



AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA  
Città della Salute e della Scienza di Torino

SC FORMAZIONE PERMANENTE  
E RAPPORTI CON L'UNIVERSITÀ



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte



**WORKSHOP**

**14**  
**DICEMBRE**  
**2023**

CRPT- PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING  
PER IL TUMORE DELLA MAMMELLA

**PREVENZIONE S E R E N A**

**LO SCREENING PER  
LA MAMMELLA**

**Dai più buoni ai più cattivi ....  
Il punto di vista dell'Oncologo**



Dr.ssa Vandone Anna Maria  
**Oncologia Medica**  
**Breast Unit**

**Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle – Cuneo**

## **BREAST CANCER**

**La possibile guarigione**

**Patologia complessa ed eterogenea**

**Subtype ed OUTCOME: dai più buoni ai più cattivi**

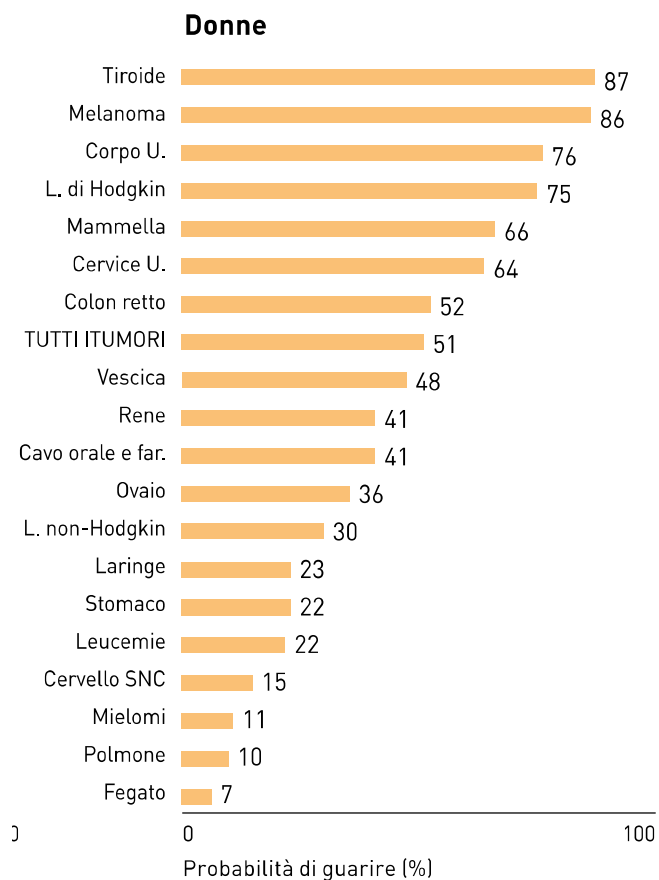
**Evoluzione del trattamento medico oncologico**

**Importanza del trattamento medico neoadiuvante**

**La malattia Triplo Negativa**

**La malattia HER2 positiva**

**La malattia Luminale**



## 66%

### E' la probabilità di guarire di BC in Italia oggi

#### Le componenti di questo successo

Screening

Partecipazione delle donne e la consapevolezza ed attenzione al problema

Diffusione territoriale delle Breast Unit

Applicazione di trattamento multimodale ed adeguato al rischio

## 33%

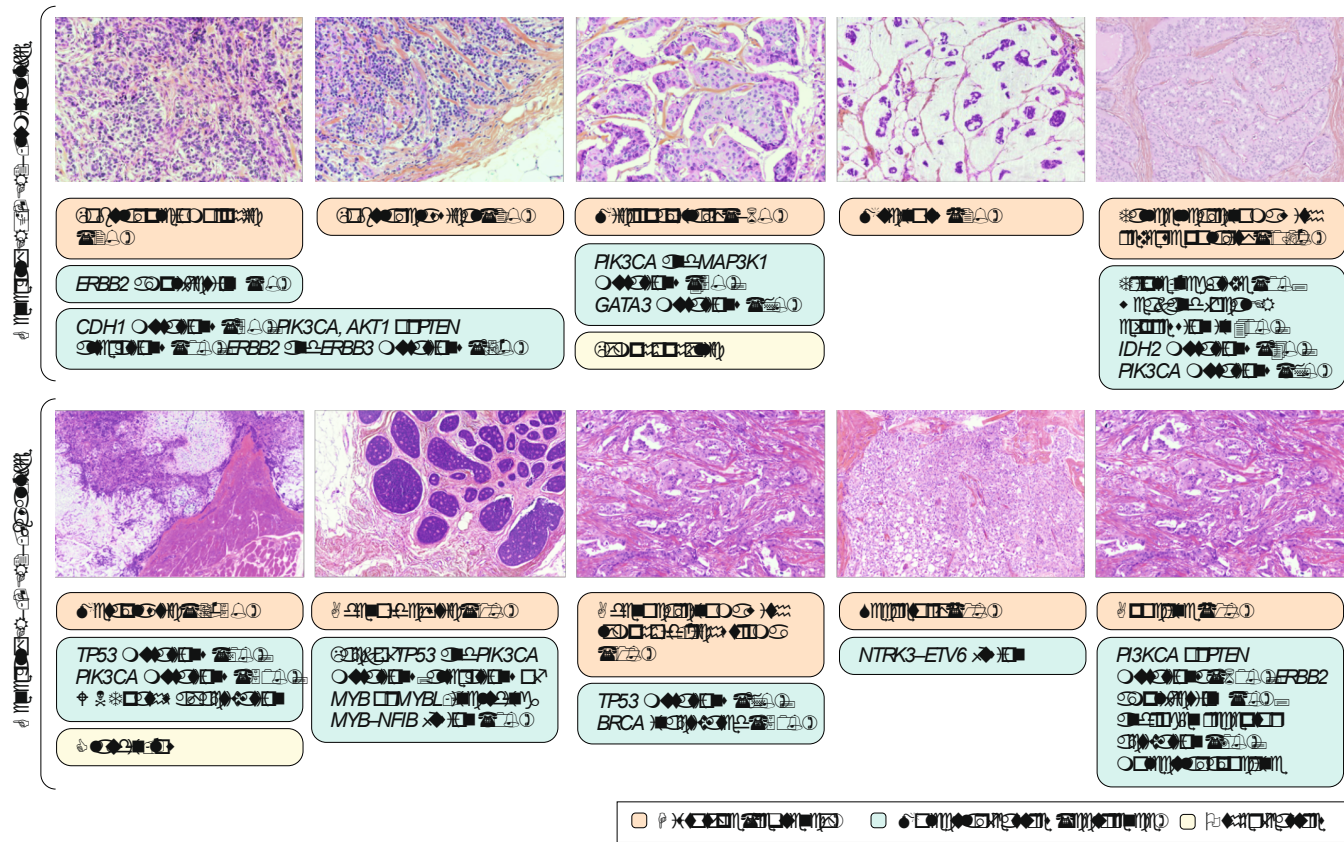
### E' la probabilità di non ottenere la guarigione

Conseguenza di problematiche ad oggi irrisolte legate alla prevenzione, al miglioramento della diagnostica, al capire cosa provochi una ricaduta, la progressione tumorale e capire come prevenirla. Capire inoltre come migliorare i trattamenti (chi dovrebbe essere trattato e come), perché si sviluppi resistenza alle cure e come prevenirla, prevenirla e superarla.

La risoluzione di tutte queste problematiche è complicata dal fatto che il BC non è una malattia unica ma una condizione eterogenea dal punto di vista anatomopatologico, molecolare, clinico e di risposta ai trattamenti

## Eterogeneità anatomopatologica

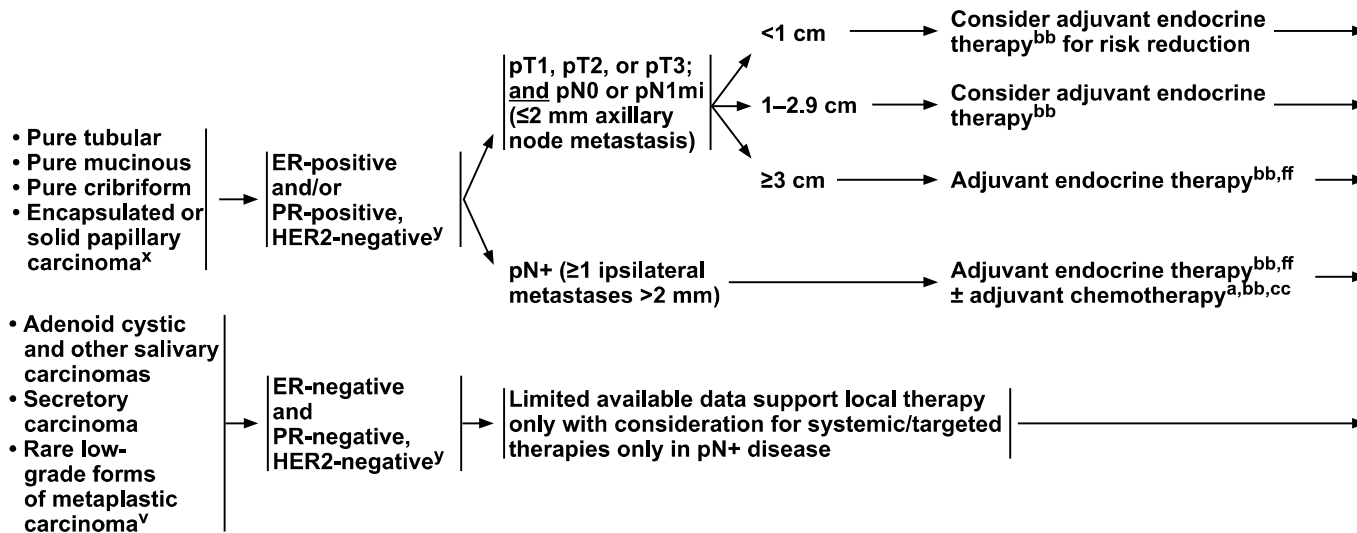
La forma più comune di neoplasia invasiva mammaria è il carcinoma Non Special Type  
 Esistono poi forme speciali di neoplasia mammaria con caratteristiche uniche istopatologiche e cliniche  
 La relativa rarità di ciascun sottotipo ne rende difficoltoso lo studio e lo sviluppo di solide evidenze  
 Dal punto di vista Oncologico è importante avere un patologo con esperienza in patologia mammaria, per individuare queste pazienti ed indirizzare correttamente il trattamento medico



Weigelt B. Nat. Rev. Clin. Oncol 2009  
 Harbeck N. NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS 2019  
 Loibl S. Lancet 2021

# Breast Cancer

## SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: FAVORABLE HISTOLOGIES<sup>r,w</sup>



Le forme speciali di carcinoma mammario, considerate a prognosi favorevole subiscono un trattamento locoregionale sovrapponibile alle forme più comuni di BC

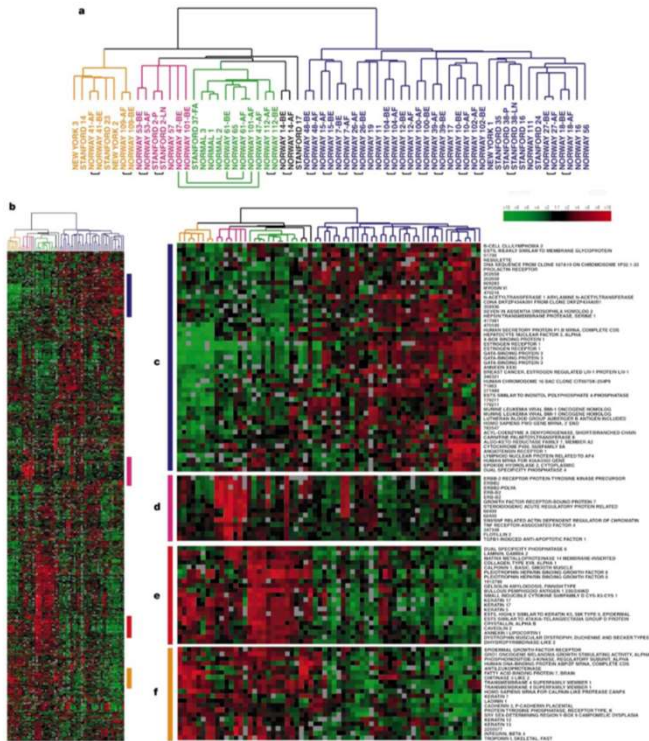
Ci riferiamo a forme pure di carcinoma tubulare, mucinoso, cribriforme. Sono istotipi generalmente a recettori ormonali positivi e per i quali la terapia medica principale è rappresentata dalla sola ormonoterapia.

L'uso della chemioterapia in questi casi va discussa unicamente in presenza di metastatizzazione linfonodale ascellare

Tra le forme a prognosi favorevole con fenotipo triplo negativo invece troviamo l'adenoido cistico, neoplasie salivari, secretorie e rare forme di metaplastici di basso grado

Anche in questi casi, il trattamento medico con chemioterapia deve essere considerato solo in presenza di malattia linfonodale ascellare

## Molecular portraits of human breast tumours



### Eterogeneità molecolare

Nel 2000 C. Perou sosteneva che la diversa storia naturale e responsività ai trattamenti delle neoplasie mammarie, potesse essere sostenuta da una diversità nei patterns di espressione genica che potevano essere catturati dai cDNA microarray

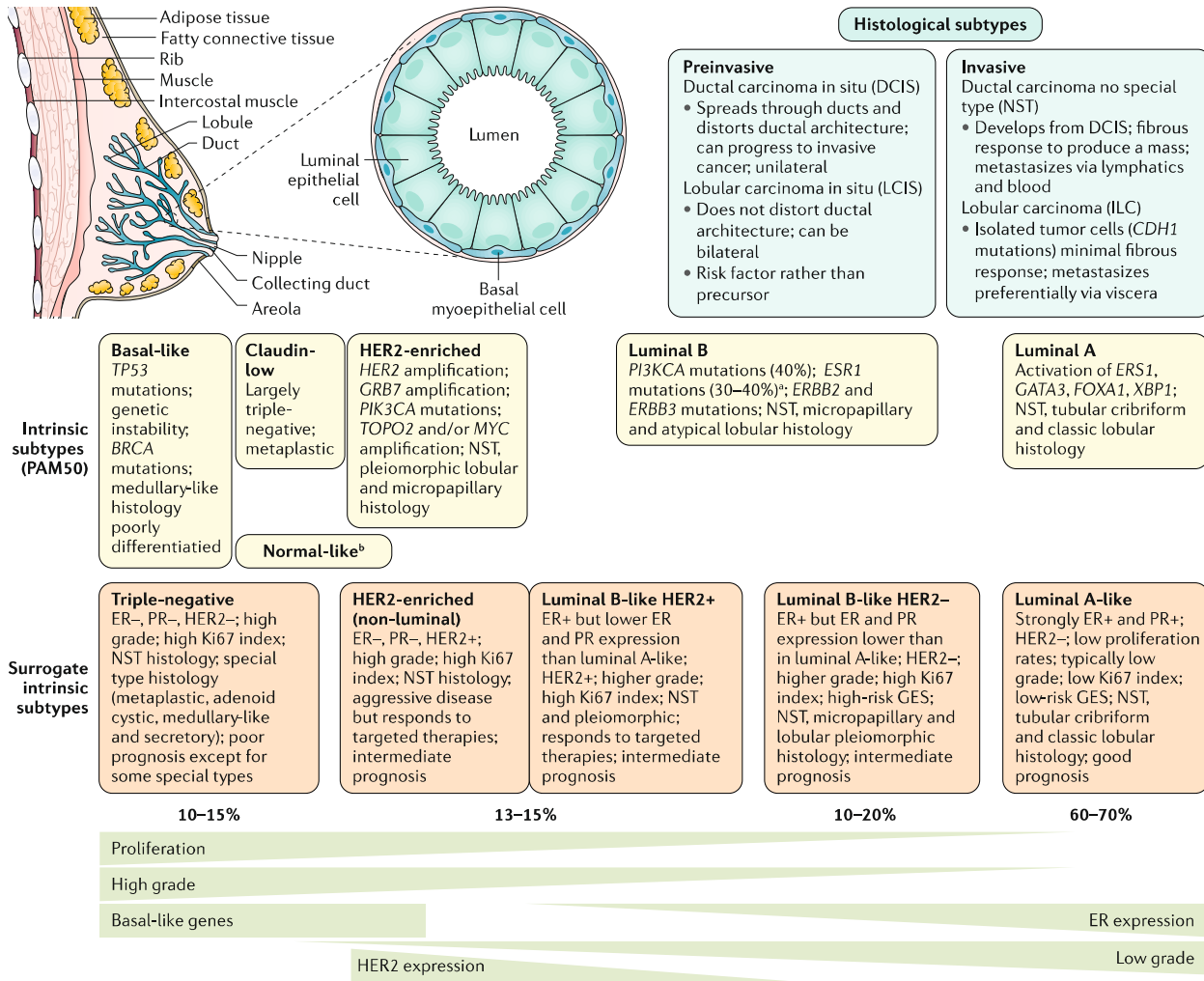
Grazie ai suoi studi si arrivò a definire la prima classificazione molecolare dei Breast Cancer che definiva 4 sottotipi

- luminal A
- luminal B
- basal-like
- HER2- enriched

Questa classificazione aveva l'intento di spostare il management clinico del Breast Cancer da un approccio basato sul tumor burden ad uno basato sulle caratteristiche biologiche intrinseche di malattia. La classificazione molecolare delle neoplasie mammarie è oggi parte essenziale della ricerca



# Breast Cancer: patologia complessa ed eterogenea



## Eterogeneità anatomopatologica

## Eterogeneità molecolare

## Eterogeneità clinica

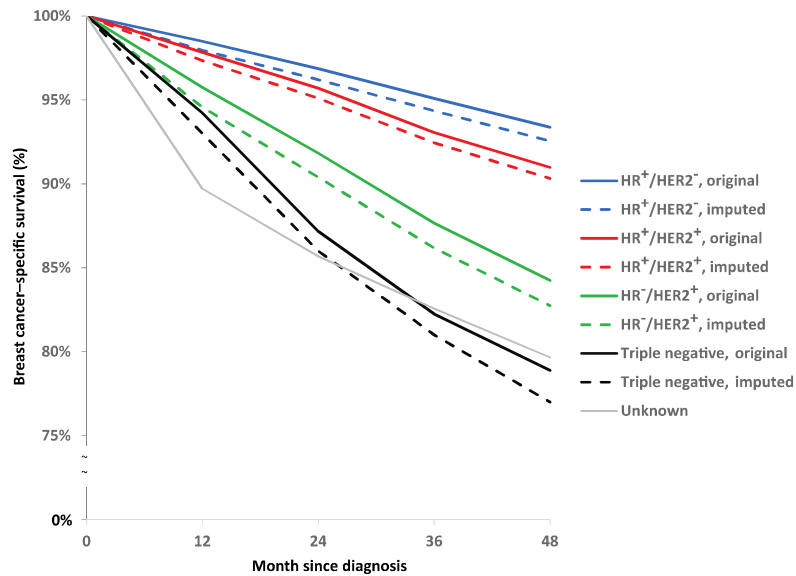
Nella pratica clinica è applicabile una classificazione «surrogata» di quella molecolare sulla base dell'espressione del Recettore Estrogenico e di HER2

Distinguiamo 3 grandi sottotipi di Breast Cancer

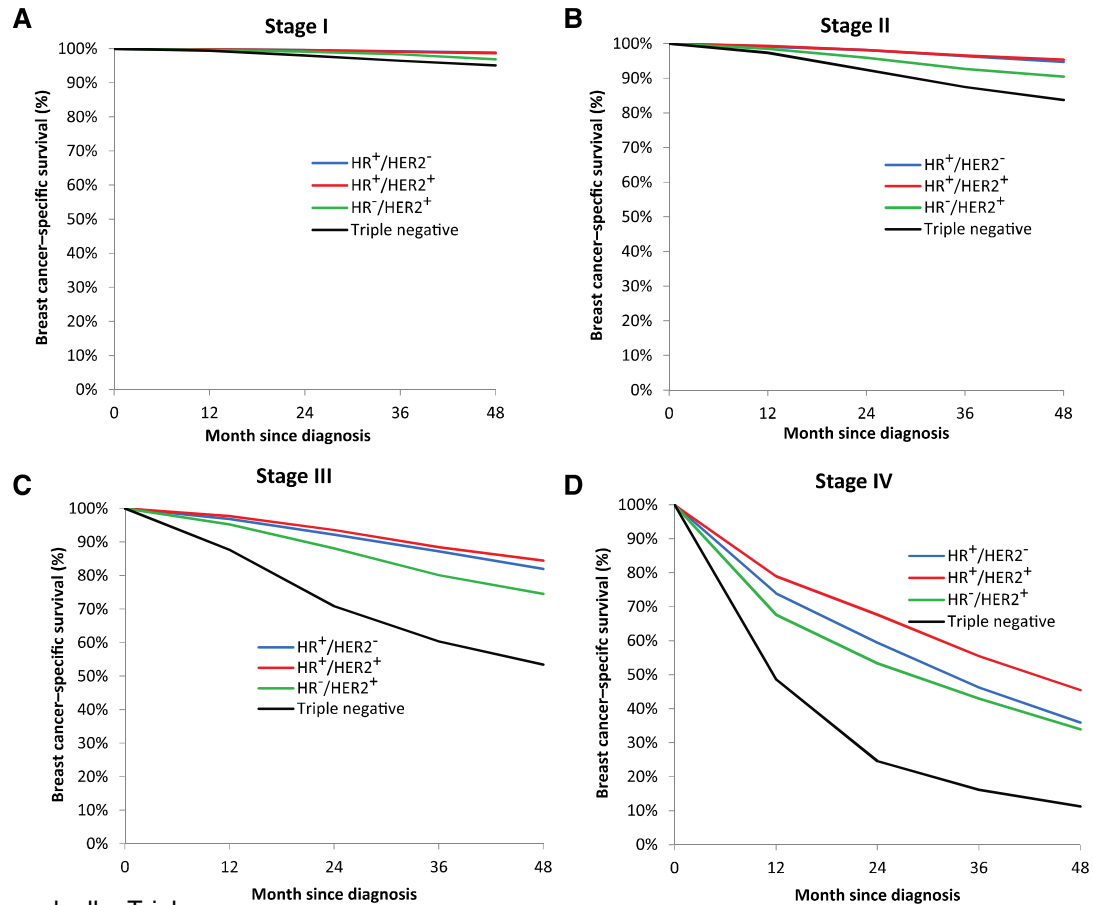
- 1) Neoplasie Ormonoresponsive → espressione dei Recettori Ormonali
- 2) Neoplasie HER2 positive → espressione del Recettore HER2
- 3) Neoplasie Triplo negative → Assenza di espressione di HR ed HER2

Per le quali disponiamo di specifici iter terapeutici

Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States



Il sottotipo di neoplasia mammaria ha impatto sulla prognosi  
 Le malattie Ormonoresponsive hanno migliore sopravvivenza rispetto alle HER2 positive ed alle Triplo negative  
 Oltre al sottotipo specifico, la stadiazione iniziale di malattia ha un impatto significativo sulla sopravvivenza





Il trattamento medico del Breast Cancer è in costante evoluzione

**Sostanziali progressivi e continui miglioramenti della sopravvivenza**

Strategia di trattamento è essenzialmente adattata al rischio

**Strategie di de-escalation per i rischi più bassi e di escalation per gli alti rischi**

La ricerca è volta allo sviluppo di trattamenti mirati sulla biologia tumorale

L'aumento delle diagnosi di piccoli tumori invasivi ha ovviamente portato la comunità scientifica ad interrogarsi sulla de-escalation delle cure per evitare un sovra-trattamento

Il management dell'Early Breast Cancer è basato essenzialmente su

- Tumor Burden            TNM
- Sottotipo                Luminale – HER2 – TNBC
- Paziente

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1*	N0	M0
Stadio I B	T0 T1*	N1 mi N1 mi	
Stadio IIA	T0 T1* T2	N1** N1** N0	M0
Stadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stadio IIIA	T0 T1* T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Stadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

Loibl Lancet 2021

Harbeck N. NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS 2019

Agostinetti E. Nature reviews Clinical Oncology 2022

AIOM Linee Guida Carcinoma della Mammella 2021

## Il trattamento chemioterapico neoadiuvante pre-operatorio

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

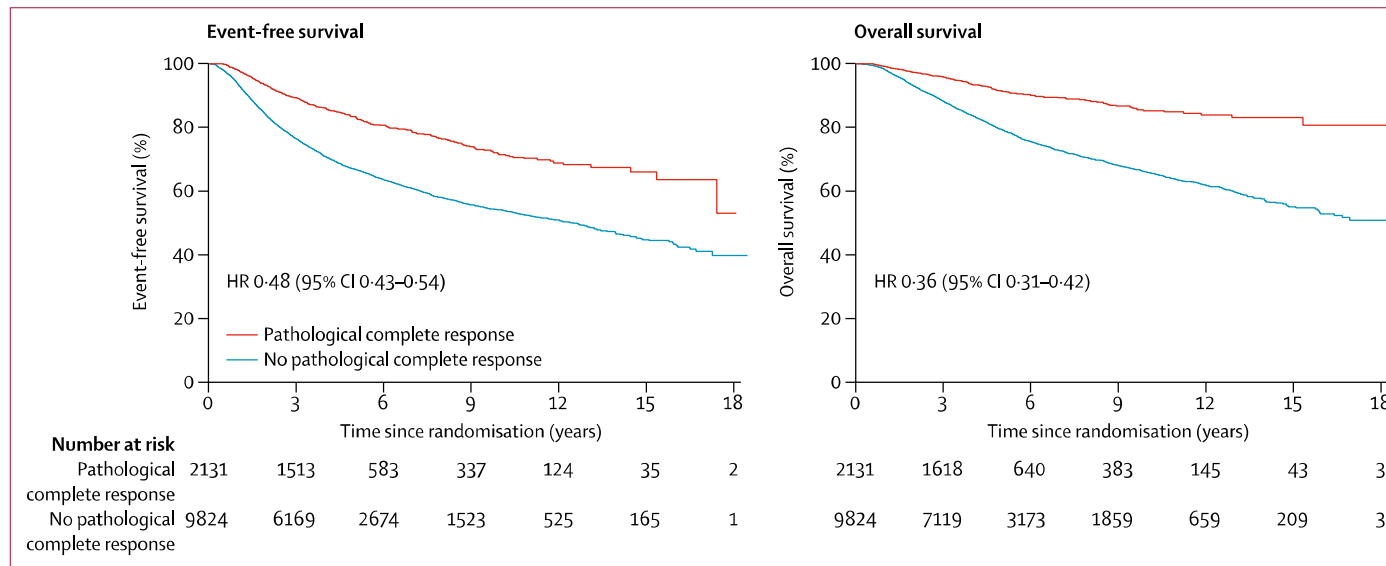
Poi applicato a **tumori operabili** per migliorare l'approccio chirurgico e permettere una terapia conservativa

**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 permettendo decisione pCR-guidata su **Escalation o De-escalation** delle successive terapie adiuvanti

**Obiettivo** → raggiungimento della risposta patologica completa

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)**

## In chi viene effettuata una chemioterapia pre-operatoria

### Breast cancer inoperabile ab initio:

- Carcinoma infiammatorio
- Malattia bulky cN2 o cN3
- cT4

### Preferita per Breast cancer operabile ab initio:

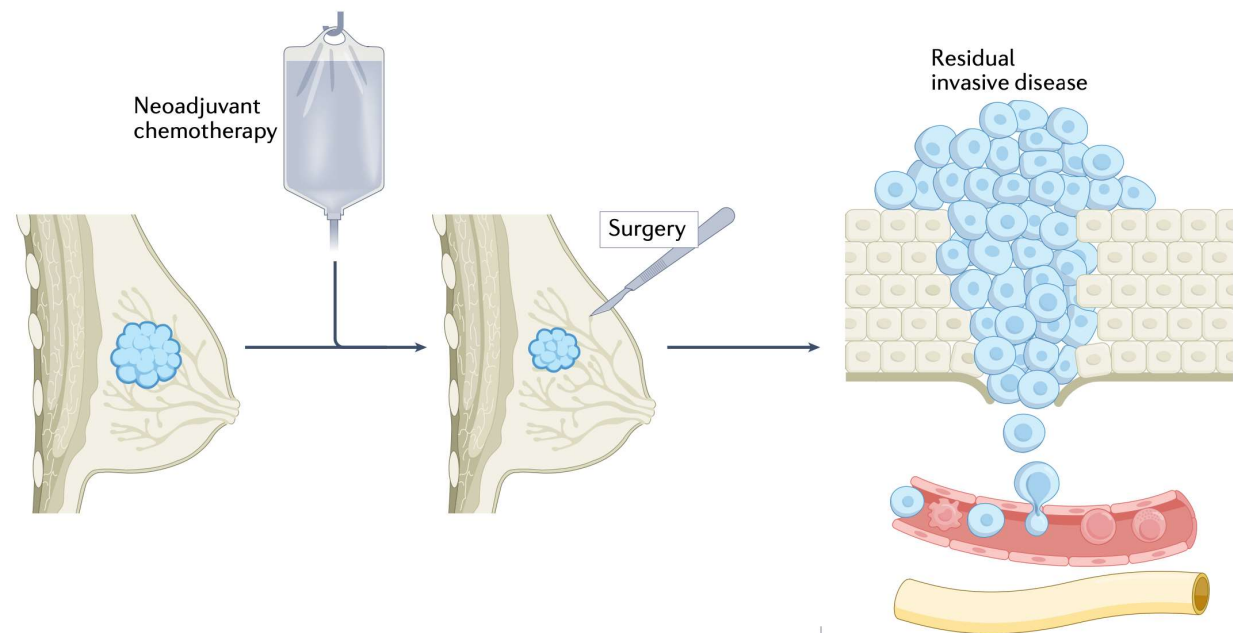
- HER2+ e TNBC, se  $\geq$ cT2 or  $\geq$ cN1
- Neoplasie estese relativamente alla Taglia mammaria in pazienti che desiderano conservare la mammella
- Malattia cN+ che può essere convertita a cN0

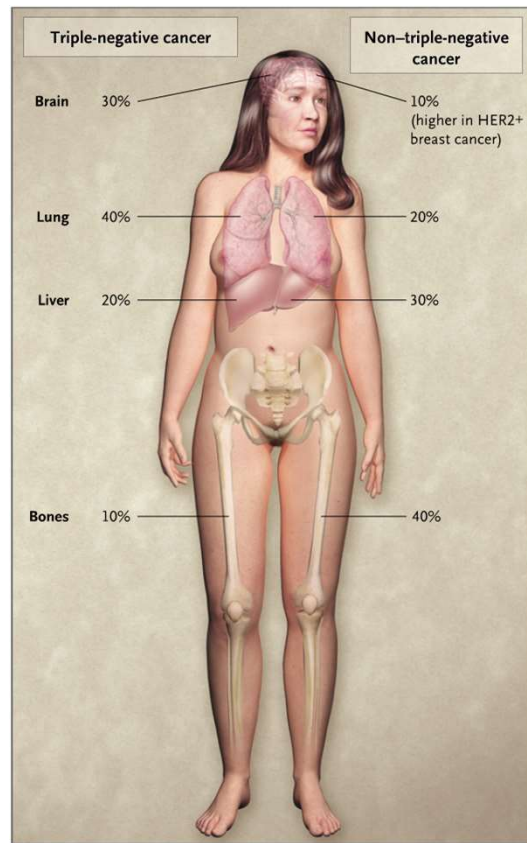
### Da considerare per cT1c cN0

- HER2+ e TNBC

### Non candidabili ad una CT pre-operatoria

- Pazienti con estesa malattia in situ con impossibilità a definire l'esatta estensione della componente invasiva
- Pazienti con estensione di malattia non definibile
- Pazienti con neoplasie non palpabili, non clinicamente identificabili



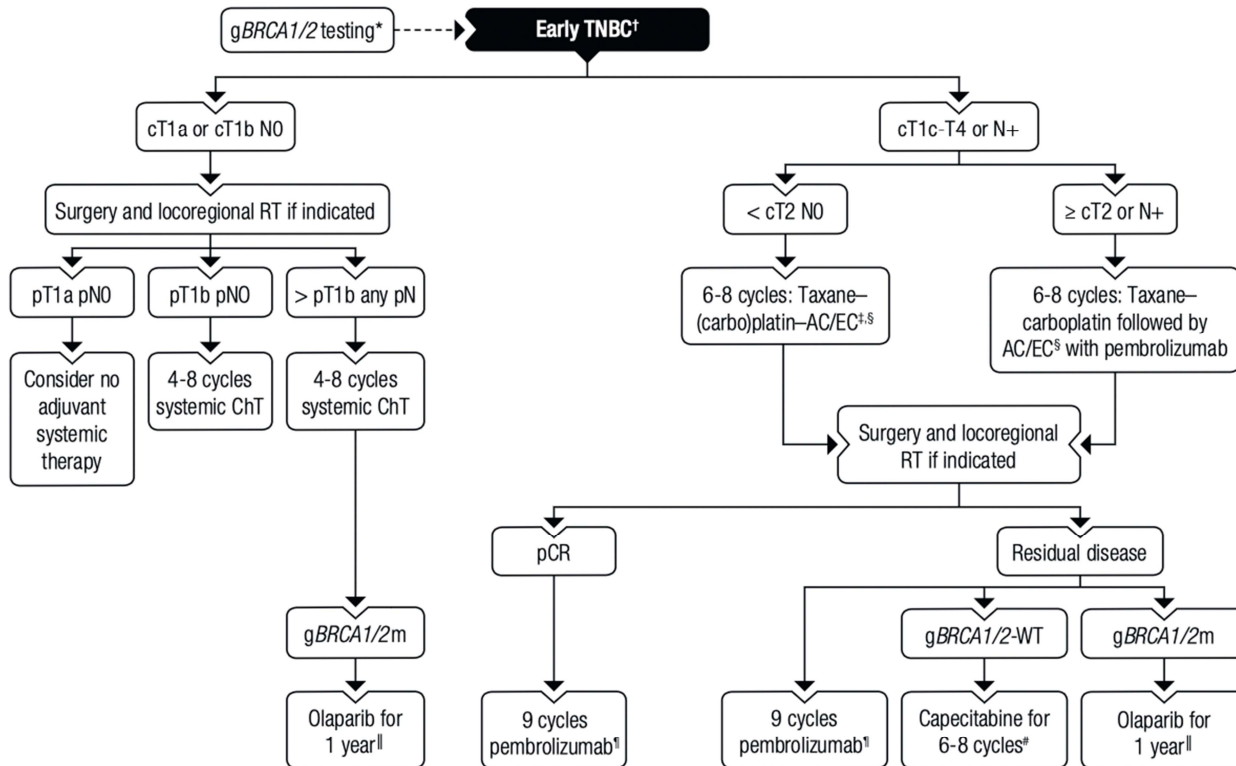


## Caratteristiche di presentazione della malattia Triplo negativa

- Donne mediamente più giovani
- Neoplasie G3
- Neoplasie con diametri mediamente maggiori alla diagnosi
- Generalmente la diagnosi è clinica (70%)
- Spesso si presentano con Cancro intervallo
- Alto rischio di metastatizzazione dopo la diagnosi
- Picco di recidive tra 1-3 anni
- Maggior parte dei decessi entro i primi 5 anni dalla diagnosi

# Breast Cancer: la malattia TRIPLO NEGATIVA

## MANAGEMENT OF EARLY TNBC



### Considerazioni sull'algoritmo terapeutico dell'Early TNBC

#### Lesioni di dimensioni ≤ 1 cm ed N0

1. Indicazione a chirurgia upfront
2. Omissione di CT adiuvante ammessa solo per pT1a N0

#### Lesioni tra 1 – 2 cm ed N0

1. Indicazione a NACT
2. La NACT **NON deve essere** potenziata da immunoterapia
3. Se pCR la paziente ha completato il trattamento medico
4. Se NON-pCR opzione di chemioterapia Capecitabina oppure Olaparib adiuvante se BRCA mutata

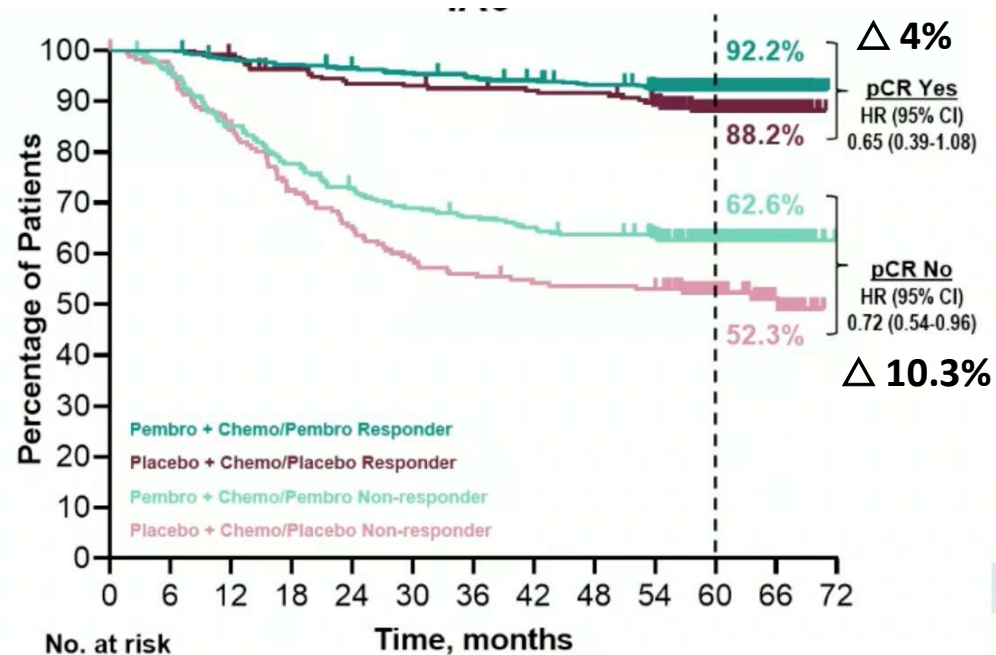
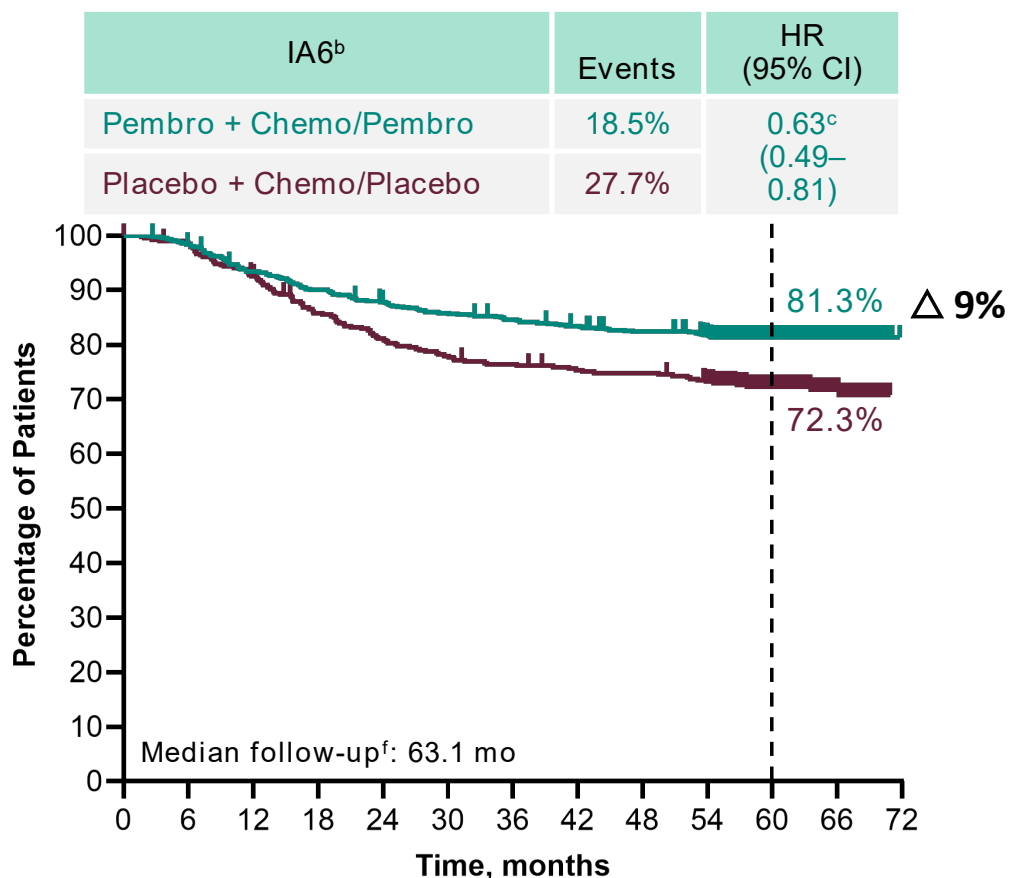
#### Lesioni ≥ 2 cm oppure N+

1. Indicazione a NACT
2. La NACT **e' potenziata da immunoterapia**
3. Se pCR la paziente **prosegue** immunoterapia adiuvante
4. Se NON-pCR la paziente prosegue immunoterapia adiuvante (altre opzioni chemioterapia capecitabina oppure PARPin adiuvante se BRCA mutata)

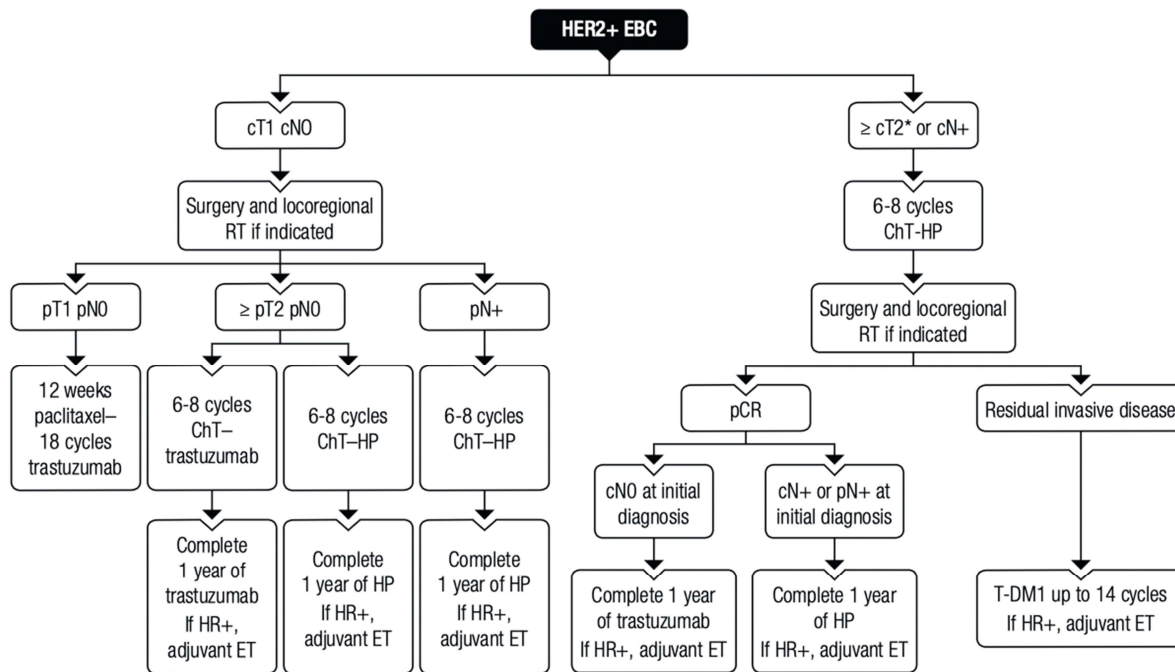
Stadiazione iniziale guida l'escalation del trattamento  
 Problema di questo setting → diagnosi precoce



## EFS dello studio Keynote 522 trial overall e in base al raggiungimento della pCR



## MANAGEMENT OF HER2-POSITIVE EBC



\*Tumours < 2cm can be considered for neoadjuvant therapy  
 c, clinical; ChT, chemotherapy; EBC, early breast cancer; ET, endocrine therapy; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HP, trastuzumab-pertuzumab; HR, hormone receptor; N, node; p, pathological; pCR, pathological complete response; RT, radiotherapy; T, tumour; T-DM1, trastuzumab emtansine

Stadiazione iniziale guida l'escalation del trattamento  
 Problema di questo setting → possibile sovratrattamento dei tumori subcentimetrici

Considerazioni sull'algoritmo terapeutico dell'Early HER2+ BC  
 Il cardine del trattamento è la chemioterapia in associazione ad Ab monoclonali anti-HER2

### Lesioni di dimensioni < 2 cm ed N0

1. Chirurgia upfront
2. CT adiuvante secondo schema Tolanev (12 we) + Trastuzumab per 1 anno
3. cT1c N0 possono essere considerati per NACT

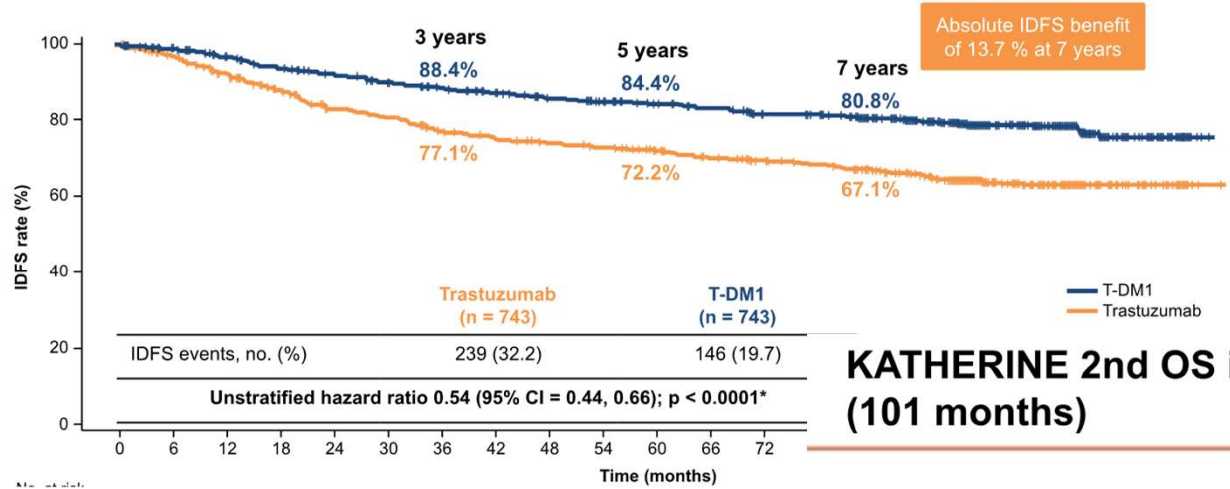
### Lesioni operate pN+ oppure > pT2 pN0

1. Indicazione a CT adiuvante
2. CT 6-8 cicli
3. Trastuzumab e/o doppio blocco in associazione alla CT
4. Terapia anti-HER2 per 1 anno

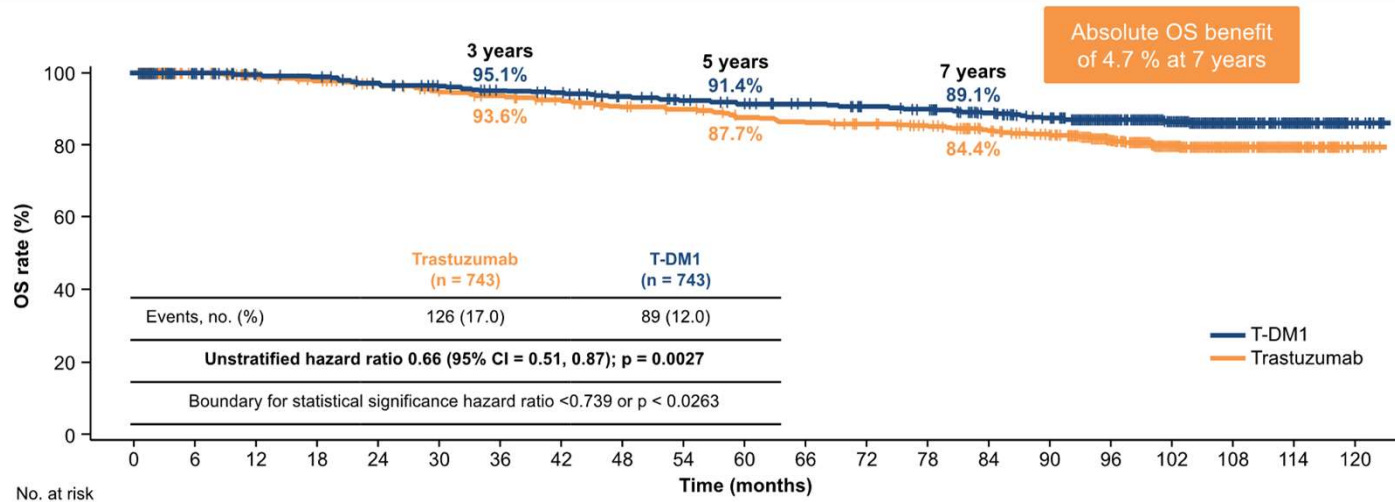
### Lesioni ≥ 2 cm oppure N+

1. Indicazione a NACT
2. La NACT e' potenziata da doppio blocco Trastuzumab e Pertuzumab
3. Se pCR la paziente prosegue terapia anti-HER2 a completare 1 anno di terapia
4. Se NON-pCR la paziente prosegue chemioterapia adiuvante con TDM1

## KATHERINE IDFS final analysis; median follow-up 8.4 years (101 months)



## KATHERINE 2nd OS interim analysis; median follow-up 8.4 years (101 months)



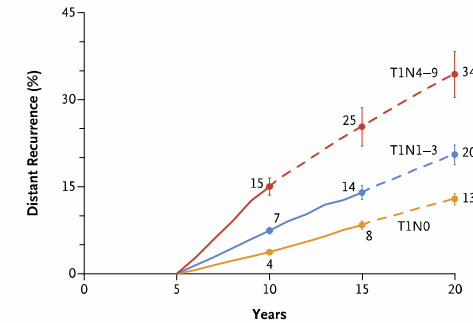
# Breast Cancer: la malattia luminale

E' la forma più comune di Breast Cancer (65% della casistica complessiva)  
 La prognosi dipende dalla stadiazione anatomica, dal grading e dalle informazioni genomiche oggi disponibili  
 Tutte le neoplasie luminali devono essere sottoposte a terapia ormonale adiuvante  
 IL rischio di ricaduta persiste per un lungo periodo di tempo con late recurrences riportate anche oltre i 10 anni dalla diagnosi

Nell'analisi dell'EBCTCG del 2017  
 Analisi di oltre 60.000 pazienti con HR+ EBC  
 Pazienti che avevano ricevuto i classici 5 anni di ormonoterapia adiuvante negli anni '90

L'analisi ha confermato che il rischio di ricaduta a distanza tardivo era fortemente correlato alla stadiazione basale T-N  
 Il rischio di ricaduta a 20 anni varia da un 13% per le pazienti con piccoli tumori T1N0 sino al 41% delle pazienti T2 con 4-9 linfonodi ascellari positivi  
 Probabilmente il rischio di ricaduta osservato, è sovrastimato rispetto al rischio di ricaduta odierno, con l'uso dei più contemporanei regimi di trattamento. Visto il rischio prolungato di ricaduta in questo sottotipo, è stato molto l'interesse della ricerca sul prolungamento della terapia ormonale per migliorare l'outcome delle pazienti  
 La durata della terapia ormonale è stata storicamente di 5 anni ma oggi, un'estensione a 7-10 anni di trattamento può ulteriormente ridurre il rischio ed aumentare la sopravvivenza in particolare negli alti stadi

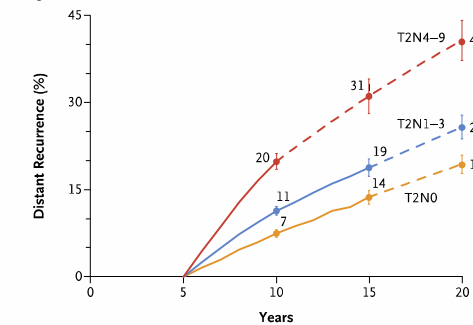
A T1 Stage



No. at Risk	5	10	15	20
T1N4-9	3,832	1193	214	32
T1N1-3	14,342	5138	817	154
T1N0	19,402	8020	2345	440

No. of Events — annual rate (%)	5	10	15	20
T1N4-9	391 (3.2)	68 (2.6)	11 (2.2)	
T1N1-3	734 (1.5)	162 (1.5)	35 (1.7)	
T1N0	509 (0.8)	218 (1.0)	58 (1.0)	

B T2 Stage



No. at Risk	5	10	15	20
T2N4-9	4,952	1517	285	51
T2N1-3	10,950	3551	614	114
T2N0	9,445	3901	1129	218

No. of Events — annual rate (%)	5	10	15	20
T2N4-9	688 (4.5)	106 (3.3)	12 (1.7)	
T2N1-3	842 (2.4)	134 (1.8)	28 (1.9)	
T2N0	512 (1.6)	152 (1.4)	37 (1.3)	

Huppert LA CA Cancer J Clin. 2023

Esmo Pocket Guidelines 2023

<https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-webapp/toc/index.php?subjectAreald=8&loadPdf=1>

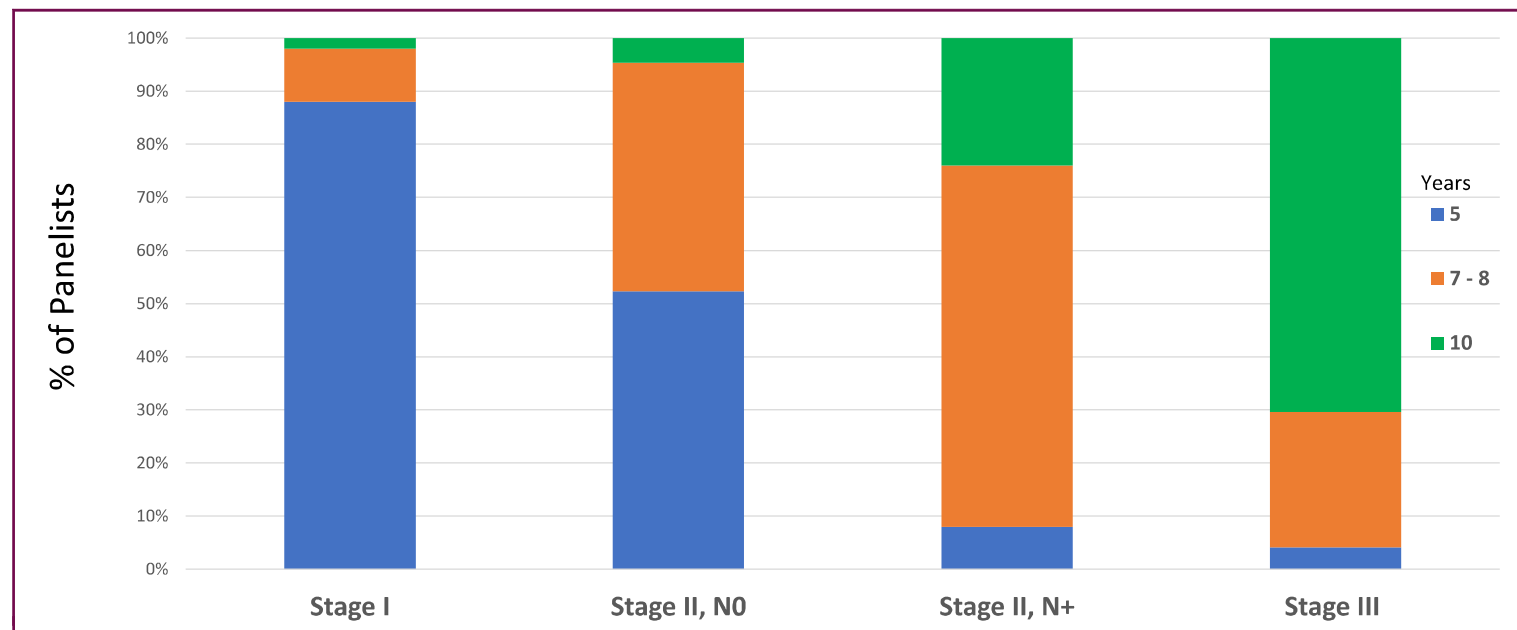
Pan H. NEJM 2017

## Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023

Raccomandazioni del panel di esperti di St. Gallen del 2023 circa la durata della OT adiuvante in base alla stadiazione di malattia

Vengono favoriti:

- 5 anni di OT per gli Stadi I
- 10 anni di OT per gli Stadi III
- 7-8-10 anni per gli stadi II in crescendo soprattutto se N+



## Come identificare l'alto rischio da sottoporre a CT adiuvante ?

Le neoplasie luminali ad alto rischio clinico devono essere sottoposte a trattamento chemioterapico adiuvante

- $N \geq 2$
- N+ premenopausa
- Malattie localmente avanzate

Nei casi in cui vi sia incertezza nell'indicazione ad una chemioterapia adiuvante, dopo aver valutato tutte le caratteristiche cliniche e patologiche del singolo caso, il test genomico è di aiuto nella decisione

Nella tabella i criteri ministeriali per la prescrizione appropriata di un test  
 Chi sono le pazienti a basso rischio per cui dai soli criteri anatomopatologici NON deve essere valutato l'uso di una chemioterapia adiuvante

G1 T1 a-b KI67 < 20% ER > 80% N0

La categoria dei rischi «intermedi» è ampia e l'applicazione di un test Genomico che ci aiuta a risparmiare chemioterapia nelle pazienti NON ad alto rischio

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

Huppert LA CA Cancer J Clin. 2023  
 Esmo Pocket Guidelines 2023

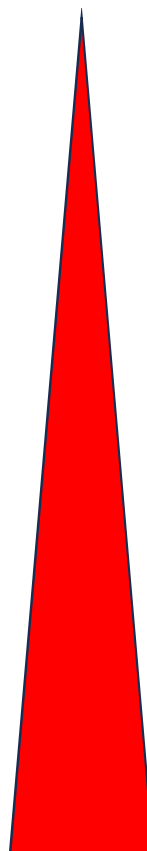
<https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-webapp/toc/index.php?subjectAreaId=8&loadPdf=1>  
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/07/07/21A04069/sg>



## Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023

Table 3. Systemic therapy for ER-positive HER2-negative breast cancer

Anatomic stage	TN	Type and duration of endocrine therapy <sup>a</sup>	Ovarian suppression	Chemotherapy <sup>b</sup> /abemaciclib		Olaparib
				Premenopausal	Postmenopausal	Premenopausal and postmenopausal
Stage I	T1ab N0 T1c N0	AI or Tam, 5 years <sup>c</sup> AI or Tam, 5 years	No OFS Consider OFS and AI/Tam for higher risk, particularly those warranting chemotherapy, age <40 years, high grade, or intermediate genomic scores (e.g. recurrence score 16-25)	No Consider no chemotherapy for favorable biology tumors especially if not pursuing OFS <sup>d</sup> Yes for less favorable biology tumors	No No for favorable biology tumors <sup>d</sup> Yes for less favorable biology tumors	No No
Stage II	N0 (node negative)  N1 (1-3+ LN)	Consider extended therapy <sup>e</sup> , especially after initial 5 years of tamoxifen  Extended therapy <sup>e</sup>	OFS and AI/Tam for higher risk, particularly those warranting chemotherapy, age <40 years, high grade, or intermediate genomic scores (e.g. recurrence score 16-25)  OFS and AI/Tam	Consider chemotherapy for favorable biology tumors especially if not pursuing OFS <sup>d</sup> Yes for less favorable biology tumors  Consider for favorable biology tumors <sup>d</sup> Yes for less favorable biology tumors Abemaciclib for 2 years	No for favorable biology tumors <sup>d</sup> Yes for less favorable biology tumors  No for favorable biology tumors <sup>d</sup> Yes for less favorable biology tumors Abemaciclib for 2 years for high-risk stage II	No  No <sup>f</sup>
Stage III		Extended therapy <sup>e</sup>	OFS and AI/Tam	Yes Abemaciclib for 2 years	Yes Abemaciclib for 2 years	Yes for patients with ≥4 pathologically confirmed positive lymph nodes in the adjuvant setting Yes for patients ER and/or PgR-positive/HER2-negative with residual invasive cancer in the breast and/or the resected lymph nodes (non-pCR) and a CPS and EG score ≥3.



### Considerazioni sull'algoritmo terapeutico dell'Early HR+ BC

#### Terapia ormonale adiuvante

1. Tutte le neoplasie ricevono OT adiuvante
2. Lo stadio influenza il tipo di OT adiuvante  
tam o IA >> OFS + TAM >> OFS + IA
3. Lo stadio influenza la durata della OT adiuvante  
5 aa >> 7 aa >> 8 aa >> 10 aa

#### Chemioterapia Adiuvante

1. Per le neoplasie ad alto rischio clinico (staging)
2. Per le neoplasie ad alto rischio genomico (oncotype)
3. Lo stadio influenza il tipo/durata di CT adiuvante (omissione antraciclina, uso della dose dense)

#### Abemaciclib adiuvante

1. Se 1-3 Inf + con T ≥ 5 cm e/o G3
2. Se +4 Lfn +

#### Olaparib adiuvante

#### BRCA mutate ad alto rischio



AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA  
Città della Salute e della Scienza di Torino

SC FORMAZIONE PERMANENTE  
E RAPPORTI CON L'UNIVERSITÀ

**WORKSHOP**



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte



**14**  
**DICEMBRE**  
**2023**

CRPT- PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING  
PER IL TUMORE DELLA MAMMELLA  
**PREVENZIONE S E R E N A**  
**LO SCREENING PER  
LA MAMMELLA**

**grazie per l'attenzione**



Dr.ssa Vandone Anna Maria  
**Oncologia Medica**  
**Breast Unit**

**Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle – Cuneo**