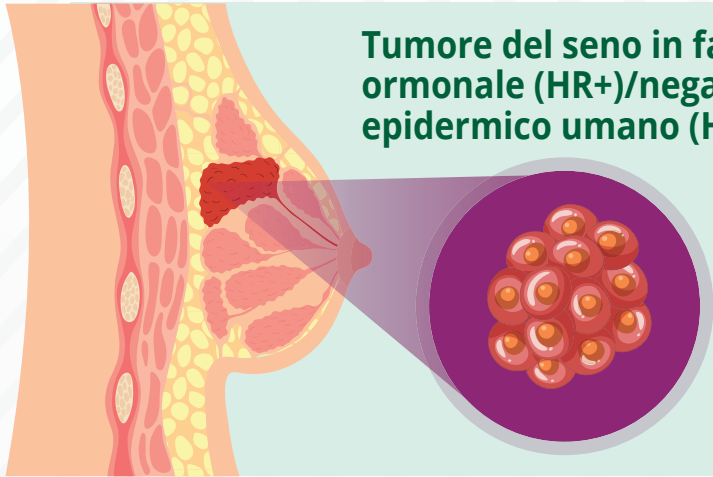


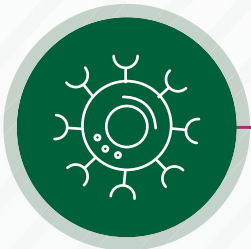
Tumore del seno in fase iniziale positivo al recettore ormonale (HR+)/negativo al recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2-)

Fattori di rischio e trattamento

Tumore del seno in fase iniziale (EBC) positivo al recettore ormonale (HR+)/negativo al recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2-)

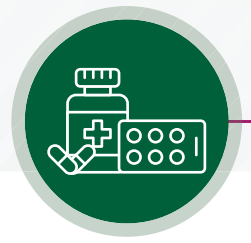


L'EBC è una forma curabile di cancro limitato al seno o diffuso solo ai linfonodi ascellari¹



Le cellule tumorali del seno esprimono sia i recettori degli estrogeni sia quelli del progesterone ma sono prive dei recettori HER2^{1,2}

I tumori possono essere resistenti alla terapia endocrina (TE) e presentare recidive a distanza³



La gestione deve essere multidisciplinare poiché i trattamenti differiscono a seconda dei sottotipi molecolari¹

Perché è necessaria una valutazione del rischio¹?

La valutazione del rischio deve essere effettuata per determinare

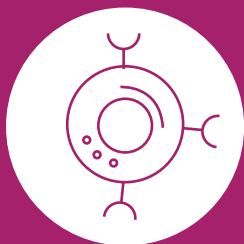


Le pazienti che necessitano della chemioterapia oltre alla TE



La TE ottimale e la sua durata

Vari fattori di rischio determinano la prognosi e il trattamento dell'EBC HR+/HER2-

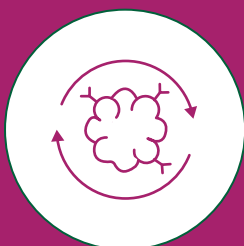


ER+

Solo poche pazienti (circa <5% di tutte le pazienti HR+) mostrano un'espressione molto bassa (1-9%) di ER; questi tumori sono scarsamente sensibili alla TE e dovrebbero essere trattati come HR-

Fattori clinico-patologici⁵

- Grado del tumore
- Stato dei linfonodi



Rischio di recidiva⁵

- Influisce direttamente sulla scelta del trattamento
- Fortemente correlato con lo stato linfonodale del tumore primario

Punteggio di recidiva (Recurrence Score, RS)^{6,7}

Gli studi TAILORx e RxPONDER hanno dimostrato che il beneficio a lungo termine della chemioterapia dipende in larga misura dall'RS delle pazienti

↑Punteggio ↔ ↑Recidiva ↔ ↑Benefici della chemioterapia

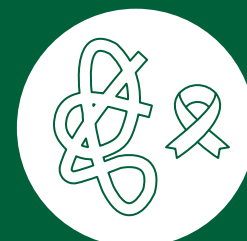


Rischio genomico (determinato utilizzando il test della firma di 70 geni)⁸

- Specifico per il singolo tumore
- Classifica i tumori in tipi a basso e alto rischio genomico
- Influenza direttamente la decisione sulla chemioterapia

Proteina dinamica Ki-67^{9,10,11}

- Importante marcatore di proliferazione
- Ki-67/MIB-1 ↑ ↔ Rischio di recidiva ↑
- Predittore dei risultati della terapia adiuvante nelle pazienti: studio POETIC
- Non disponibile alcun valore di cut-off ottimizzato clinicamente rilevante
- Risultati promettenti se combinato con RS



Vari fattori di rischio determinano la prognosi e il trattamento dell'EBC HR+/HER2-

Punteggio CPS+EG: il sistema di stadiazione costituito da stadio clinico-patologico, stato e grado del recettore degli estrogeni per la sopravvivenza malattia-specifica^{12,13}

- Classifica le pazienti in base ai risultati della terapia neoadiuvante
- Può essere utilizzato per selezionare le pazienti per gli studi clinici post-neoadiuvanti
- Utilizza i seguenti criteri:
 - Stadio clinico-patologico
 - Stato del recettore degli estrogeni
 - Grado



Strategie di trattamento

Due pilastri del trattamento dell'EBC¹

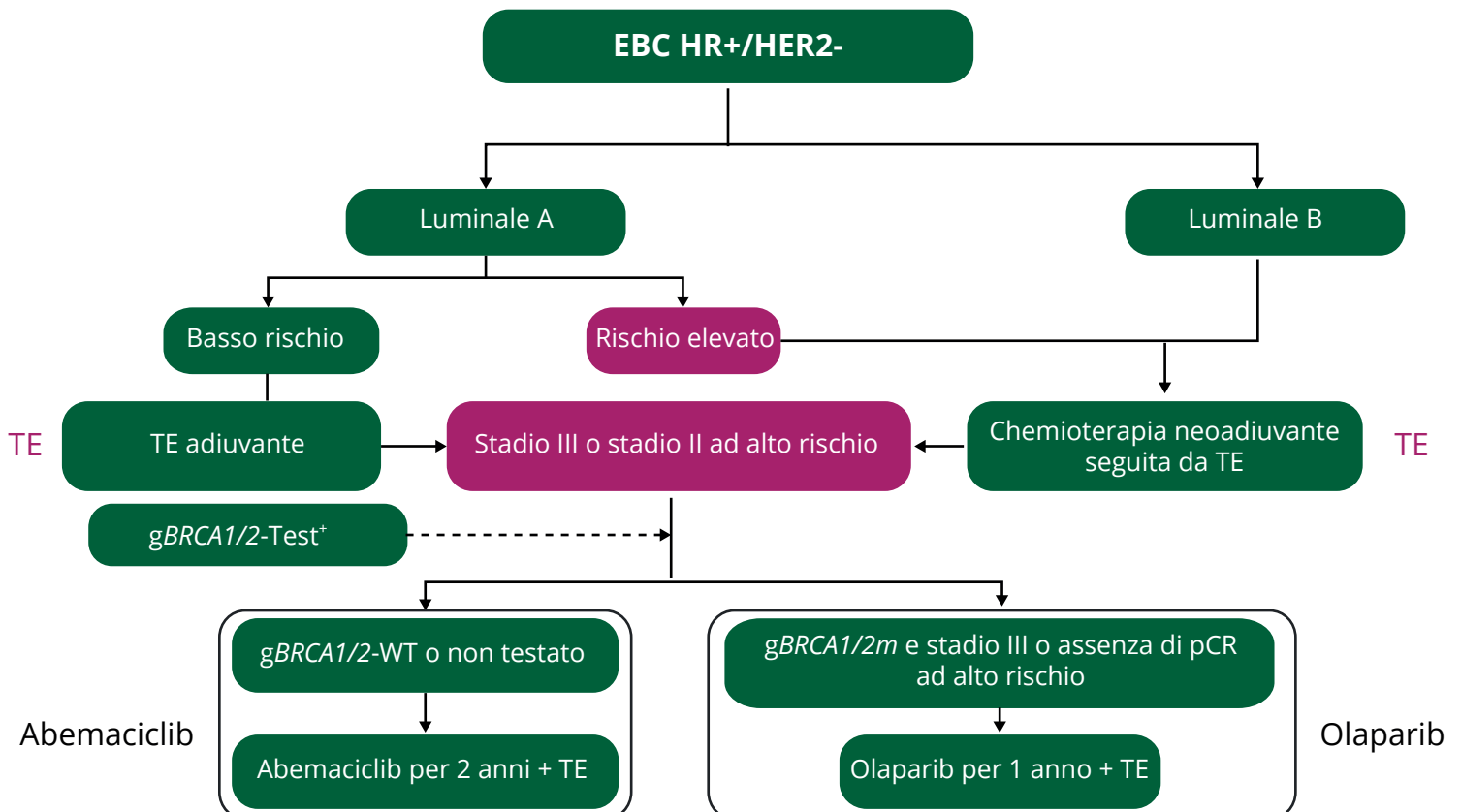


Trattamento locoregionale
(chirurgia + radioterapia)



Terapia sistemica

Linee guida per la pratica clinica della Società Europea di Oncologia Medica per la terapia sistemica nell'EBC HR+/HER2-¹⁴





Inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4/6

Abemaciclib^{15,16}

- Approvato per terapia adiuvante standard
- Blocca la progressione delle cellule tumorali
- Studio MonarchE (2 anni): TE + Abemaciclib > ↑ sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) e sopravvivenza libera da recidiva a distanza (DRFS)

Ribociclib¹⁷

- Studio NATALEE (3 anni)
 - Ribociclib + TE vs. sola TE
 - Ribociclib 400 mg/die
 - ↑ IDFS e DRFS
 - Ulteriori indagini in corso

Inibitori della poli (ADP-ribosio) polimerasi

Olaparib¹⁸

- Mira ai tumori con difetti nella riparazione per ricombinazione omologa utilizzando il concetto di letalità sintetica
- Utilizzato per ridurre le recidive nelle pazienti con tumore del seno (BRCA) con mutazione/i germinale/i
- Studio OlympiA (3 anni): Olaparib vs. placebo
 - ↑ Beneficio in termini di sopravvivenza globale
 - Tossicità gestibile

Chirurgia dei linfonodi ascellari¹⁹

- Discussa alla 18^a Conferenza Internazionale di St. Gallen sul tumore del seno, tenutasi a marzo 2023 a Vienna (Austria)
- Sono in corso numerosi studi di validazione

Messaggio-chiave

È necessario effettuare un'attenta valutazione del rischio e una valutazione dei criteri clinico-patologici prima di poter prendere una decisione sulle migliori terapie sistemiche per l'EBC HR+/HER2-

Bibliografia

1. Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortés, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., ... & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1).
2. Shaw, G. (2008, December 4). Types of breast cancer. WebMD. <https://www.webmd.com/breast-cancer/breast-cancer-types-er-positive-her2-positive>.
3. Jin, X., Zhou, Y., Ma, D., Zhao, S., Lin, C., Xiao, Y., ... & Shao, Z. (2023). Molecular classification of hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Nature Genetics*, 55(10), 1696–1708.
4. Iwamoto, T., Booser, D. J., Valero, V., Murray, J. L., Koenig, K., Esteva, F. J., ... & Pusztai, L. (2012b). Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *Journal of Clinical Oncology*, 30(7), 729–734.
5. Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., Petó, R., Pritchard, K. I., Bergh, J., Dowsett, M., & Hayes, D. F. (2017). 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *The New England Journal of Medicine*, 377(19), 1836–1846.
6. JNCCN 360 - Breast - SABCS 2022: Long-term update from TAILORx in early-stage breast cancer. (n.d.). <https://jnccn360.org/breast/news/sabcs-2022-long-term-update-from-tailorx-in-early-stage-breast-cancer/>.
7. Kalinsky, K., Barlow, W. E., Gralow, J. R., Meric-Bernstam, F., Albain, K. S., Hayes, D. F., ... & Hortobágyi, G. N. (2021). 21-Gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 385(25), 2336–2347.
8. Cardoso, F., Veer, L. J. V., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delalage, S., ... & Piccart, M. (2016). 70-Gene Signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 375(8), 717–729.
9. De Azambuja, E., Cardoso, F., De Castro, G., Colozza, M. A., Mano, M. S., Durbecq, ... & Paesmans, M. (2007). Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *British Journal of Cancer*, 96(10), 1504–1513.
10. Smith, I., Robertson, J. F. R., Kilburn, L., Wilcox, M., Evans, A., Holcombe, C., ... & Dowsett, M. (2020). Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 21(11), 1443–1454.
11. Mengel, M., Von Wasielewski, R., Wiese, B., Rüdiger, T., Müller-Hermelink, H. K., & Kreipe, H. (2002). Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *The Journal of Pathology*, 198(3), 292–299.
12. Mittendorf, E. A., Jeruss, J. S., Tucker, S. L., Kolli, A., Newman, L. A., González-Angulo, A. M., ... & Hunt, K. K. (2011). Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), 1956–1962.
13. Marmé, F., Lederer, B., Blohmer, J., Costa, S. D., Denkert, C., Eidtmann, H., ... & Schneeweiß, A. (2016). Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Cancer*, 53, 65–74.
14. ESMO. (2022, May 18). Clinical practice guidelines on breast cancer. ESMO. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer/>.
15. Torres-Guzmán, R., Calsina, B., Hermoso, A., Baquero, C., Álvarez, B. A., Amat, J., ... & Lallena, M. J. (2017). Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*, 8(41), 69493–69507.
16. Sheffield, K. M., Peachey, J., Method, M., Grimes, B. R., Brown, J., Saverno, K., ... & Lee, K. (2022). A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncology*, 18(21), 2667–2682.
17. Slamon, D. J., Fasching, P. A., Hurvitz, S. A., Chia, S., Crown, J., Martí, M., ... & Hortobágyi, G. N. (2023). Rationale and trial design of NATALEE: a phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 15.
18. Tutt, A., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., ... & Geyer, C. E. (2021). Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394–2405.
19. Curigliano, G., Burstein, H. J., Gnant, M., Loibl, S., Cameron, D., Regan, M. M., ... & Thürlimann, B. (2023). 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. *Annals of Oncology*, 34(11), 970–986.

