

Informazioni chiave sui tumori metastatici e in fase precoce

Una panoramica dei tumori al seno in fase avanzata e precoce con un'attenzione speciale sulla stadiazione, i sottotipi molecolari, i fattori di rischio e la stratificazione del rischio, il rischio di sviluppare il tumore al seno e le opzioni terapeutiche

Panoramica del tumore al seno (Breast Cancer, BC)^{1,2}



Il BC è una malattia in cui le cellule del tessuto del seno crescono in modo incontrollabile e formano tumori
La causa principale dei decessi legati ai tumori fra le donne in tutto il mondo



BC in fase precoce (EBC)²
Tumore contenuto all'interno del tessuto del seno o limitato ai linfonodi ascellari



BC metastatico (MBC)
Tumore che si è diffuso a organi distanti del corpo



Il 30% dei pazienti con EBC può sviluppare metastasi distanti mesi o anni dopo aver ricevuto il trattamento iniziale³

Epidemiologia¹

Stadio del tumore	Casi per stadio alla diagnosi (%)	Sopravvivenza relativa a 5 anni (%)
Localizzato	63	99,6
Regionale	28	86,7
Distante	6	31,9

Grado del tumore, dimensione e coinvolgimento dei linfonodi⁴

Stadio del tumore



Dimensione del tumore e diffusione

Grado del tumore



Grado di anomalia nelle cellule con l'osservazione al microscopio

Il rilevamento precoce aumenta le probabilità di sopravvivenza cinque anni dopo la diagnosi



Sistema di stadiazione per tumore (T), linfonodo (N) e metastasi (M), o sistema TNM:

Stadio 1: il tumore ha un diametro ≤ 2 cm
Stadio 2: il tumore ha un diametro compreso fra 2 cm e 5 cm
Stadio 3: il tumore è > 5 cm
Stadio 4: tumore di qualsiasi dimensione che cresce nella pelle o nella parete toracica



N1: tumore in 1-3 linfonodi ascellari
N2: il tumore si è diffuso in > 4 ma < 10 linfonodi ascellari
N3: il tumore si è diffuso in > 10 linfonodi ascellari, linfonodi sovraclavari, con almeno un'area di diffusione del tumore di > 2 mm
M: il tumore si è diffuso in organi distanti

Fra altri fattori, lo stadio e il grado del BC al momento della diagnosi determinano il regime di trattamento appropriato e la durata della sopravvivenza

Le informazioni precise sul caso e sulla stadiazione raccolte e gestite dai registri sui tumori sono importanti per la valutazione delle curve di sopravvivenza e di altre variabili epidemiologiche⁵

Il BC è un gruppo eterogeneo con diverse varianti fenotipiche e comprende sottotipi biologici con differenze in termini di prognosi, progressione e risposta alla terapia

Sottotipi istologici⁶

Carcinoma mammario invasivo di nessun tipo speciale

- 70-75%
- Caratteristiche morfologiche speciali e vari pattern istologici

Carcinoma lobulare invasivo

- 5-15%
- Cellule tumorali non coesive
- Positivo al recettore degli estrogeni (ER⁺), negativo al recettore 2 epidermico umano (HER2⁻), aberrante della E-caderina

Carcinoma mucinoso invasivo

- 2%
- Tumore di grado basso-medio
- Accumulo di mucina extracellulare
- ER⁺, positivo al recettore del progesterone (PR⁺), HER2⁻
- Entità speciali rare: $\leq 1\%$

Sottotipi intrinseci o molecolari⁶

Immunohistochimica

Luminal A

- ~40%
- Prognosi migliore
- ER⁺ e/o PR⁺, HER2⁻
- Ki-67 basso

Luminal B

- ~20%
- ER⁺ e/o PR⁺, HER2^{+/-}
- Ki-67 $> 20\%$

Classificazione molecolare

HER2 arricchito

- ~10-15%
- ER⁻, PR⁻, HER2⁺

Tripla negatività

- ~15-20%
- Prognosi peggiore
- ER⁻, PR⁻, HER2⁻

Rischio di sviluppare il tumore al seno⁷

In base alle linee guida del National Institute for Health and Care Excellence



Rischio per la popolazione generale

- Rischio di sviluppare il tumore al seno durante la vita: 11%
- Il tumore al seno si sviluppa dopo i 50 anni



Rischio moderato

- Rischio di sviluppare il tumore al seno durante la vita: 17-30%
- Possibilità del 3-8% di sviluppare il tumore al seno fra i 40 e i 50 anni



Rischio alto

- Rischio di sviluppare il tumore al seno durante la vita: >30%
- Possibilità di >8% di sviluppare il tumore al seno fra i 40 e i 50 anni



Probabilità notevolmente maggiore di sviluppare il tumore al seno a un'età minore rispetto alla popolazione generale



Una precisa stratificazione del rischio nel tumore al seno consente di realizzare programmi di screening per identificare e trattare le popolazioni a rischio, riducendo la mortalità specifica del tumore al seno⁸

Fattori di rischio genetici del tumore al seno^{9,10,11}

Il 15% dei casi di tumore al seno è associato a una predisposizione genetica, mentre il 50% di questi casi è associato ai geni del tumore al seno (*BRCA1* e *BRCA2*)



Geni ad alta penetranza

- *BRCA1*
- *BRCA2*
- Gene della caderina epiteliale o E-caderina (*CDH1*)
- Gene omologo di fosfatasi e tensina (*PTEN*)
- *STK11*
- *TP53*



Geni a penetranza moderata

- Checkpoint della chinasi 2 (*CHEK2*)
- Gene *PALB2*
- Proteina sensibile alla radiazione 51 • Paralog C (*RAD51C*)
- *ATM*
- *BRIP1*



Geni a bassa penetranza

- *MDM4*, 19p13.1, and *TERT-CLPTM1L* rs10069690 sono loci esclusivi per tumore al seno con tripla negatività e tumore al seno associato a *BRCA1*
- *FGFR2*, *LSP1*, *MAP3K1*, *TGF-β1*, *TOX3*, *RECQL*, *MUTYH*, *MSH6*, *NF1* e *NBN*

Modelli e strumenti di valutazione del rischio di tumore al seno^{12,13,14}



Modello di Gail/Strumento di valutazione del rischio di tumore al seno (BCRAT)
Stima il rischio di sviluppare il tumore al seno in 5 anni e nel corso della vita, in base a fattori di rischio non genetici



Modello di Claus
Considera solo l'anamnesi familiare del tumore al seno per stimare il rischio



Modello BRCAPro

- Il BRCAPro, un programma informatico bayesiano o un modello statistico, calcola le probabilità di un individuo di essere portatore delle varianti germinali patogene (PGV) di *BRCA1/BRCA2*
- Considera l'anamnesi personale e familiare del tumore al seno e del tumore alle ovaie per identificare la presenza di PGV di *BRCA1/BRCA2*



Modello del Consorzio per la sorveglianza del tumore al seno (BCSC)
Il calcolatore di rischio BCSC stima il rischio a 5 o 10 anni di una donna di sviluppare un tumore al seno invasivo in base a:

- Età, razza/etnia, anamnesi familiare di tumore al seno, precedente biopsia e densità mammografica



Modello di Tyrer-Cuzick/studio interventistico internazionale sul tumore al seno (IBIS)
Stima il rischio individuale di tumore al seno nel tempo e la probabilità di PGV di *BRCA1/BRCA2*



Modello di analisi sul seno e sulle ovaie dell'incidenza della malattia e algoritmo di stima del portatore (BOADICEA/CanRisk)
Stima la probabilità dell'incidenza delle PGV di *BRCA1/BRCA2* in base all'anamnesi familiare e ai genotipi per le PGV



Il modello PENN II, il modello Myriad, il modello Lambda, e il modello di Couch sono alcuni degli altri modelli di valutazione del rischio di tumore al seno



Screening della popolazione generale per il tumore al seno¹⁵

Studio di screening personalizzato in base al rischio MAMMA (PRISMA)



Partecipanti

Donne asintomatiche di età compresa fra 50 e 75 anni



PRISMA ha identificato la necessità di:

Comunicazione adattata al rischio dei risultati delle valutazioni del rischio



Valutazioni del rischio standardizzate entro le politiche nazionali

Studio del progetto Karolinska Mammography per la previsione del rischio del tumore al seno (KARMA)



Partecipanti: 70.000 donne



Sviluppo di CAD2Y, un nuovo modello per la previsione del rischio individualizzato a breve termine che integra le caratteristiche mammografiche con i fattori clinici

Trattamento antitumorale locale



Intervento chirurgico

- Chirurgia conservativa del seno (BCS) seguita da radioterapia (RT)
- Per i tumori di grandi dimensioni, viene usata la chemioterapia neoadiuvante (NAC) per restringere il tumore prima della BCS
- Il coinvolgimento dei linfonodi ascellari (ALN) viene gestito con la dissezione degli ALN



RT

- Per le pazienti a basso rischio, l'irradiazione parziale del seno è efficace e presenta una bassa tossicità
- Per le pazienti ad alto rischio (giovane età, un carico della malattia più alto nel seno e nell'ascella e caratteristiche biologiche), si consiglia la RT post-mastectomia

Trattamento antitumorale sistemico

Chemioterapia

Riduce il rischio di recidiva del 30% nel tumore al seno in fase precoce

- ✓ NAC per pazienti ad alto rischio
 - Trasforma il tumore da inoperabile a resecabile
 - Elimina le lesioni micrometastatiche
 - Riduzione dei tassi di mastectomia

Ki-67 è un marcatore predittivo per la risposta a NAC e alla terapia endocrina neoadiuvante

- ✓ Chemioterapia adiuvante (AC)

Terapia endocrina (ET) o ormonale

- ✓ ET adiuvante per tumore al seno ER⁺ e/o PR⁺ (tamoxifene) per 5-10 anni
 - Riduce il rischio di recidiva del 50% nei primi 4 anni

La positività a ER/PR è un marcatore predittivo per la ET

Nelle pazienti in menopausa, si consiglia un inibitore dell'aromatasi in monoterapia o tamoxifene per 5-7 anni

Terapia mirata

- ✓ Terapia mirata anti-HER2, trastuzumab +/- pertuzumab (1 anno) con AC o NAC non a base di antracicline in pazienti TDM1 HER2+ senza una risposta completa alla prescrizione neoadiuvante

La positività a HER2 è un biomcatore predittivo per la terapia anti-HER2

- ✓ Inibitori del checkpoint immunitario (ICI)
- ✓ Inibitori di CDK4/6

Linee guida ESMO sul trattamento del tumore al seno metastatico^{16,18}

Valutazione dei biomarcatori

- ✓ ER, PR e HER2
- ✓ Stato della mutazione germinale di *BRCA1/2* (*gBRCAm*)
- ✓ Stato del ligando 1 di morte programmata (PD-L1)
- ✓ Subunità catalitica alfa di fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-chinasi (PIK3CA)
- ✓ Gene alfa del recettore degli estrogeni (ESR1)

Tumore al seno Luminal (ER⁺ PR⁺ HER2⁻ MBC)

Trattamento di prima linea

- ✓ Inibitori di CDK4/6 combinati con ET
- ✓ Chemioterapia per pazienti con crisi viscerali

Trattamento di seconda linea

- ✓ Agenti di ET non provati in precedenza con terapie mirate, come PI3K, mTOR o inibitori della polimerasi poli(ADP-ribosio) (PARP)
- ✓ Chemioterapia

Tumore al seno con positività a HER2

Trattamento di prima linea

- ✓ Per ER⁻ PR⁻ HER2⁺
 - Trastuzumab e pertuzumab con chemioterapia (se non controindicati)
- ✓ Per ER⁺ PR⁺ HER2⁺
 - Aggiungere ET a trastuzumab con chemioterapia (se non controindicato)
 - ET come mantenimento

Trattamento di seconda linea

- ✓ Pazienti senza metastasi cerebrale
 - Chemioterapia e terapia anti-HER2

Terapia di terza linea

- ✓ Monoterapia con sacituzumab govitecan
- ✓ Chemioterapia

Tumore al seno con tripla negatività (TNBC)¹⁸

Trattamento sistemico di prima linea

- ✓ Per la positività a PD-L1
 - Chemioterapia con ICI
 - Pembrolizumab
 - Atezolizumab
- ✓ Per *gBRCAm* mTNBC
 - Carboplatino
- ✓ Per negatività a PD-L1 e mTNBC con *gBRCA-wild-type*
 - Chemioterapia
 - Antracicline o taxani in monoterapia o combinazione
 - Nab-paclitaxel-carboplatin
 - Sacituzumab govitecan-hziy

La metastasi cerebrale è più comune nei pazienti positivi a HER2 e TDXd e tucatinib sono disponibili per il trattamento di tali pazienti

Nelle pazienti con tumore al seno metastatico, il processo decisionale clinico per il trattamento personalizzato si basa sull'espressione dei biomarcatori¹⁸



Punteggio ESMO-MCBS v1.1: 3;
Punteggio ESCAT: I-C

- Larotrectinib

Tumori non resecabili o metastatici con carenza di riparazione dei mismatch/alta instabilità dei microsattelliti

- Pembrolizumab

Punteggio ESMO-MCBS v1.1: 3;
Punteggio ESCAT: I-C

- Entrectinib

La gestione ottimale di una malattia metastatica richiede un approccio interdisciplinare



Infermieri in ambito oncologico e/o specializzati nel tumore al seno
Controllare proattivamente e gestire le tossicità emergenti dal trattamento



Specialisti in trattamento multimodale
Somministrare una terapia ablativa locale guidata da immagini, radioterapia e terapie sistemiche



Specialisti secondari
Monitorare le alterazioni muscolo-scheletriche nelle pazienti con metastasi ossee



Neurologi, chirurghi, oncologi di RT, infermieri, psicologi, patologi, radiologi, nutrizionisti, genetisti, ortopedici e altri specialisti secondari
Gestire il sistema nervoso centrale e altre situazioni

La cura palliativa deve essere introdotta nelle fasi iniziali e proposta in ambito ambulatoriale ed extra-ambulatoriale¹⁸



Controllo ottimale dei sintomi

La gestione proattiva dei sintomi e le conoscenze delle pazienti aiutano ad alleviare gli effetti collaterali e migliorano la qualità della vita



Supporto psicologico, sociale e spirituale



Esiti riportati dalla paziente per registrare l'esperienza e l'impatto percepito del trattamento e della tossicità sullo stato di salute

Gestione delle cure per: ● Dolore ● Dispnea ● Cachessia ● Affaticamento ● Depressione e ansia



Una buona comunicazione e un processo decisionale condiviso fra la paziente e gli operatori sanitari sono essenziali per garantire una comprensione reciproca delle aspettative e degli obiettivi del trattamento¹⁸

Messaggi chiave

- ✓ Una diagnosi accurata e precoce del tumore al seno è fondamentale per migliorare gli esiti del trattamento
- ✓ La stratificazione del rischio o l'identificazione del rischio di una persona di sviluppare il tumore al seno consente l'adozione di programmi di trattamento indirizzati alle popolazioni a rischio
- ✓ Un'attenta stadiazione clinica, lo stato dei biomarcatori e le alterazioni molecolari specifiche sono cruciali per la prognosi, il processo decisionale terapeutico e l'implementazione di scelte di trattamento personalizzate

References:

- <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed 10 December 2024.
- <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/early-stage-breast-cancer>. Accessed 10 December 2024.
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., ... & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77–106.
- <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html>. Accessed 10 December 2024.
- Soares, L. R., Curado, M. P., & Freitas-Junior, R. (2021). Breast cancer staging in population-based registries: an alert to the quality of information. *Mastology*, 31,1–5.
- Pankotai-Bodó, G., Oláh-Németh, O., Sükösd, F., & Pankotai, T. (2024). Routine molecular applications and recent advances in breast cancer diagnostics. *Journal of Biotechnology*, 380, 20–28.
- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/ifp/chapter/how-breast-cancer-risk-is-described#general-population-risk>. Accessed 10 December 2024.
- Anderson, A., Visintin, C., Antoniou, A., Pashayan, N., Gilbert, F. J., Hackshaw, A., ... & Given-Wilson, R. (2024). Risk stratification in breast screening workshop. In *BMC Proceedings* (Vol. 18, No. Suppl 19, p. 22). London: BioMed Central.
- Walsh, M. F., Nathanson, K. L., Couch, F. J., & Offit, K. (2016). Genomic biomarkers for breast cancer risk. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 882,1–32.
- Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., & Starosławska, E. (2015). Breast cancer risk factors. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*, 14(3), 196–202.
- Pal, M., Das, D., & Pandey, M. (2024). Understanding genetic variations associated with familial breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 22(1), 271.
- Irelli, A., Patruno, L. V., Chiatamone Ranieri, S., Di Giacomo, D., Malatesta, S., Alesse, E., ... & Cannita, K. (2024). Role of breast cancer risk estimation models to identify women eligible for genetic testing and risk-reducing surgery. *Biomedicine*, 12(4), 714.
- Gail, M. H. (2020). Choosing breast cancer risk models: Importance of independent validation. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(5), 433–435.
- Lee, C. S., Sickles, E. A., & Moy, L. (2019). Risk stratification for screening mammography: Benefits and harms. *American Journal of Roentgenology*, 212(2), 250–258.
- Clift, A. K., Dodwell, D., Lord, S., Petrou, S., Brady, S. M., Collins, G. S., & Hippisley-Cox, J. (2022). The current status of risk-stratified breast screening. *British Journal of Cancer*, 126(4), 533–550.
- Wang, J., & Wu, S. (2023). Breast cancer: An overview of current therapeutic strategies, challenges, and perspectives. *Breast Cancer Targets and Therapy*, 15, 721–730.
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I., ... & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194–1220.
- Gennari, A., André, F., Barrios, C., Cortés, J., De Azambuja, E., DeMichele, A., ... & Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 32(12), 1475–1495.

