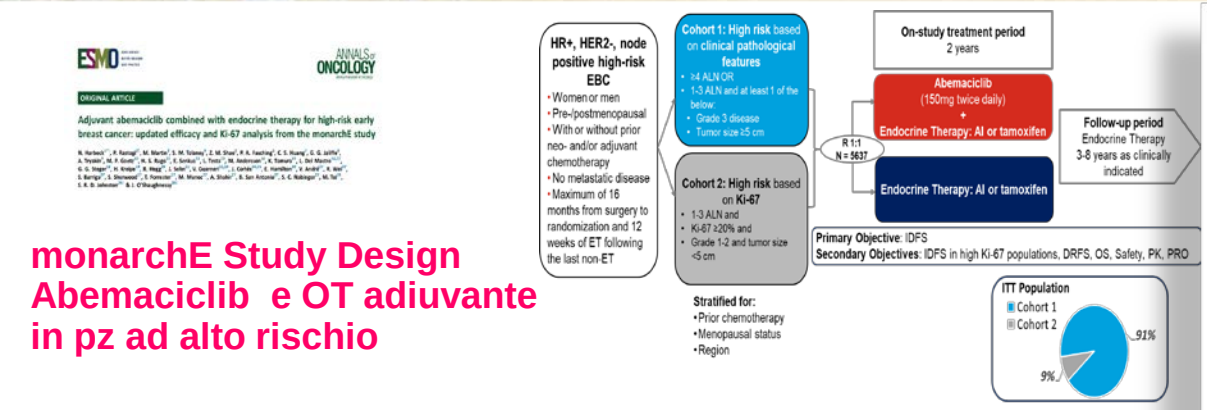
Recent approaches to reduce relapse in patients with HR+/HER2 negative BC

- Endocrine Therapy (ET)
- Escalated ET
- ET + Chemotherapy (CHT)
- Escalated ET + CHT
- ET + CHT + targeted agents
  I. Adjuvant CDK4/6 inhibitors
  II. Adjuvant olaparib if gBRCA1/2 mutation

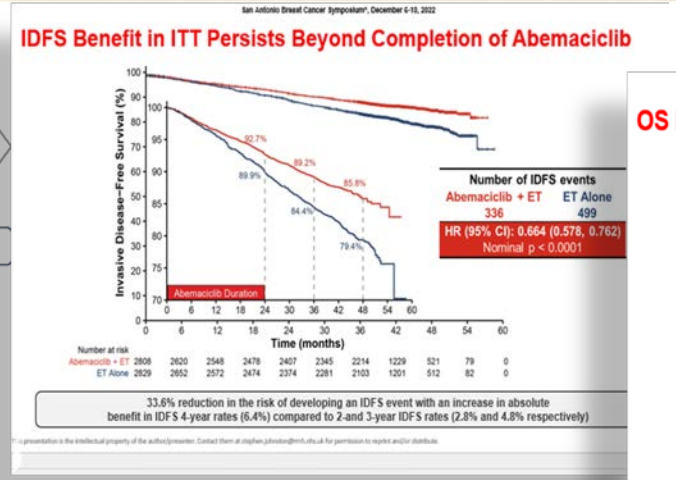
Inibitore selettivi della chinasi ciclina- dipendente (CDK) 4 e 6. Queste chinasi svolgono un ruolo cruciale nelle vie di segnalazione che portano alla progressione del ciclo cellulare e alla proliferazione cellulare.

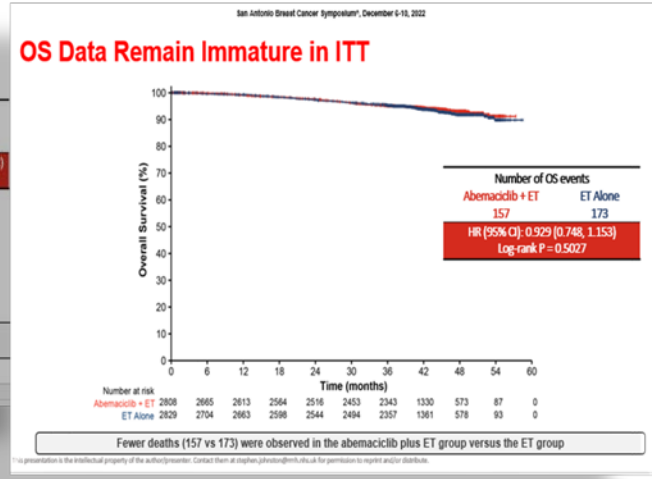
Gli inibitori di PARP interferiscono con la riparazione del DNA nelle cellule tumorali con **mutazioni BRCA1/2** inducendo la morte cellulare

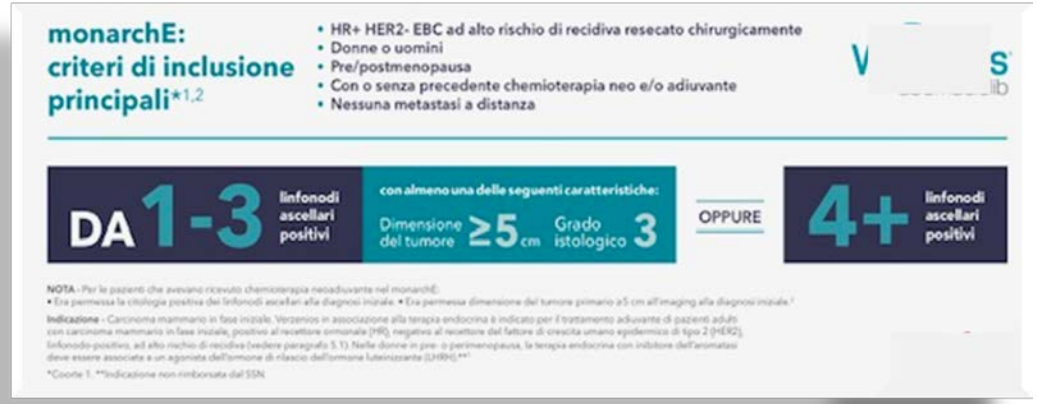




monarchE Study Design Abemaciclib e OT adiuvante in pz ad alto rischio







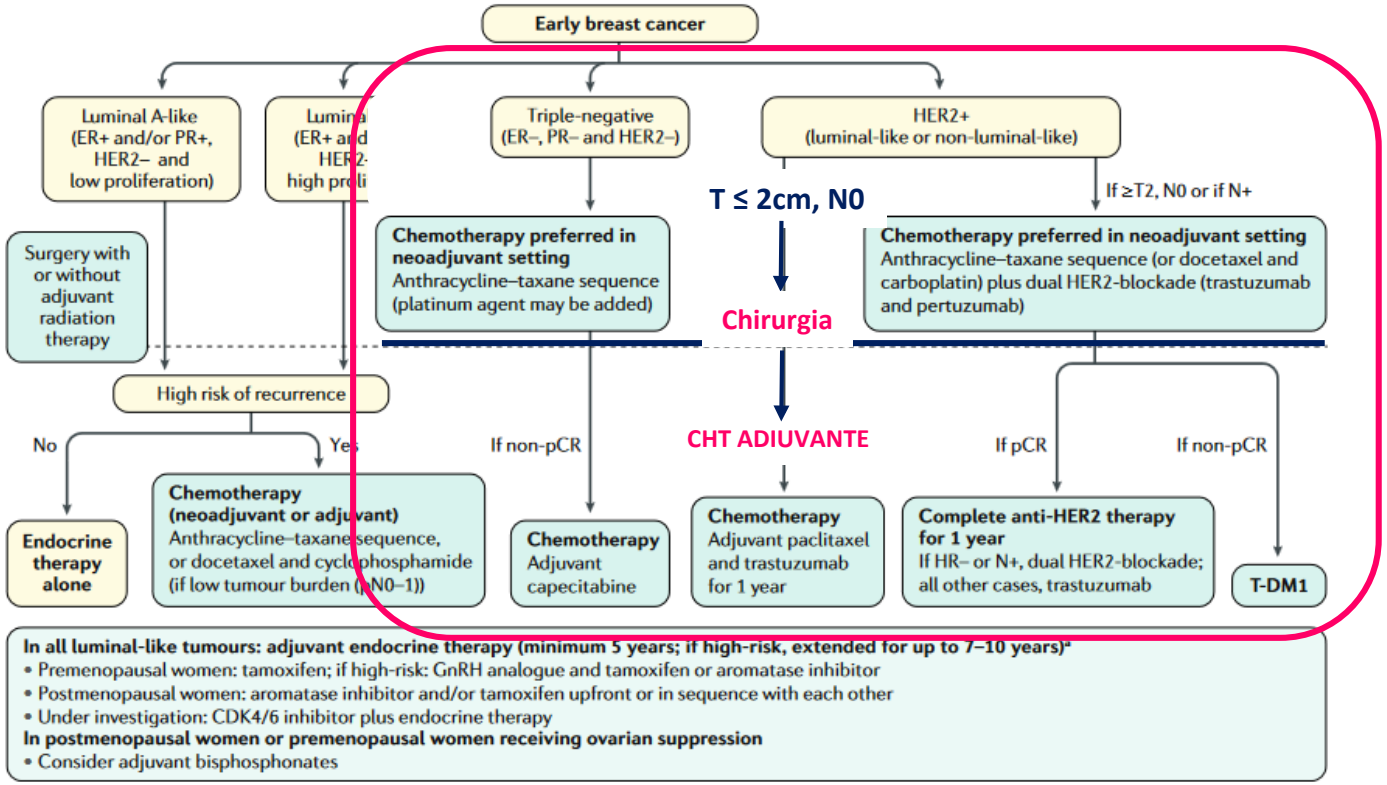
ADDENDUM LINEE GUIDA 2022

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza raccomandazione
MODERATA	*In pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- N+ ad alto rischio* un trattamento adiuvante con abemaciclib + terapia endocrina può essere considerato rispetto a terapia endocrina*	Condizionale a favore
COI: nessuno		

Abemaciclib adiuvante ha ricevuto l'approvazione di FDA ed EMA. In Italia Abemaciclib (+ terapia endocrina) ha ricevuto autorizzazione al commercio ma non è al momento rimborsato da parte del SSN. La modalità di prescrizione è attualmente in fascia CNN (a partire da Maggio 2022)

Breast cancer
Nadia Harbeck[1]*, Frédérique Penault-Llorca[2], Javier Cortes[3,4], Michael Gnant[5], Nehmat Houssami[6], Philip Poortmans[7,8], Kathryn Ruddy[9], Janice Tsang[10] and Fatima Cardoso[11]
NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS | 7

Algoritmo decisionale per il tumore al seno in fase iniziale Triplo negativo (TNBC) o HER2+



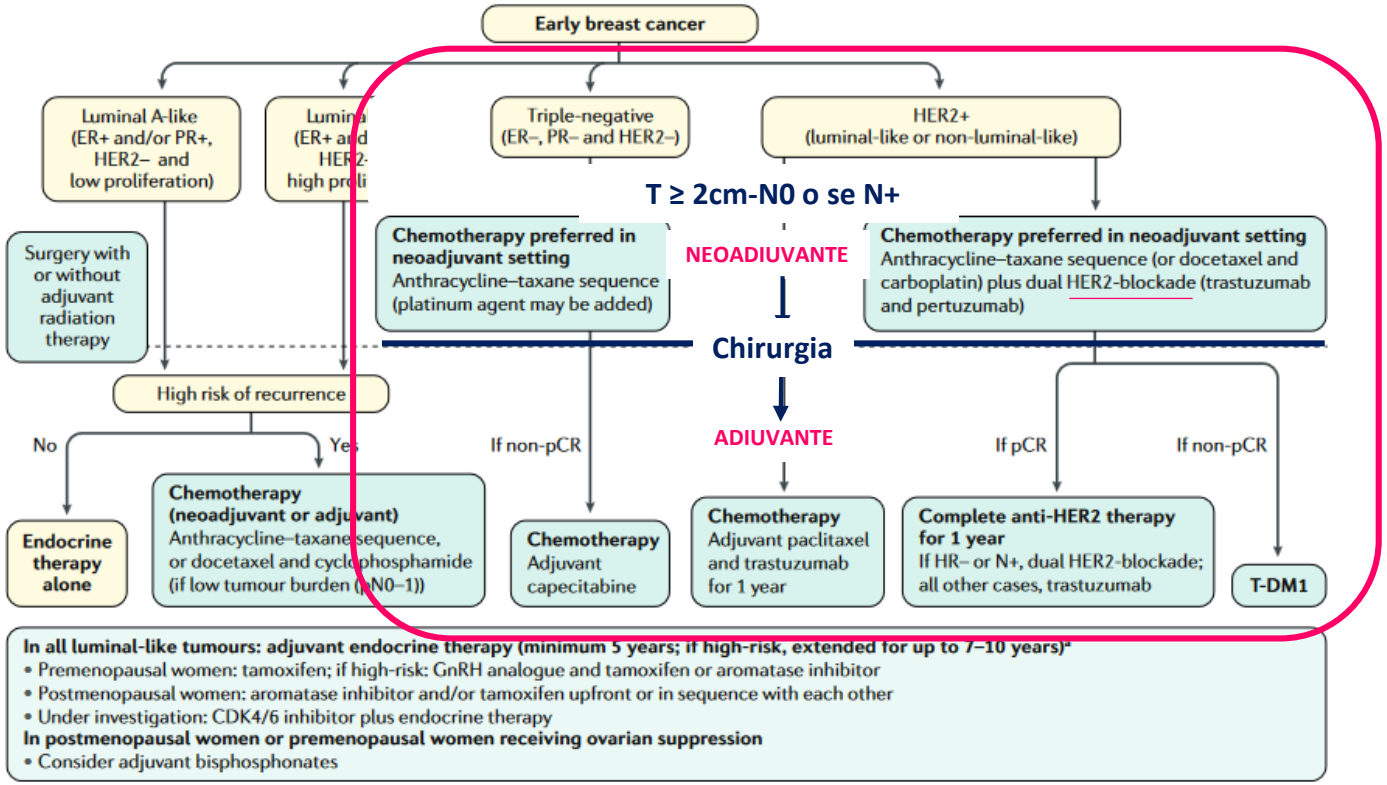
Pz di norma candidate a un trattamento chemioterapico post chirurgico perchè sottotipi aggressivi e particolarmente sensibili alle cure
(con l'aggiunta di anti HER2 Trastuzumab +/- Pertuzumab nelle pz HER2 positive)

Algoritmo decisionale per il tumore al seno in fase iniziale Triplo negativo (TNBC) o HER2+

Breast cancer

Nadia Harbeck[1,2]*, Frédérique Penault-Llorca[3], Javier Cortes[1,4], Michael Gnant[5], Nehmat Houssami[6], Philip Poortmans[7,8], Kathryn Ruddy[9], Janice Tsang[10] and Fatima Cardoso[11]

NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS | 7



Carcinoma Triplo negativo (TNBC) o HER2+ ≥ T2, N0 o se N+

- ✓ in queste pz la **chemioterapia neoadiuvante è fortemente incoraggiata** (anti HER2 Trastuzumab +/- Pertuzumab nelle pz HER2 positive)
- ✓ Si ha inoltre la possibilità di **calibrare possibili trattamenti adiuvanti in presenza di residuo tumorale post chirurgico**

Incidenza e impatto della Risposta patologica completa (pCR) legati ai diversi INTRINSIC SUBTYPES

Published Ahead of Print on April 16, 2012 as 10.1200/JCO.2011.38.8595
The latest version is at http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2011.38.8595
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY — ORIGINAL REPORT

Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes

Gunter von Minckwitz, Michael Untch, Jens-Uwe Blohmer, Serban D. Costa, Holger Eidtmann, Peter A. Fasching, Bernd Gerber, Wolfgang Eiermann, Jörn Hilfrich, Jens Huober, Christian Jackisch, Manfred Kaufmann, Gottfried E. Konecny, Carsten Denkert, Valentina Nekljudova, Keyur Mehta, and Sibylle Loibl

See accompanying editorial doi: 10.1200/JCO.2011.41.3161

Metanalisi su 6377 (JCO 2012 Gunter Minckwitz) **pz non operabili o localmente avanzate che hanno ricevuto terapia neoadiuvante con antracicline e taxani (con trastuzumab nelle HER2+)**

pCR definita come ypT0, ypN0 / ypTis, ypN0

È un marker surrogato di OS per:

- **Luminal B (HER2 – negative)**
- **HER2 –positive (non luminal)**
- **TNBC**

Non per:

- **Luminal A**
- **Luminal B/HER2-positive**

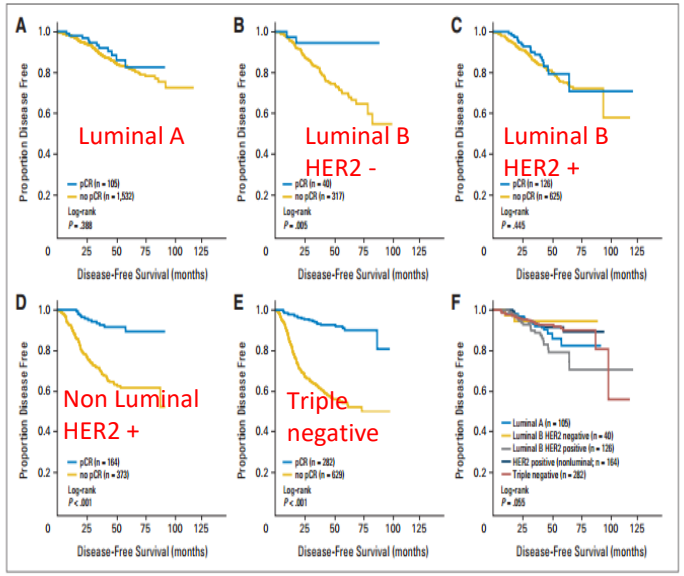


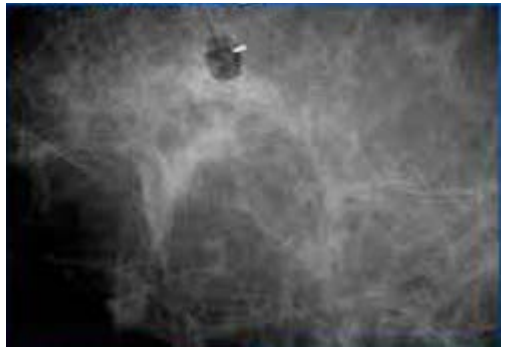
Fig 2. Prognostic impact of pathologic complete response (pCR) on disease-free survival (DFS) in 4,193 patients according to breast cancer intrinsic subtype. (A) Patients with luminal A–like tumors, (B) luminal B/human epidermal growth factor receptor 2 (HER20 –negative–like tumors, (C) luminal B/HER2-positive–like tumors, (D) HER2-positive (nonluminal) –like tumors, and (E) triple-negative tumors; (F) comparison of DFS in 717 patients achieving pCR according to breast cancer intrinsic subtype.

Nel TNBC la risposta al trattamento neoadiuvante è più rapido con risposta dopo soli 2 cicli

Prima della terapia neoadiuvante

È necessario disporre di una adeguata documentazione radiologica che deve comprendere: Mammografia, Ecografia e RM sia pre- , sia post-trattamento.

È necessario eseguire un'adeguata valutazione del cavo ascellare (Ecografia e agoaspirato/agobiopsia in caso di linfonodo sospetto)

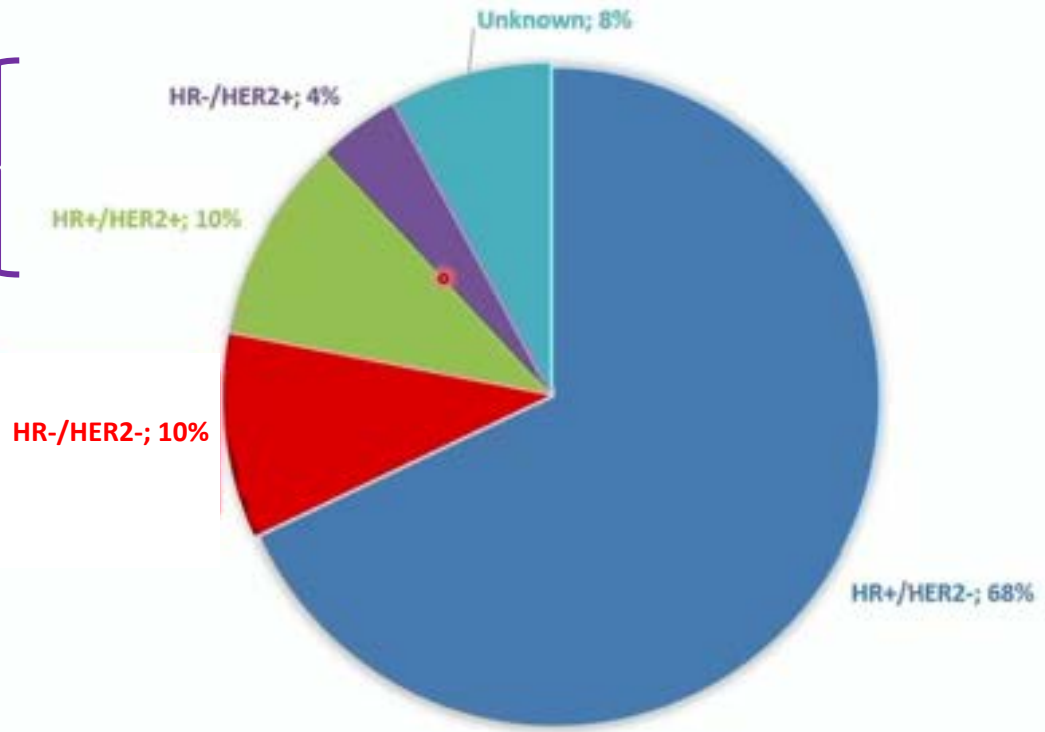


E' da eseguirsi routinariamente il reperimento pre-trattamento della neoplasia in quanto il downstaging chemio-indotto potrebbe rendere non più identificabile la sede della pregressa neoplasia

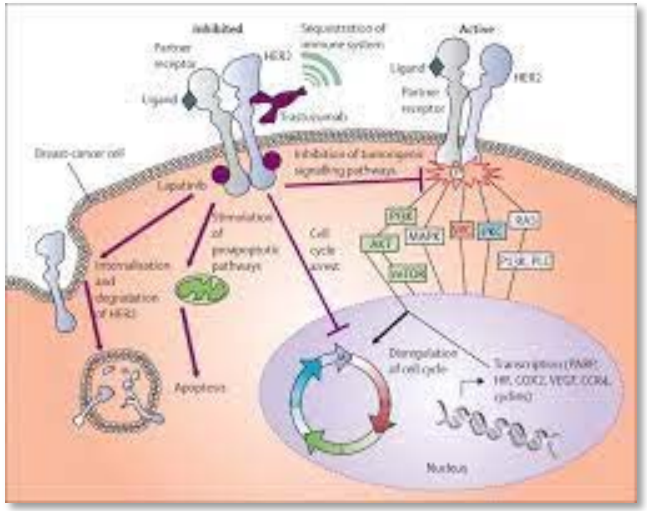
La possibilità di risposta completa anche a livello dei linfonodi ascellari, con attuazione della biopsia del linfonodo sentinella invece della dissezione ascellare in prima battuta, rende necessaria una identificazione del linfonodo originariamente metastatico.

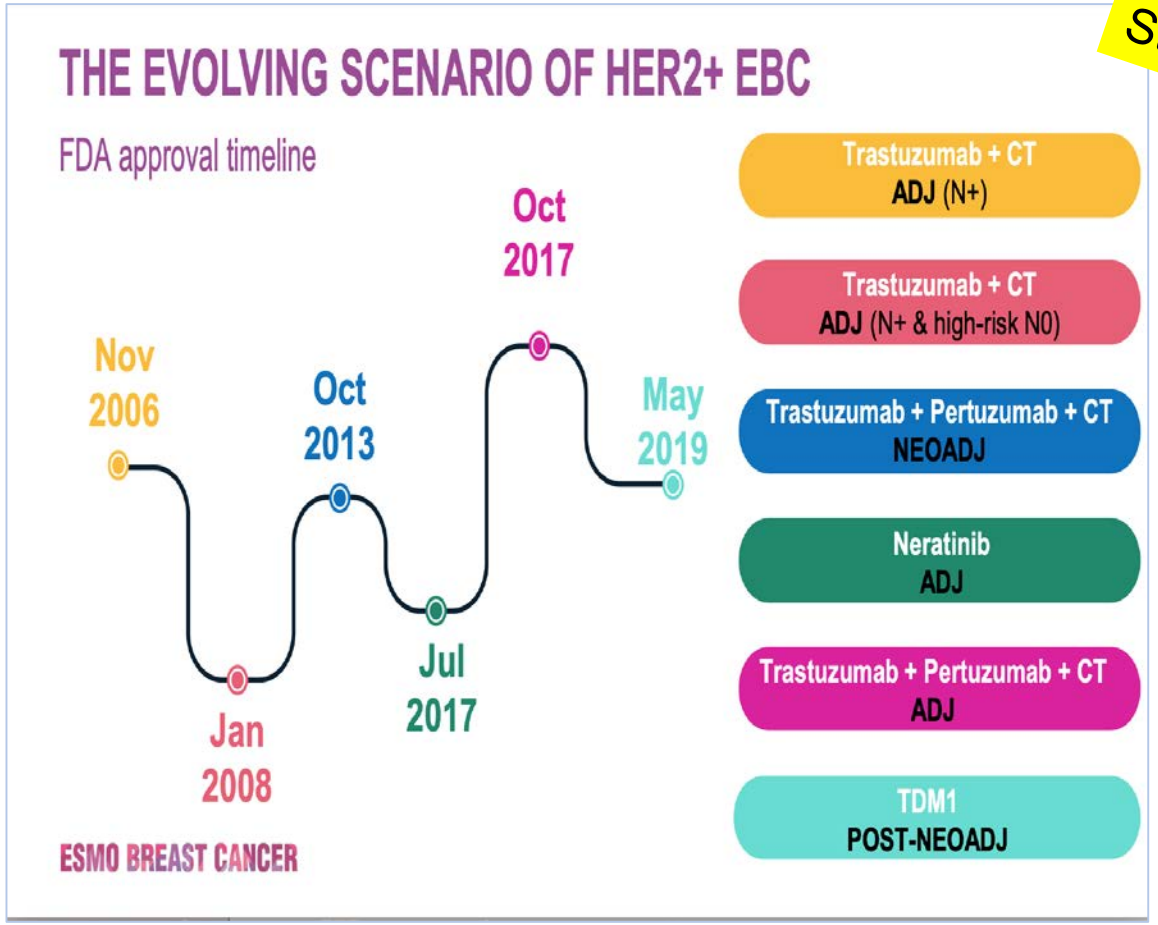
Female Breast Cases by Cancer Subtype

HER2+
13-15% of all
BC subtypes



Giaquinto AN, et al., Breat Cancer Statistics, 2022. CA Cancer J Clin.

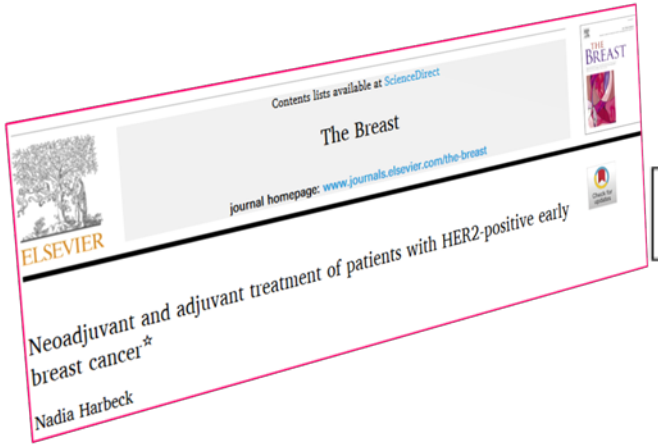


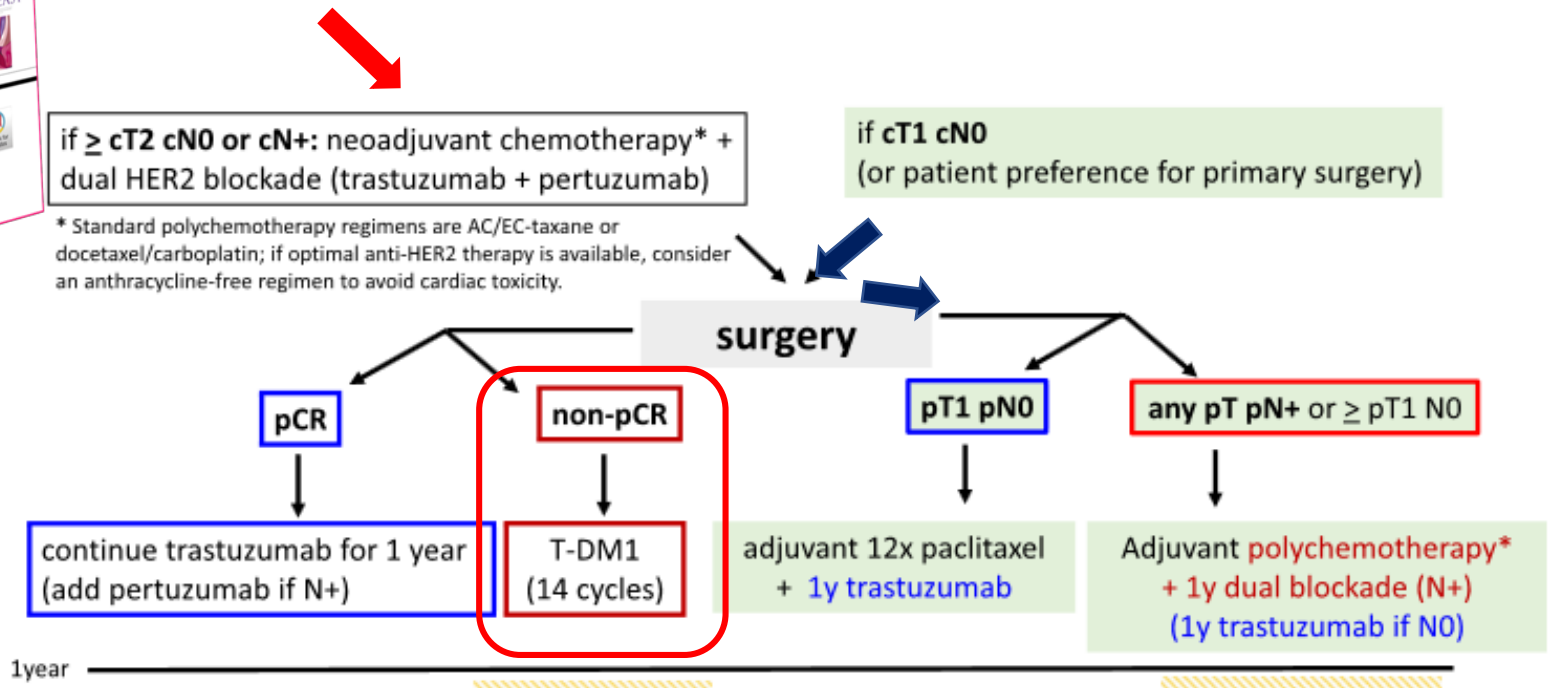


Storia di successi!

Il **trastuzumab e pertuzumab** anticorpi monoclonali che si legano al dominio extracellulare del recettore HER2, bloccando l'attivazione del recettore e inibendo la segnalazione delle vie di proliferazione cellulare.

-**trastuzumab emtansine (T-DM1):** anticorpo monoclonale che si lega al recettore HER2 sulla superficie delle cellule tumorali e, una volta internalizzato nella cellula, rilascia una citotossina denominata emtansine (DM1). La citotossina DM1 si lega ai microtubuli all'interno delle cellule tumorali, interferendo con la loro struttura e causando la morte delle cellule tumorali.

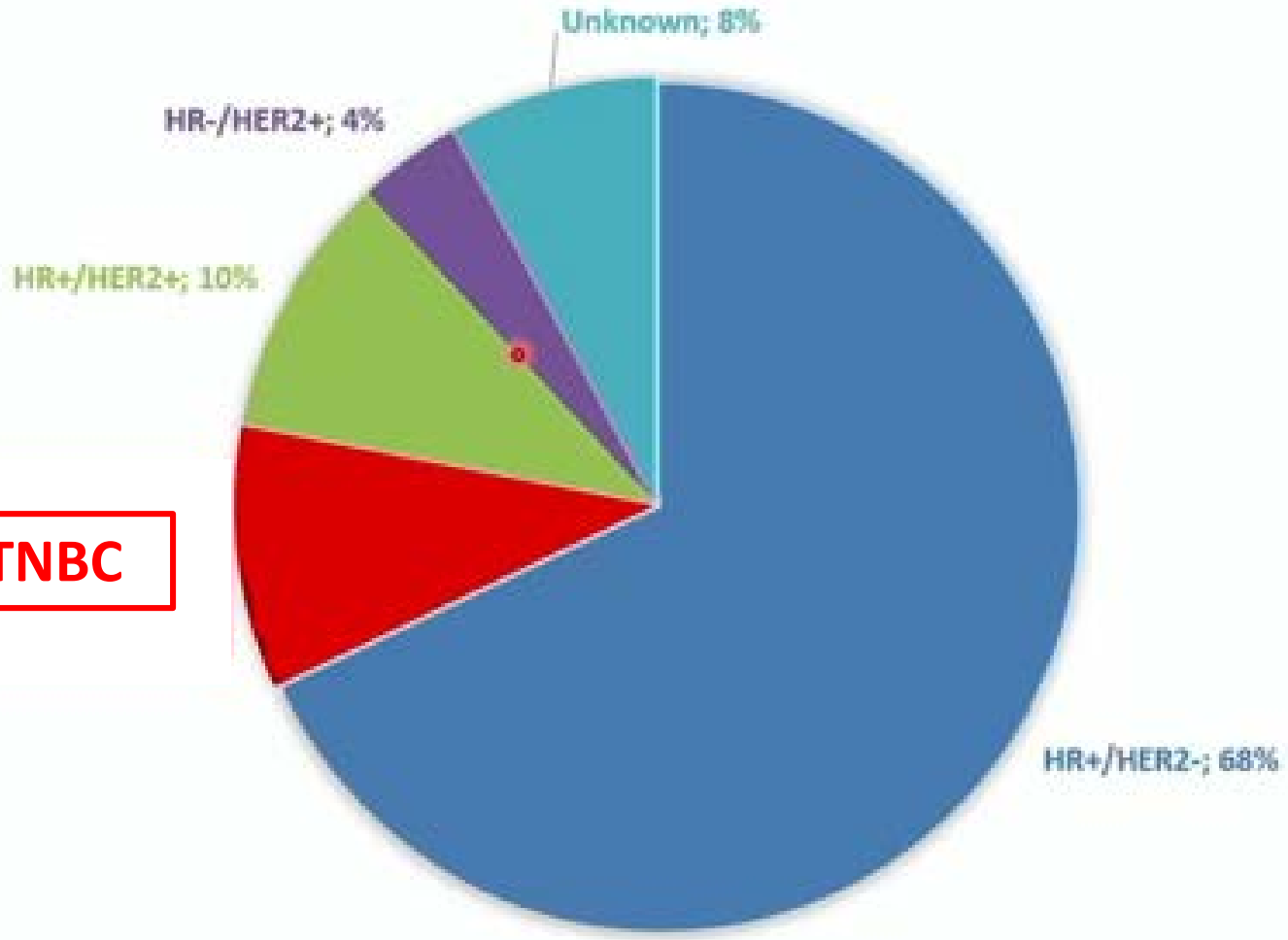

Contents lists available at ScienceDirect
The Breast
journal homepage: www.journals.elsevier.com/the-breast
ELSEVIER
Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer☆
Nadia Harbeck



L'aggiunta di anti HER2 (Trastuzumab +/- Pertuzumab) alla chemioterapia neoadiuvante incrementa significativamente la percentuale di pCR

L'impiego di Trastuzumab Emtansine in caso di residuo di malattia dopo terapia neoadiuvante riduce del 50% il rischio di recidiva di malattia o decesso con miglioramento assoluto della iDFS dell'11.3% rispetto al solo Trastuzumab

Female Breast Cases by Cancer Subtype



10-15% of all BC subtypes

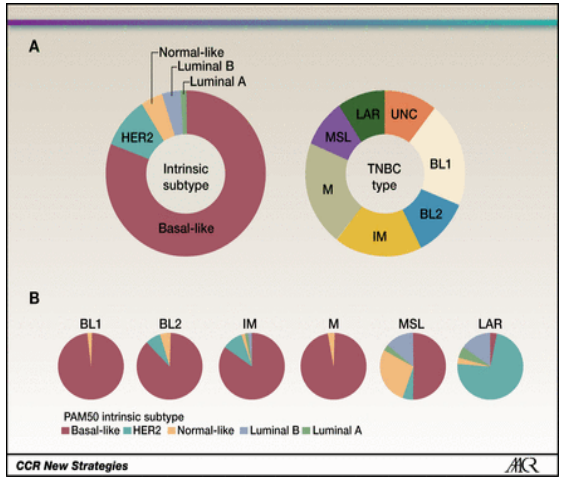
TNBC

Giaquinto AN, et al., Breat Cancer Statistics, 2022. CA Cancer J Clin.

New Strategies for Triple-Negative Breast Cancer—Deciphering the Heterogeneity

Ingrid A. Mayer[1,3], Vandana G. Abramson[1,3], Brian D. Lehmann[2,3], and Jennifer A. Pietenpol[2,3]

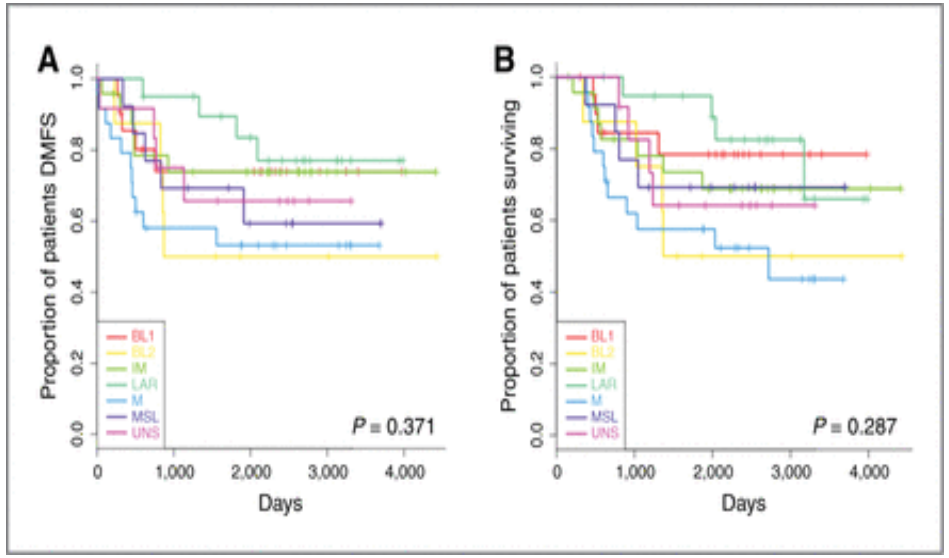
Eterogeneità dei tumori TRIPLO NEGATIVI



Sono stati identificati 6 distinti sottotipi TNBC diversi per espressione genica

- basal like (BL1 and BL2)
- Immunomodulatory (IM)
- mesenchymal (M)
- mesenchymal stem like (MSL)
- luminal androgen receptor (LAR) subtype (characterized by androgen receptor signaling)

Differenze in OS e DFS nei TNBC subtypes



TNBC subtype[a]	# Samples (percentage)	Median DFS (mo)[b]	Median OS (mo)[b]
BL1	27 (17%)	20.1	21.1
BL2	12 (7%)	12.5	8.4
IM	30 (18%)	22.7	24.8
M	39 (24%)	9.1	9.5
MSL	10 (6%)	13.9	20.9
LAR	14 (9%)	4.4	5.7
UNC	31 (19%)	22.0	24.9
All TNBC	163 (100%)	11.8	15.2

Abbreviations: DFS, disease-free survival; IM, immunomodulatory; M, mesenchymal.

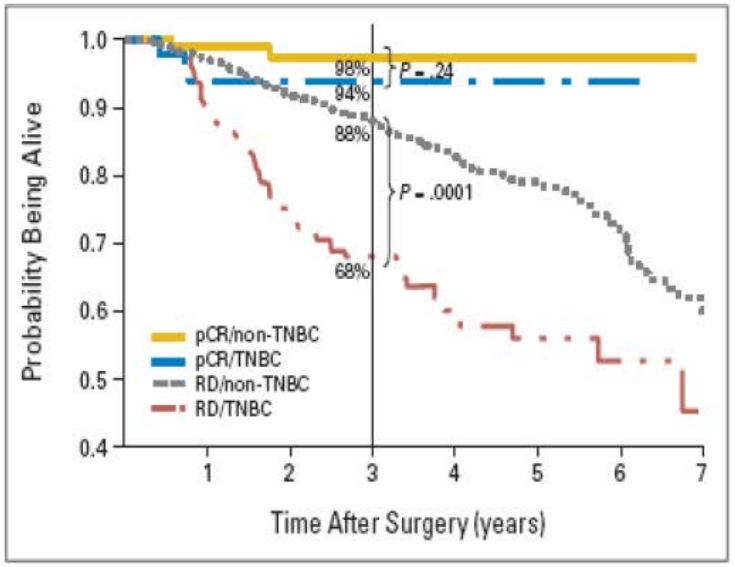
[a]TNBC subtype predictions for the TCGA primary tumors were made using *RSEM* genes normalized (upper quartile count = 1,000) RNA-seq abundance estimates (20130606 Firehose BRCA stddata run). TNBC cases were identified as previously described (8). Samples were filtered on ER, PR, and HER2 mRNA expression to identify TNBC tumors and outliers were removed after principal component analysis. The TNBCtype tool (10) was used to make TNBC subtype predictions for the 163 TNBC samples.

[b]Survival data for TCGA TNBC cases were obtained from the cBioPortal (www.cbioportal.org) on December 19, 2013.

VOLUME 28 · NUMBER 8 · MARCH 10 2008
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
ORIGINAL REPORT

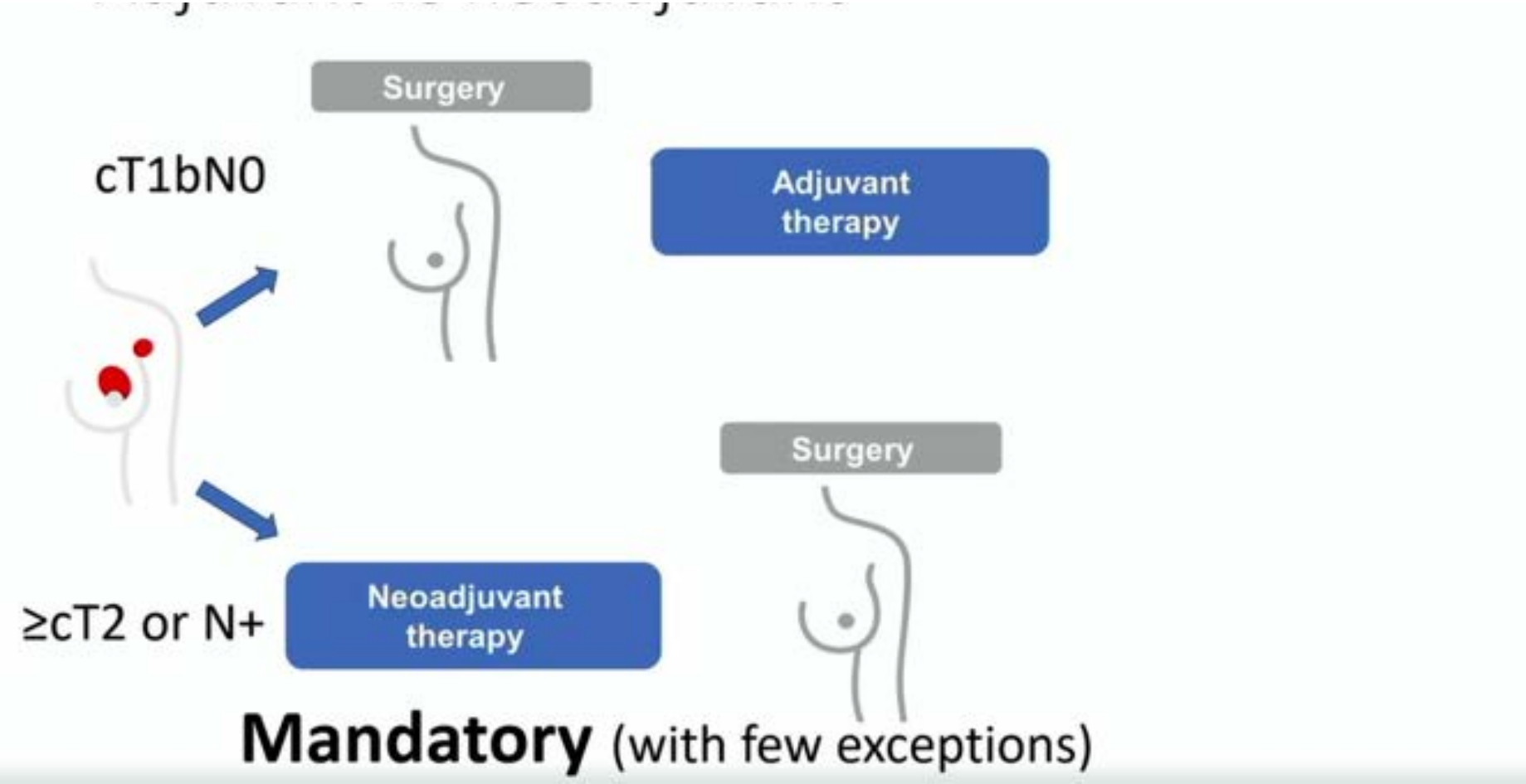
Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer

Cornelia Liedtke, Chafika Mazouni, Kenneth R. Hess, Fabrice André, Attila Tordai, Jaime A. Mejia, W. Fraser Symmans, Ana M. Gonzalez-Angulo, Bruno Hennessy, Marjorie Green, Massimo Cristofanilli, Gabriel N. Hortobagyi, and Lajos Pusztai

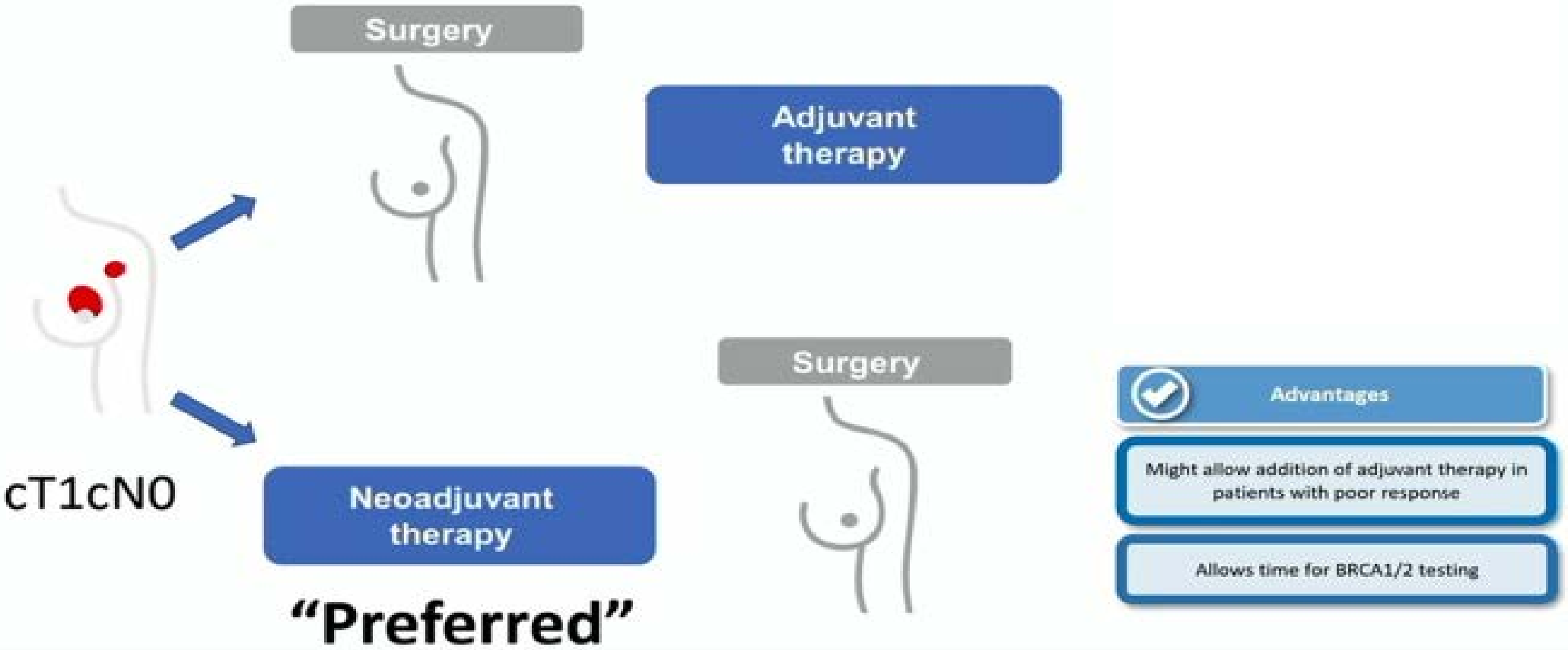


- ✓ **Pz con Tumore Triplo negativo hanno maggiore percentuale di pCR comparate con T non TN**
- ✓ **Quelle che raggiungono la pCR hanno una prognosi eccellente**
- ✓ **Viceversa, se persiste residuo di malattia dopo terapia neoadiuvante , la prognosi è peggiore per le TN vs le non TN, soprattutto nei primi 3 anni**

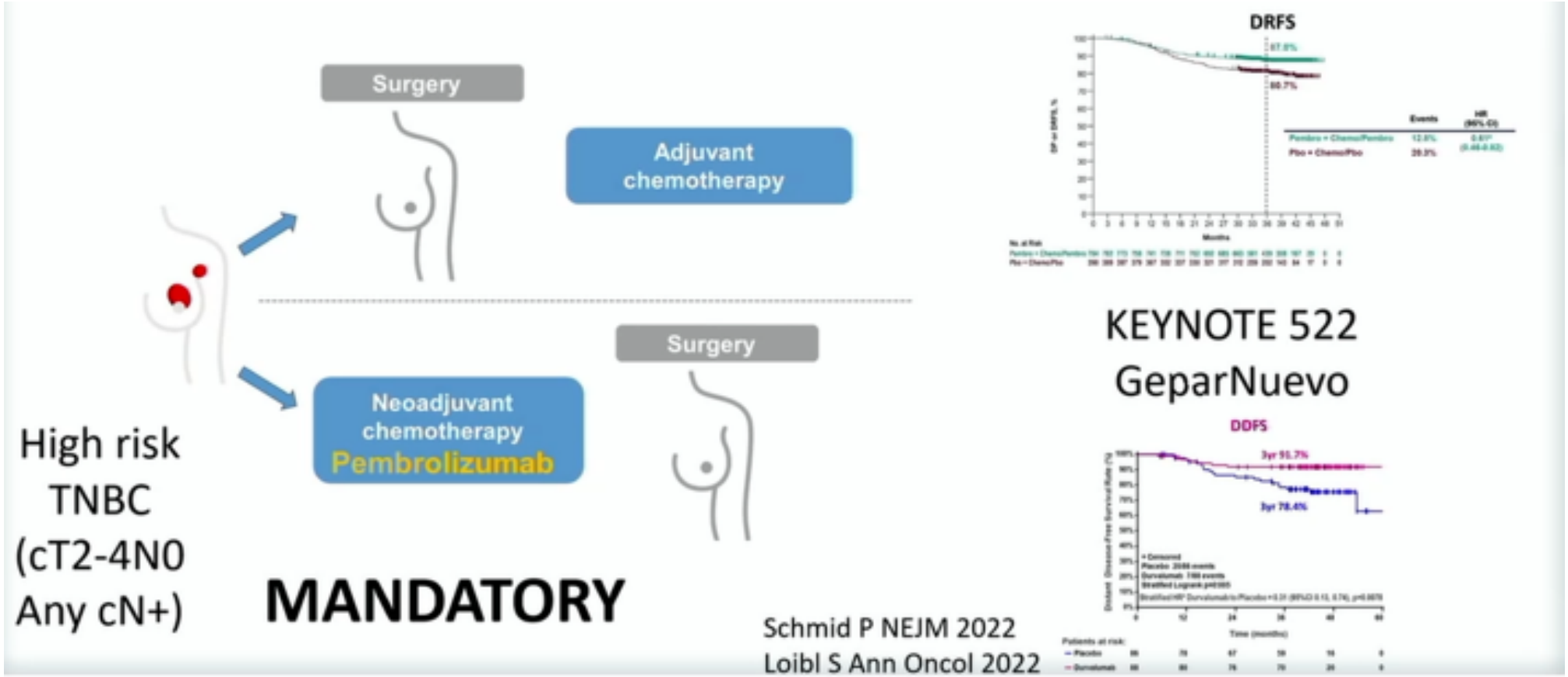
Early TNBC Adjuvant vs neoadjuvant



Early TNBC Adjuvant vs neoadjuvant



L'immunoterapia neoadiuvante è il gold standard nel TNBC ad alto rischio

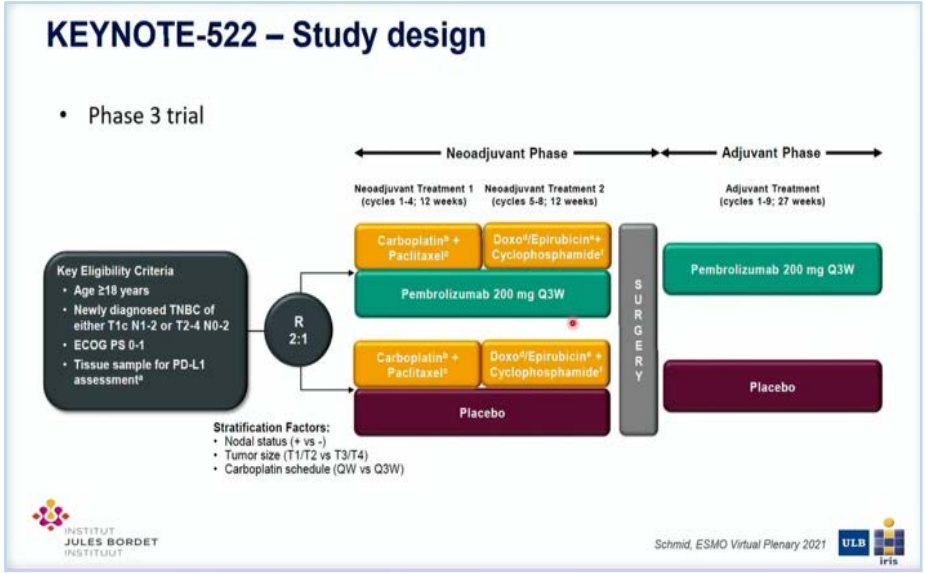


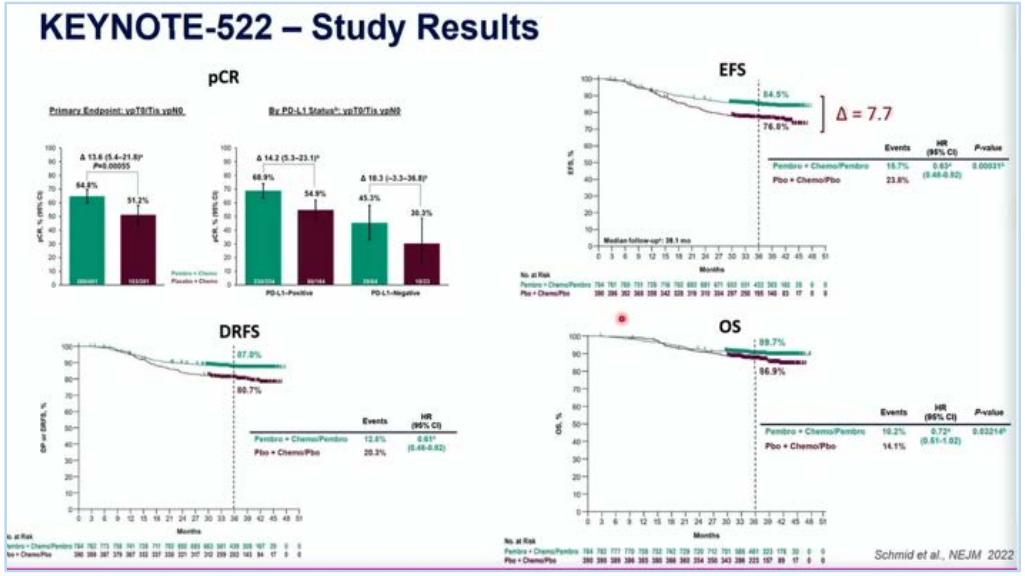
Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) for TNBC:

Trial		Primary Endpoint	Improved pcR?	Improved EFS?	Improved DFS/OS
Keynote-522 (Phase III)	PTX+Cb+Plac→ AC/EC+Plac PTX+Cb+Pembro→ AC/EC+Pembro * Adjuvant Pembro/Pla	pCR &EFS	**Yes-** 55.6 vs.63	**Yes-** 3-y EFS, 76.8% vs 84.5% HR, 0.63 (95% CI, 0.48–0.82)	
IMpassion 031 (Phase III)	nab-PTX+Plac→ AC+Plac nab-PTX+Atezo→ AC+Atezo * Adjuvant Atezo/Plac	pCR in ITT & pCR in PD-L1+	**Yes-** 41 vs 58 P= .004	Not powered - **Nonsig EFS**, HR, 0.76 (95% CI, 0.4–1.44)	
Gepar-Nuevo (Phase II)	nab-PTX + Plac →AC+Plac nab-PTX+Durva→ AC+Durva *No adjuvant durva	pCR	**No-** 44.2 vs 53.4 P= .29		**Yes-** 3-y **IDFS**, 76.9 vs 84.9 HR, 0.48 (p =.036) Improved **DDFS** & **OS**: HR, 0.24 (p = .006)

Adapted from: Spring, L. J Natl Compr Canc Netw 2022;20(6):723–734

Gli **Inibitori di checkpoint immunitari** mirano a sbloccare i meccanismi che le cellule tumorali utilizzano per evadere il sistema immunitario.
Pembrolizumab (anti-PD-1) e Atezolizumab, Durvalumab (anti-PD-L1) ,agiscono bloccando le interazioni tra le proteine PD-1 espressa dalle cellule immunitarie e PD-L1 espressa dalle cellule tumorali.
Questo blocco permette al sistema immunitario di riconoscere e attaccare le cellule tumorali in modo più efficace





Inserimento nuovo Quesito n. 22

Quesito 22: ***Dovrebbe un trattamento neoadiuvante con pembrolizumab + chemioterapia versus chemioterapia essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo ad alto rischio?***

Bilancio beneficio/danno: In considerazione del vantaggio osservato in termini di pCR e EFS, pur in assenza di un vantaggio in OS (dati immaturi), a fronte dell'incremento del carico di tossicità, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore dell'aggiunta di pembrolizumab al trattamento chemioterapico neoadiuvante standard in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo stadio II-III.

ADDENDUM LINEE GUIDA 2022

AIOM

In Italia per il Pembrolizumab, è attualmente attivo sul territorio nazionale un programma di accesso allargato ad uso nominale (EAP) (a partire da Marzo 2022) per pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo ad alto rischio (cT1c cN1-N2; cT2-4 cN0-N2)

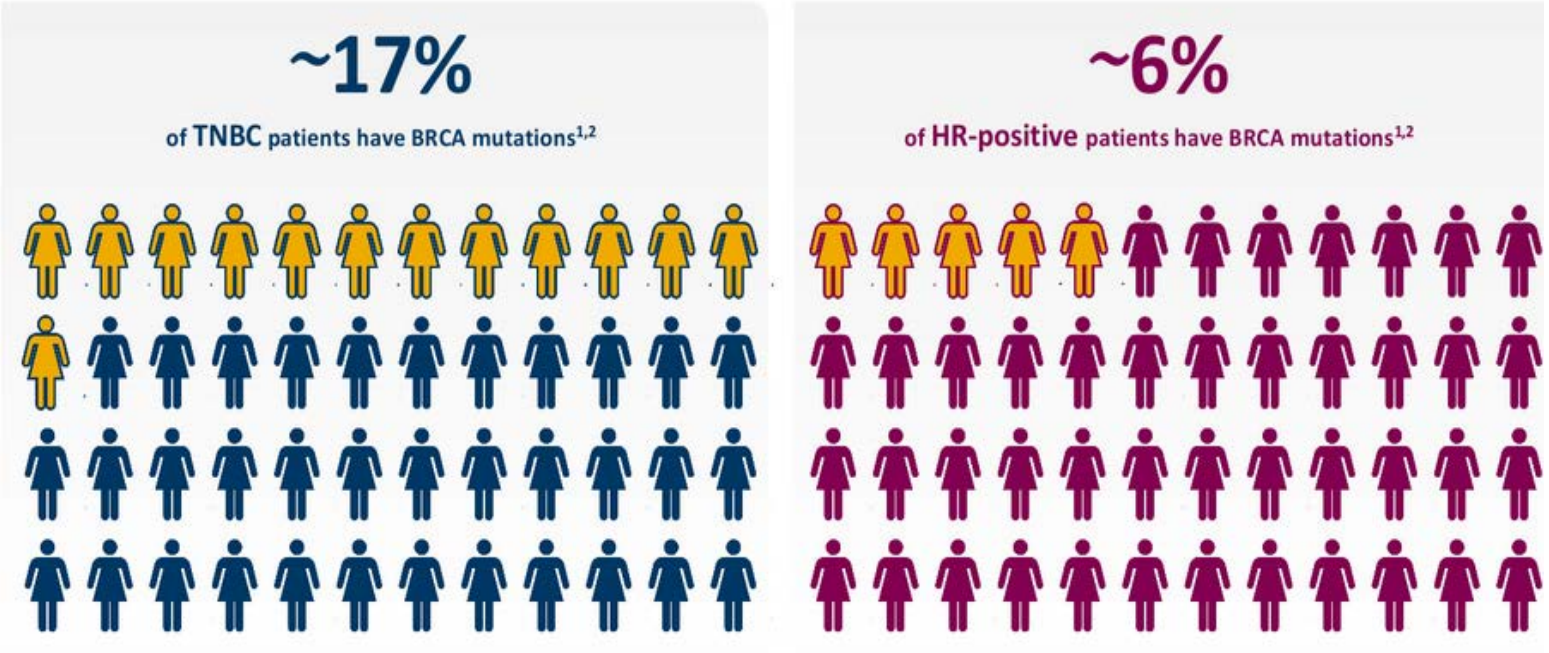
Systemic Therapy for TNBC: Adjuvant Therapy after NAC

- ypT0N0 or pCR: For high risk (stage II or III): adjuvant pembrolizumab
  (if pembro-containing regimen was given preop.)
  *adjuvant pembrolizumab (cat 2A) may be individualized

- ypT1-4, N0 or ypN≥1: -adjuvant pembrolizumab*
  (if pembro-containing regimen was given preop.)
  or
  -Adjuvant capecitabine* (6-8 cycles) (CREATE-X)
  or
  -Adjuvant olaparib* for 1 year if germline BRCA mutation

*there are no data on sequencing/combining these 3; sequential or combined use may be considered in certain patients at high risk of recurrence

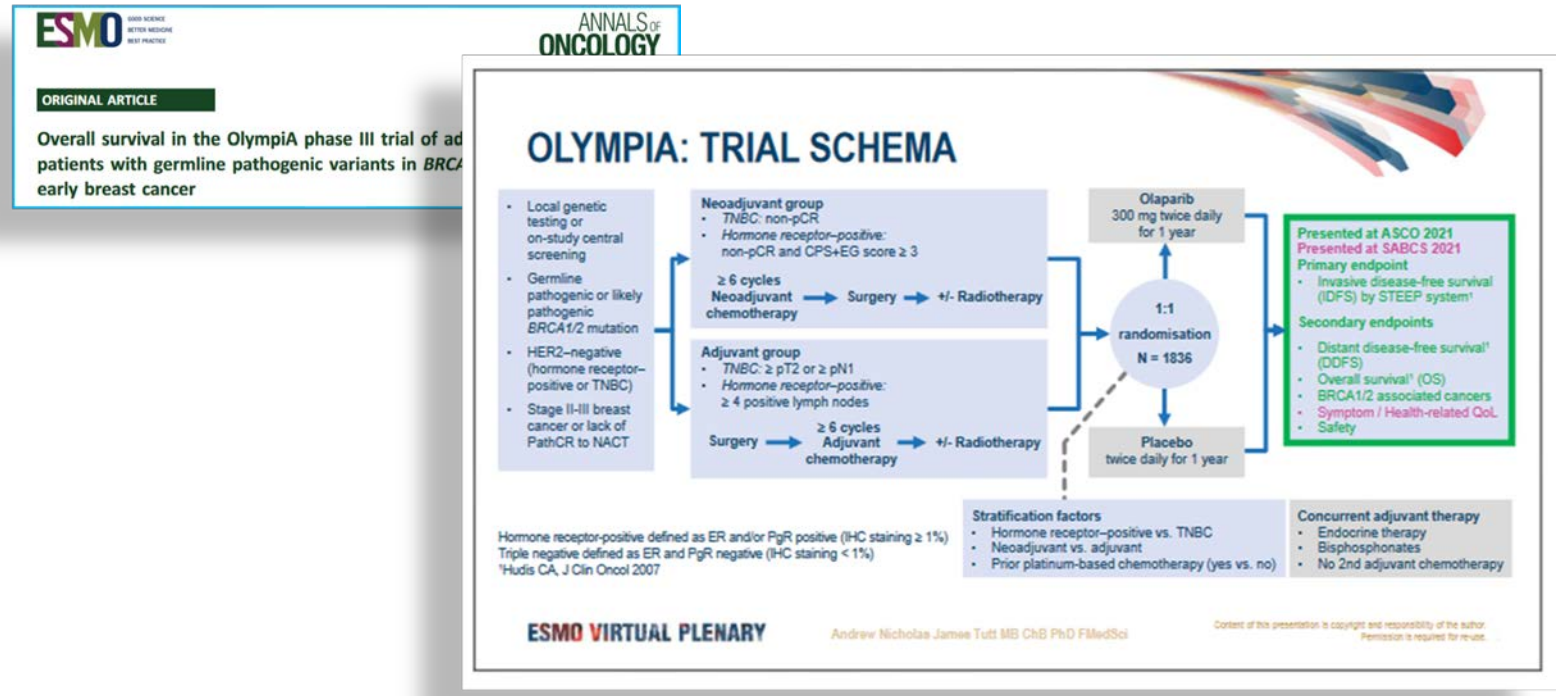
gBRCAm prevalence in unselected breast cancer is ~3%, with a higher prevalence found in patients with TNBC

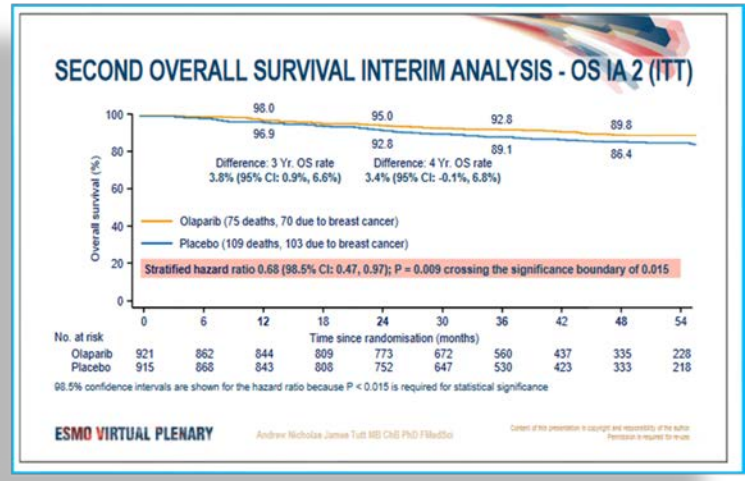


- Le cellule tumorali che presentano mutazioni dei geni BRCA1 o BRCA2, che sono coinvolti nella riparazione del DNA, dipendono maggiormente dalla via di riparazione alternativa mediata dall'enzima PARP per sopravvivere e proliferare. Quando le cellule tumorali con mutazioni BRCA1/2 subiscono danni al DNA, l'enzima PARP viene attivato per riparare il DNA.

- **Le cellule tumorali con mutazioni BRCA1/2 e trattate con gli inibitori di PARP diventano incapaci di riparare correttamente il DNA e subiscono stress e morte cellulare.**

Lo studio randomizzato in doppio cieco **OlympiA** ha confrontato un anno di terapia adiuvante con **Olaparib** verso placebo in pazienti con varianti germinali patogeniche dei geni BRCA1 o BRCA2 (gBRCA1/2pv) e carcinoma mammario HER2-negativo in stadio precoce e ad alto rischio





OS a 4 anni 89.8% Olaparib vs 86.4% placebo (Δ 3.4%, 95% CI -0.1%-6.8%).
IDFS a 4 anni 82.7% Olaparib vs 75.4% placebo (Δ 7.3%, 95% CI 3.0%- 11.5%)
DDFS a 4 anni 86.5% Olaparib vs 79.1% Placebo (Δ 7.4%, 95% CI 3.6%-11.3%).

Ad un **follow-up mediano di 3.5 anni**, la seconda analisi ad interim ha dimostrato un **vantaggio in OS statisticamente significativo a favore del braccio con olaparib** rispetto al braccio placebo

Le analisi di sottogruppo per OS, IDFS, e DDFS hanno confermato il beneficio nei principali sottogruppi esaminati.

ADDENDUM LINEE GUIDA 2022

Aiom

In considerazione del **vantaggio osservato in termini di iDFS, DDFS, OS, secondi tumori**, tenuto conto dell'impatto non detrimentale in termini di qualità di vita e dell'impatto in termini di tossicità, il Panel ha giudicato il **bilancio beneficio/danno a favore di olaparib in pazienti con mutazione germinale BRCA1/2 affetti da neoplasia mammaria HER2-negativa (a recettori positivi o negativi) ad alto rischio di recidiva.**

La direzione e la forza della raccomandazione verranno definite non appena olaparib sarà autorizzato da parte di AIFA.

Si ribadisce che in Italia olaparib è disponibile nell'ambito di un programma ad uso compassionevole *(a partire da Maggio 2022)* per il trattamento adiuvante di pazienti con neoplasia della mammella in stadio precoce, HER2-negativo e con mutazioni germinali nei geni BRCA1/2, che presentino caratteristiche istopatologiche ad alto rischio e che abbiano completato il trattamento loco-regionale e la chemioterapia (neo/adiuvante).

ADDENDUM LINEE GUIDA 2022

AIOM

5) Counseling genetico finalizzato al trattamento (11, precedentemente capitolo 13)

Aggiornamento criteri per l'accesso al test

Aggiornamento Tabella 22 (precedentemente Tabella 26)

Storia personale di:
Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare
Uomo con carcinoma mammario
Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
Donna con carcinoma mammario ≤40 anni
Donna con carcinoma mammario triplo negativo
Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
Donna con carcinoma mammario in stadio iniziale a recettori ormonali positivi e ≥ 4 linfonodi positivi
Donna con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi con precedente CT neoadiuvante, residuo di malattia e CPS/EG score≥3
Donna con carcinoma mammario metastatico recettori ormonali positivi/HER2-negativo già sottoposta a chemioterapia con antracicline/taxani e trattamento endocrino (qualora possibili), in progressione dopo inibitori di CDK 4/6 per la malattia avanzata.
Storia personale di carcinoma mammario 46-50 anni e familiarità di primo grado* per:
Carcinoma mammario <50 anni
Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età
Carcinoma mammario bilaterale
Carcinoma mammario maschile
Carcinoma del pancreas
Carcinoma della prostata
Storia personale di carcinoma mammario >50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, pancreatico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei)

**Presenza di un familiare di primo grado (genitore, fratello/sorella, figlio/a) con le caratteristiche di malattia specificate. Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).*

Prec < 60 aa

New

CONSIDERAZIONI

- ✓ **Il trattamento delle neoplasie della mammella in fase precoce è in continua evoluzione e si arricchisce di nuove opportunità terapeutiche**
- ✓ **L'implementazione dello Screening permetterà di intercettare sempre più tumori in fase precoce con conseguente possibilità de -escalare la successiva terapia oncologica**
- ✓ **La biopsia della lesione e l'esame istologico permettono di ottenere informazioni prognostiche e predittive necessarie per la pianificazione terapeutica**
- ✓ **La strategia del trattamento è importante che venga discussa in ambito multidisciplinare perché le scelte terapeutiche, soprattutto negli istotipi triplo negativi e HER 2 positivi, possono impattare sulla sopravvivenza**