



# Carcinoma mammario

**Dr.ssa Federica Miglietta**

Università di Padova

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche

IOV – Istituto Oncologico Veneto , I.R.C.C.S.

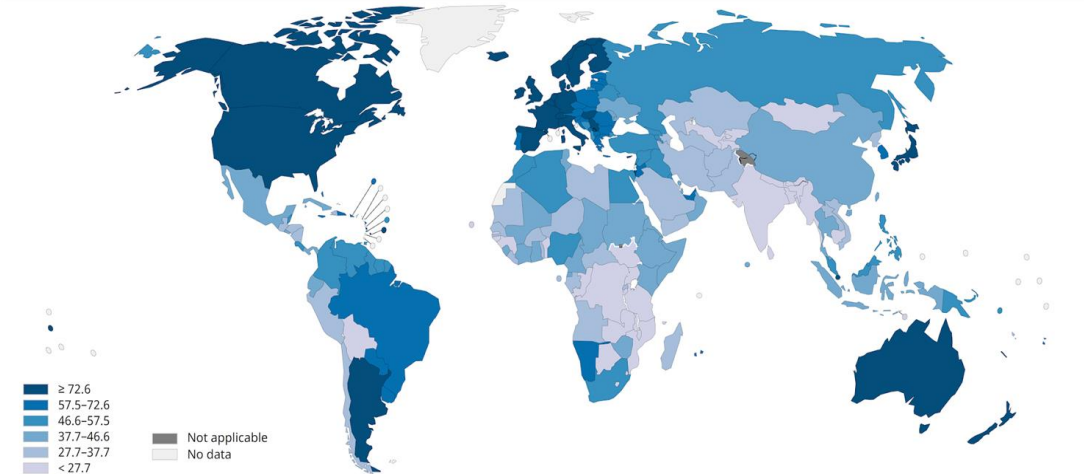
**[federica.miglietta@unipd.it](mailto:federica.miglietta@unipd.it)**

# Epidemiologia

- Prima neoplasia più frequente nelle donne world-wide
  - GLOBOCAN 2020: circa 2.261.000 nuovi casi
  - 24,5% di tutti i casi di neoplasie nelle donne
  - ci si attende un aumento di incidenza
- Prima causa di morte per neoplasia nelle donne world-wide
  - GLOBOCAN 2020: quasi 685.000 decessi
  - 15,5% di tutti i casi di neoplasie nelle donne
- Rappresenta la prima causa di neoplasia nelle donne in tutte le fasce di età

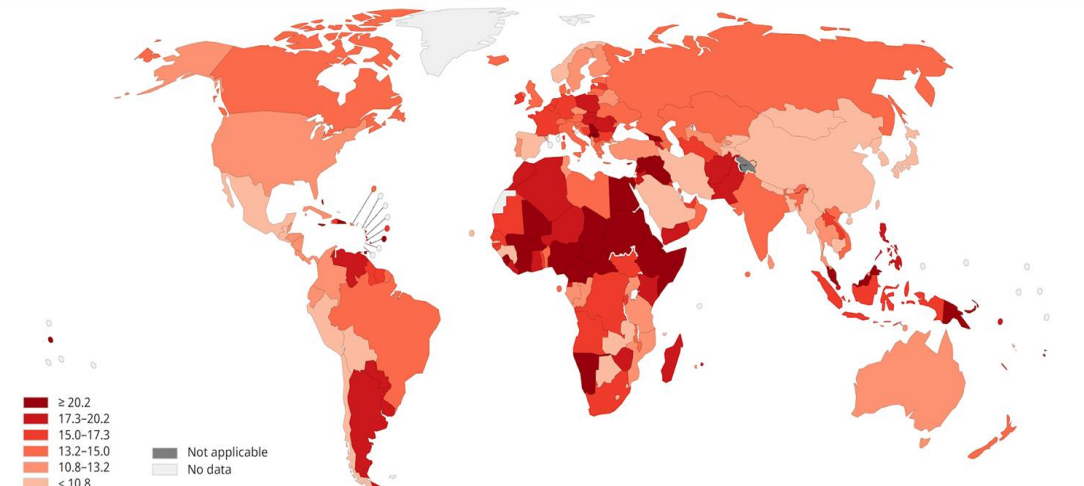
## INCIDENZA

Age standardized (World) incidence rates, breast, all ages



## MORTALITA'

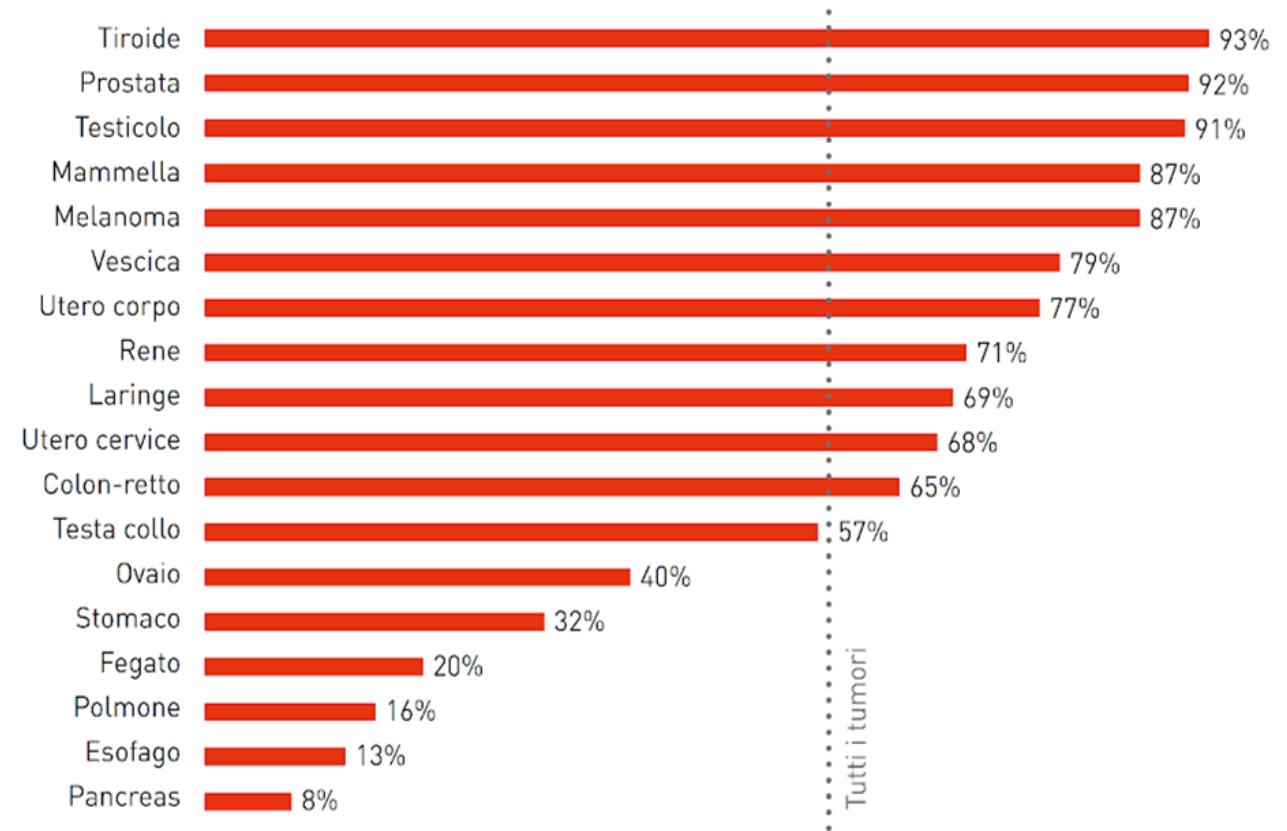
Age standardized (World) mortality rates, breast, all ages



Globocan 2020

# Epidemiologia

- Il rapporto tra incidenza e mortalità varia ampiamente a seconda della disponibilità di screening e di terapie
- Nei paesi sviluppati, prognosi in costante miglioramento negli ultimi decenni: sopravvivenza a 5 anni in Italia: 87% (tutti gli stadi combinati; con importanti differenze a seconda di stadio e biologia)



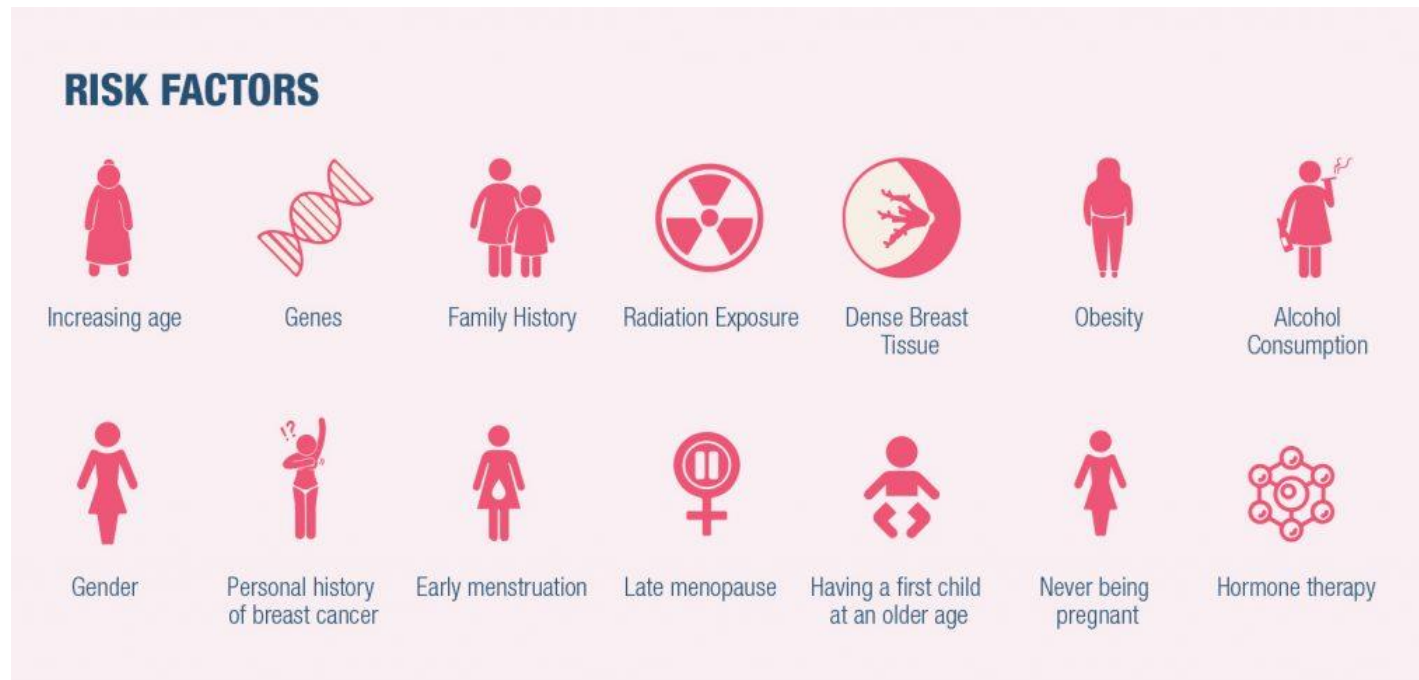
**FIGURA 6.** Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per il periodo di incidenza 2005-2009 (pool AIRTUM), maschi e femmine

# Fattori di rischio

I fattori di rischio sono numerosi e possono essere modificabili o non modificabili

Tuttavia, la maggior parte di questi fattori porta solo un piccolo/moderato aumento nel rischio del singolo paziente di sviluppare la malattia.

Nella maggior parte dei casi quindi, la patogenesi del carcinoma mammario è legata ad un quadro multifattoriale, senza un chiaro fattore determinante.



# Prevenzione primaria e secondaria del carcinoma mammario

**PRIMARIA: controllo dei fattori di rischio**

**SECONDARIA:**

- **screening mammografico per la popolazione generale**  
(donne tra i 50 ed i 69 anni con cadenza bi-annuale; in alcune regioni tra i 45 ed i 74 anni)
- **Sorveglianza clinico-strumentale delle donne ad alto rischio** (comprese carriers BRCA1/2)  
(autopalpazione mensile del seno; visita senologica semestrale; ecografia mammaria semestrale a partire dai 18 anni; mammografia e RM mammaria annuale dai 25-30 anni)

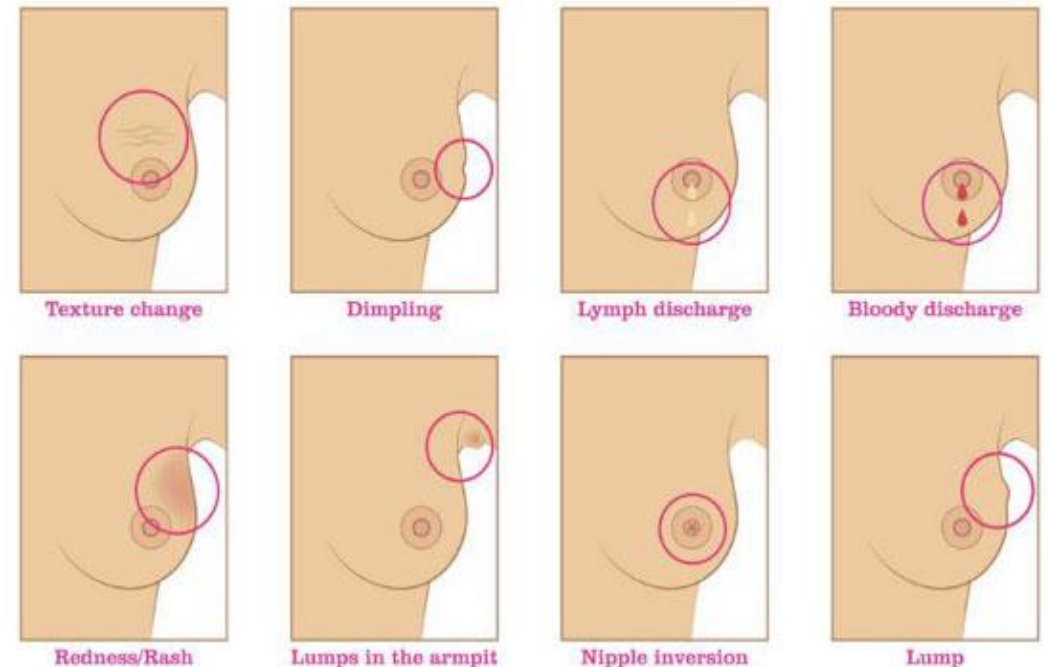
# Diagnosi: segni e sintomi

La **maggior parte** dei casi di carcinoma mammario si presentano **in maniera asintomatica** con il riscontro di **anormalità mammografiche alla mammografia di screening/controllo**

**Segni/sintomi** che si associano ad una diagnosi di carcinoma mammario:

- Nodulo o ispessimento mammario
- Secrezione o retrazione del capezzolo
- Dolore locale
- Eritema/edema cutaneo
- Linfadenopatia ascellare o sopraclaveare
- Metastasi a distanza
  - polmonari (tosse, dispnea, versamento pleurico)
  - scheletro (dolore osseo, fratture patologiche)
  - fegato (epatomegalia, ittero)
  - encefalo (sintomi neurologici vari)

## BREAST CANCER SYMPTOM



# Diagnosi: indagini diagnostiche

## MAMMOGRAFIA

La mammografia rappresenta **l'esame diagnostico di primo livello** ed è il più utilizzato

E' utilizzata come:

- **Esame di screening in donne asintomatiche**
- Approfondimento diagnostico per **diagnosi differenziale in pazienti con sospetto clinico di carcinoma mammario**

E' l'indagine morfologica che esplora le mammelle in toto, e che offre la maggiore sensibilità specie per i tumori in fase iniziale.

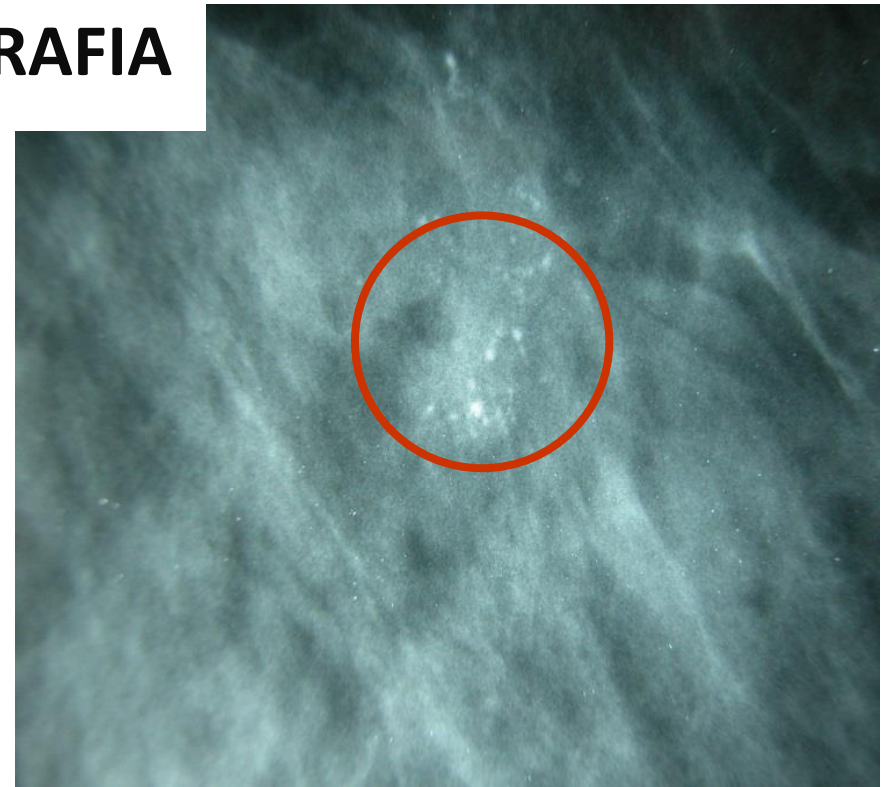
L'accuratezza si riduce se la componente adiposa è poco rappresentata (donna giovane) – in questo caso risulta particolarmente utile associare alla mammografia anche l'ecografia mammaria



# Diagnosi: indagini diagnostiche



**MAMMOGRAFIA**



**Segni mammografici sospetti per neoplasia:** noduli radiopachi a bordi spiculati, distorsioni della struttura, presenza di **microcalcificazioni** (in particolar modo microcalcificazioni, dimensioni 0,1-1 mm, ad andamento irregolarmente ramificato)

Calcificazioni grossolane, tondeggianti, isolate sono invece più frequentemente associate a patologia benigna



# Diagnosi: indagini diagnostiche

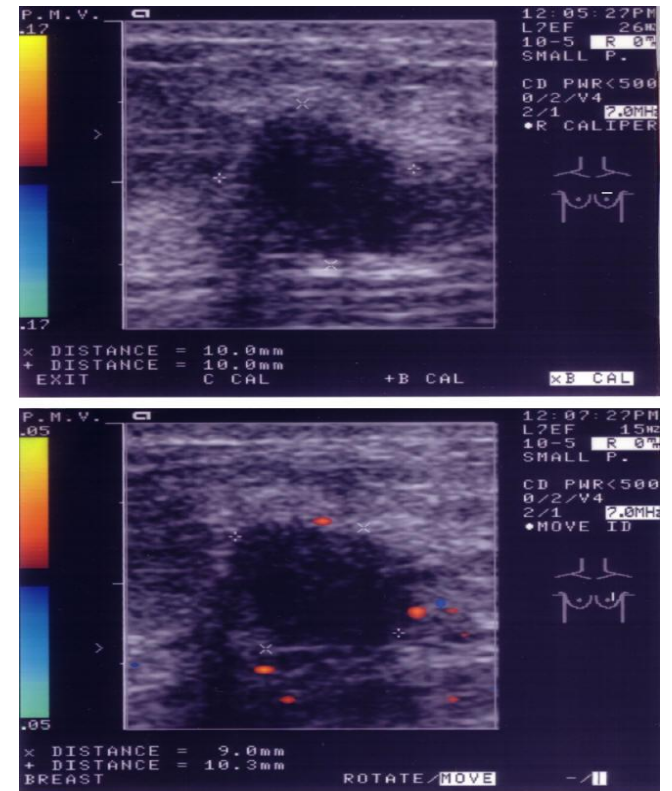
## ECOGRAFIA

L'ecografia è sempre utilizzata come **esame complementare alla mammografia ed alla visita senologica** in caso di sospetto di carcinoma mammario

E' particolarmente utile nella valutazione di **pazienti giovani** in cui l'alta densità mammaria può compromettere la sensibilità della mammografia.

Inoltre, permette di **esplorare la regione ascellare** (evidenziando eventuali linfadenopatie sospette) ed è utilizzata per **guidare biopsie diagnostiche**

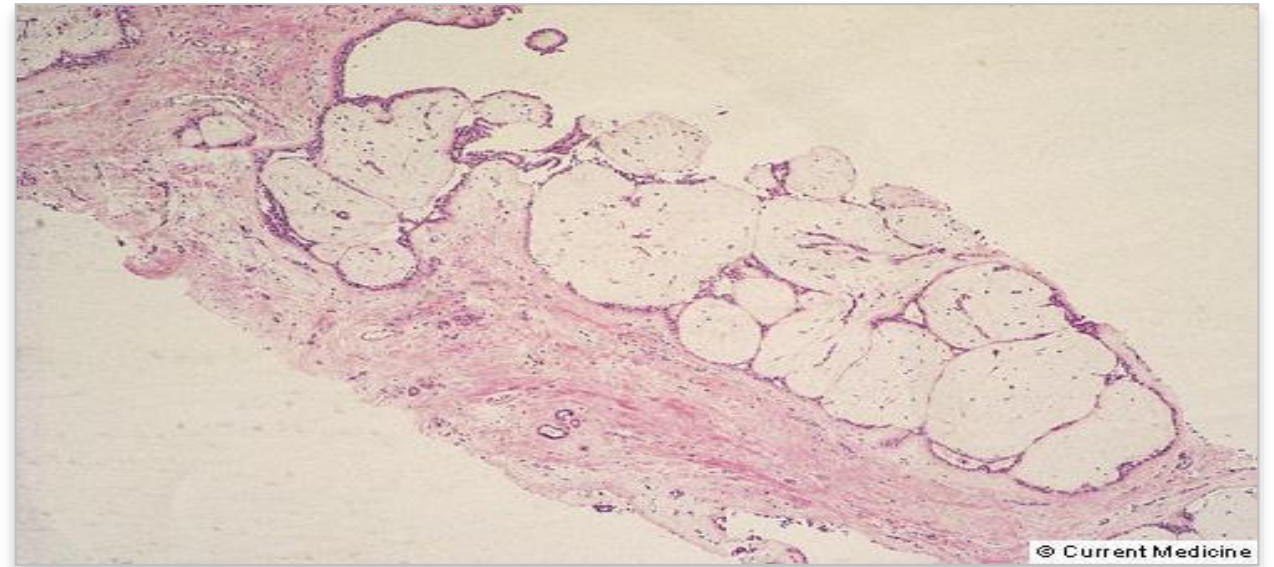
Nel caso in cui venisse confermata la diagnosi di **carcinoma mammario** è sempre **indicata** l'esecuzione di **ecografia, mammografia e visita senologica bilaterale**



# Diagnosi: Procedure biottiche

Il sospetto di **carcinoma mammario** deve essere confermato **ISTOLOGICAMENTE** prima della chirurgia/terapia sistemica.

La **procedura biottica di scelta** è l'**AGOBIOPSIA (core-needle biopsy)** che **permette** non solo di identificare lesioni maligne, ma anche una **valutazione completa dei parametri istologici** (es. espressione recettori ormonali, HER2) necessari per definire la miglior strategia terapeutica.

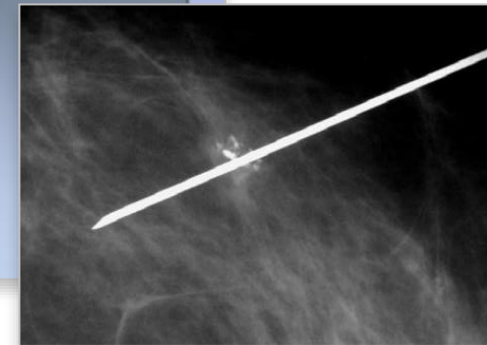
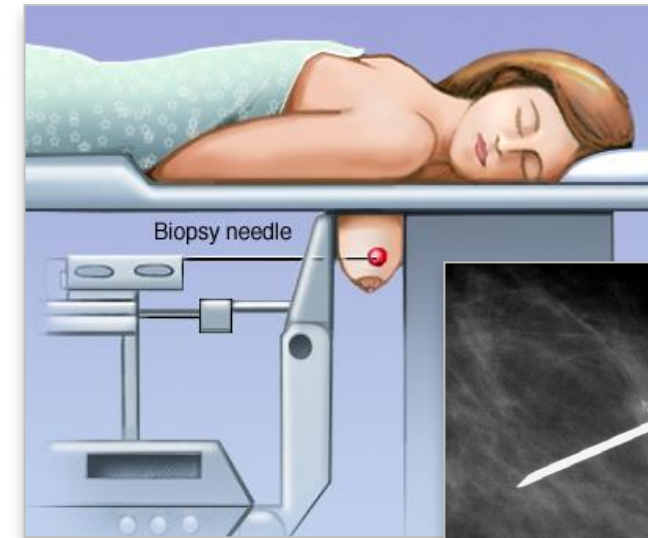
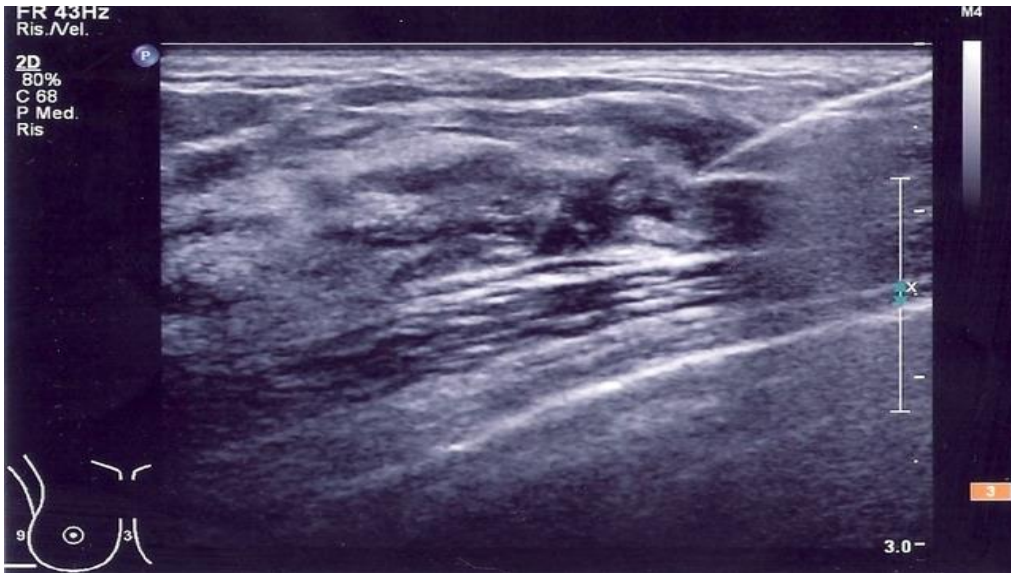


**Needle-core biopsy**

# Diagnosi: Procedure biottiche

L'agobiopsia viene eseguita sotto guida radiologica (utilizzando tecniche diverse a seconda delle caratteristiche della lesione)

- Lesioni visibili all'ecografia → **agobiopsia ecoguidata**
- Lesioni non palpabili, non visibili all'ecografia, ma solo alla mammografia (es. microcalcificazioni) → **biopsia stereotassica (o mammotome) con successivo controllo RX del materiale prelevato**



**Biopsia in  
Stereotassi**

# Diagnosi: Esame istologico

## DESCRIZIONE MACROSCOPICA

REPERTO MACROSCOPICO (campione pervenuto fissato in formalina)

Mammella (dimensioni cm 23 x 15 x 5), inviata come "Mammella - mastectomia radicale mastectomia sinistra in pz con Ca della mammella", con losanga cutanea (cm 16 x 6), comprendente il capezzolo.

I quadranti superiori sono sede di neoplasia di cm 8.5 x 3.4 x 1.9 che si estende al quadrante centrale e infero interno

Si operano prelievi:

1-10) neoplasia maggiore (campionamento semiseriato in senso medio-laterale; 3: macrosezione)

11) capezzolo

12) quadrante infero-interno

13) quadrante infero-esterno

Informazioni cliniche (come segnalate in richiesta):

- mastectomia sinistra +SA in pz con Ca della mammella

## DIAGNOSI

Carcinoma infiltrante di istotipo non speciale grado 3, con aspetti mucinosi, localizzato ai quadranti superiori, centrale e infero interno, infiltrante il derma del capezzolo, con diffusa invasione linfovascolare peritumorale, associato a componente intraduttale di tipo solido, di alto grado nucleare, con necrosi. Restante parenchima indenne. (1-13)

## CARATTERIZZAZIONE IMMUNO-FENOTIPICA

Immunoreazione per recettori dell'estrogeno (clone 6F11):	65%
Immunoreazione per recettori del progesterone (clone 16):	65%
Immunoreazione per HER2 (clone CB11):	0
Immunoreazione per Ki-67:	55%

pTNM (U.I.C.C. 8° edizione 2017) = T<sub>3</sub> yN<sub>x</sub> M<sub>x</sub>

ISTOLOGIA

GRADO

CARATTERISTICHE  
BIOLOGICHE

STADIO



# Grado

Il **grado** descrive il grado di differenziazione della neoplasia.

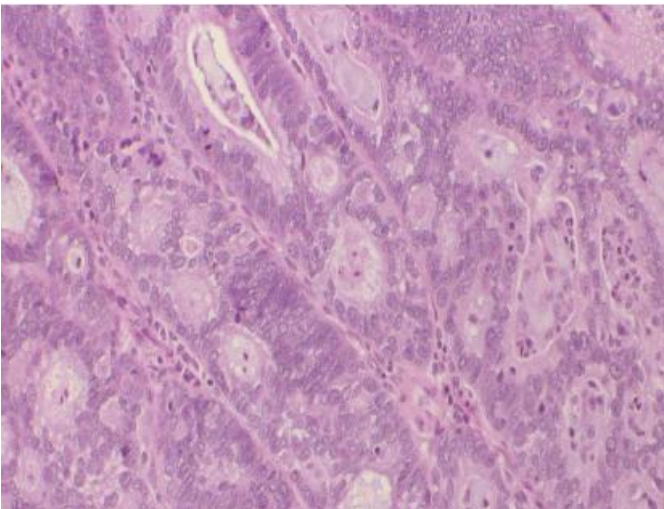
Può essere valutato sulla base delle caratteristiche nucleari (grado nucleare) o sulla base della combinazione di caratteristiche nucleari ed architetturali (**grado istologico**)

Il grado istologico tiene conto della:

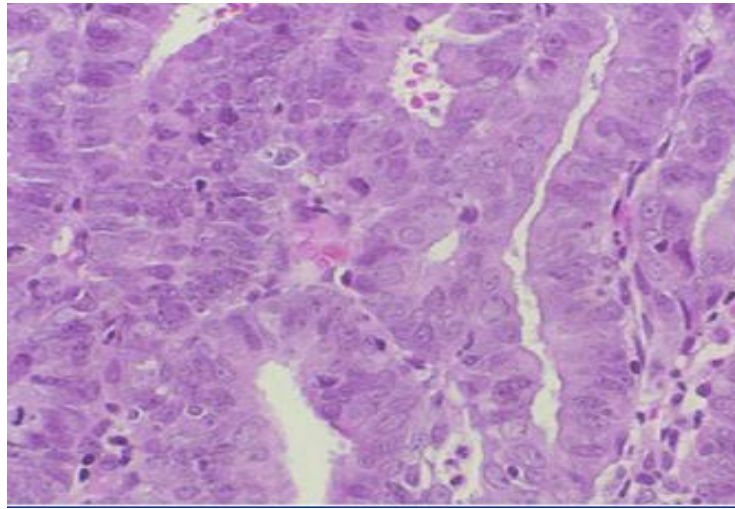
- Formazione dei tubuli
- Pleomorfismo nucleare
- Attività mitotica

**Significato prognostico: grado meno differenziato -> peggior prognosi**

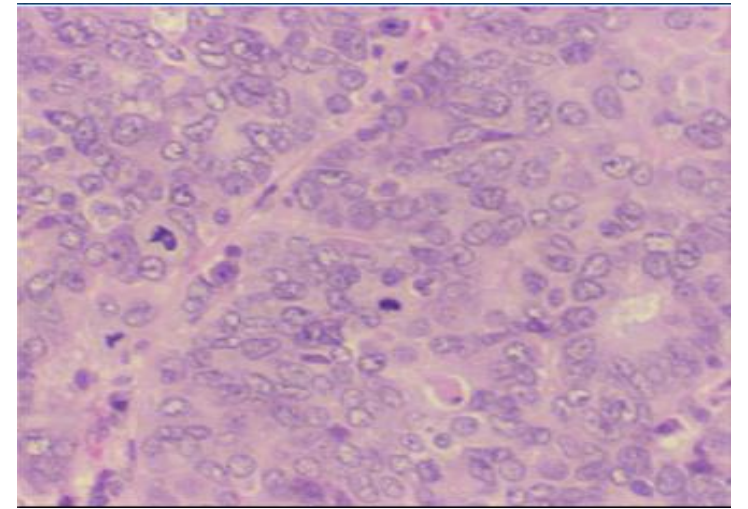
**G1 (ben differenziato)**



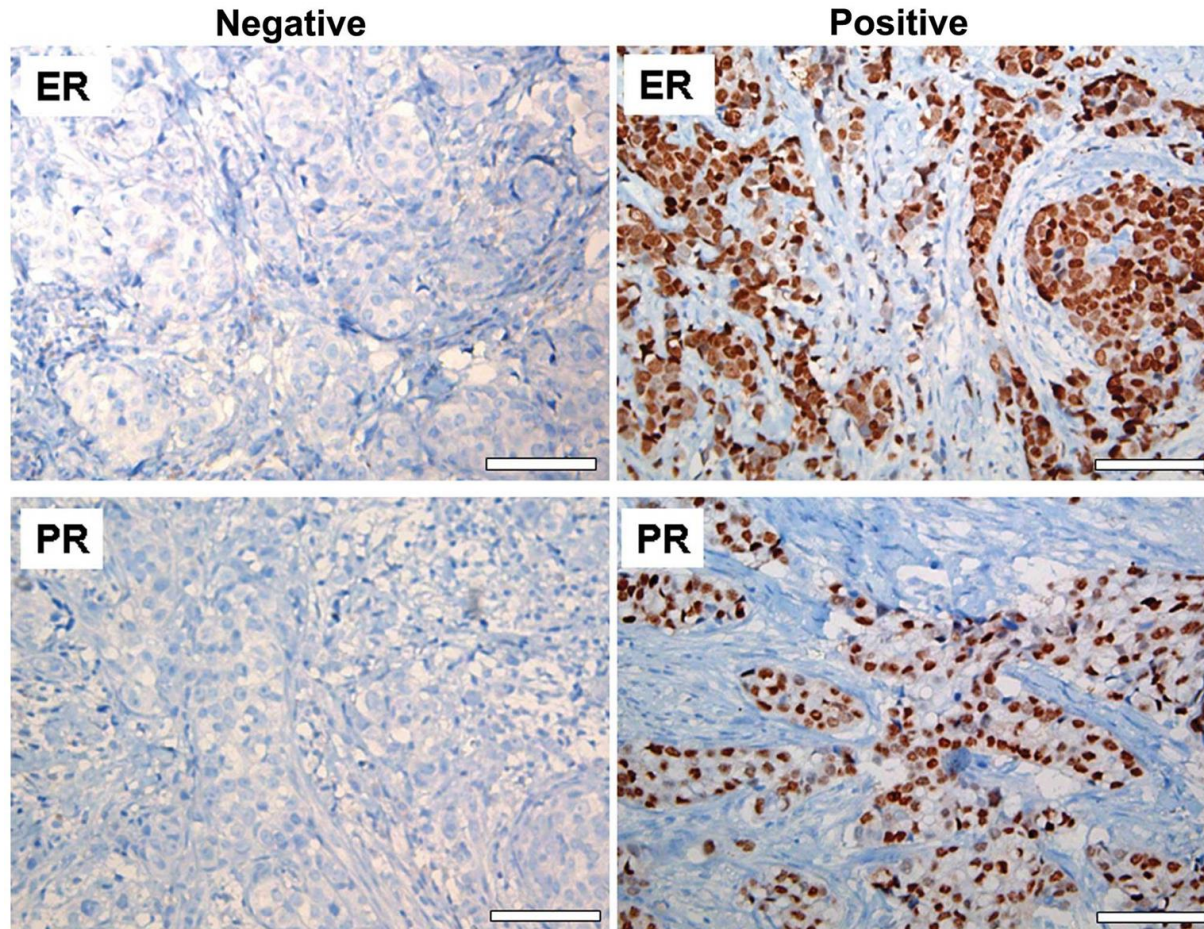
**G2 (moderatamente differenziato)**



**G3 (scarsamente differenziato)**



# Recettori Ormonali



**ER:** recettore per estrogeno

**PR (o PgR):** recettore per progesterone

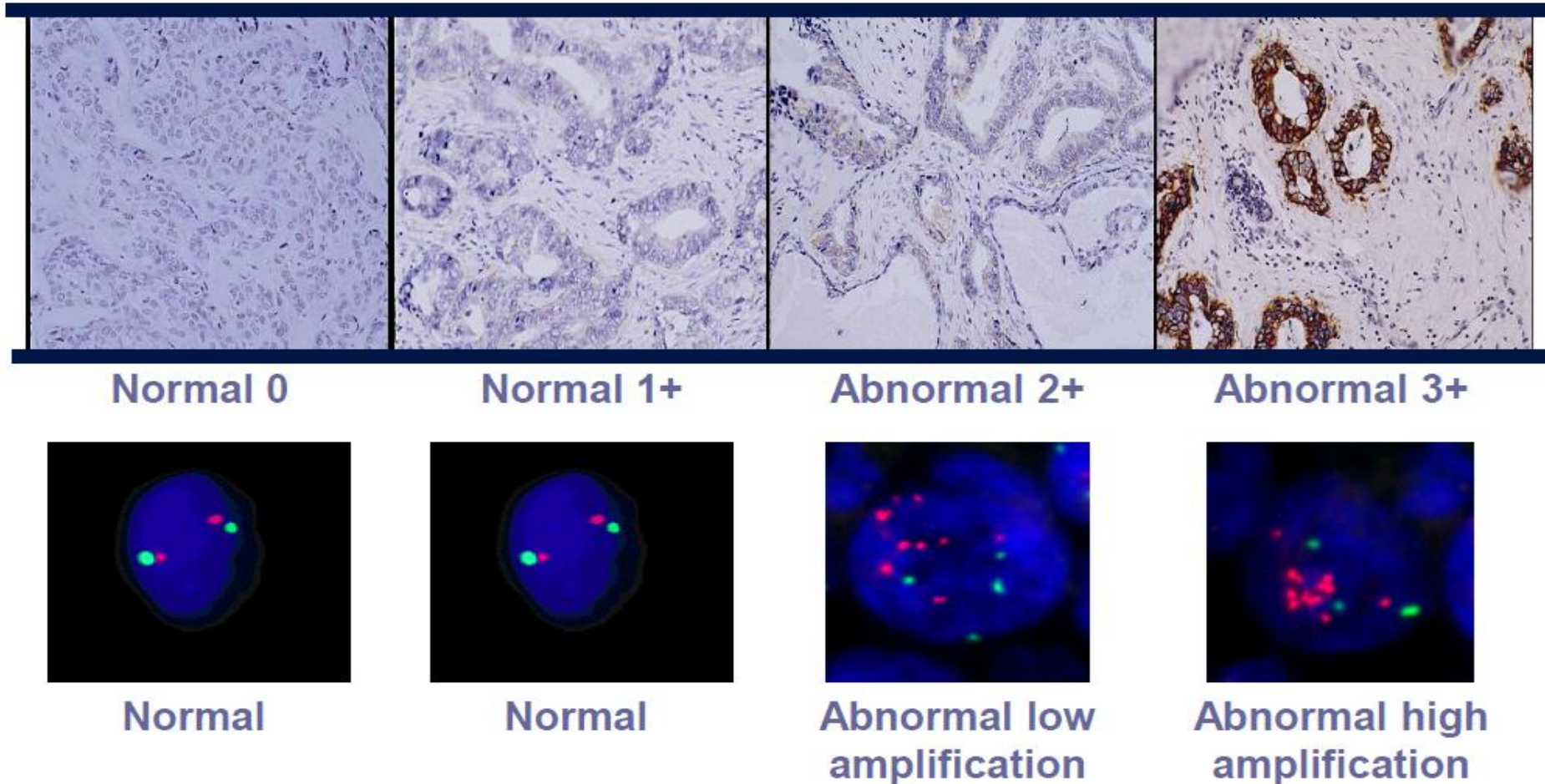
**Cut-off for positivity: 1% (10%)**

**Significato prognostico:** positività per recettori ormonali -> miglior prognosi

**Significato predittivo:** positività per recettori ormonali -> responsività alla terapia ormonale



# HER 2 status: immunoistochimica (IHC) e FISH



IHC Images by Kornstein, MD, Medical College of Virginia

**Significato prognostico: positività per HER2-> peggior prognosi**

**Significato predittivo: positività per HER2-> responsività alla terapia target anti-HER2**

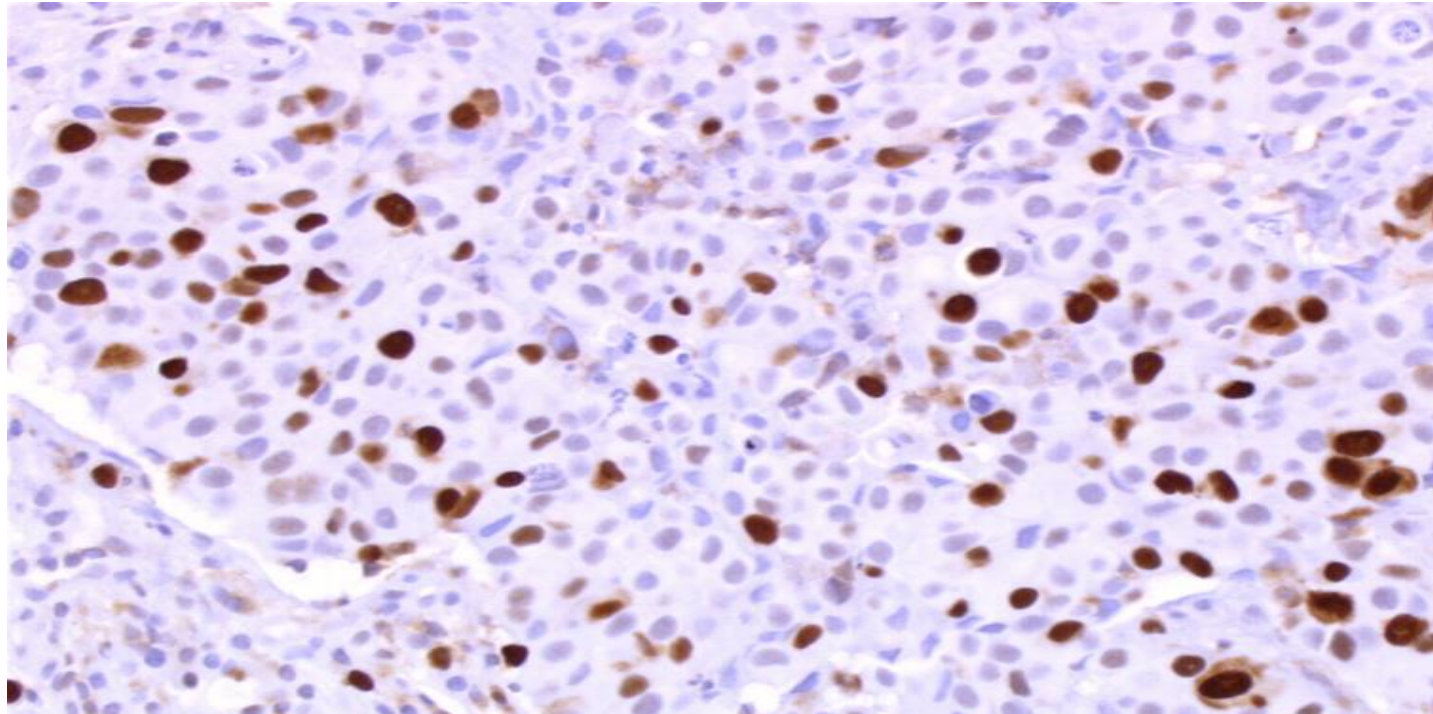


# KI67 o MIB-1

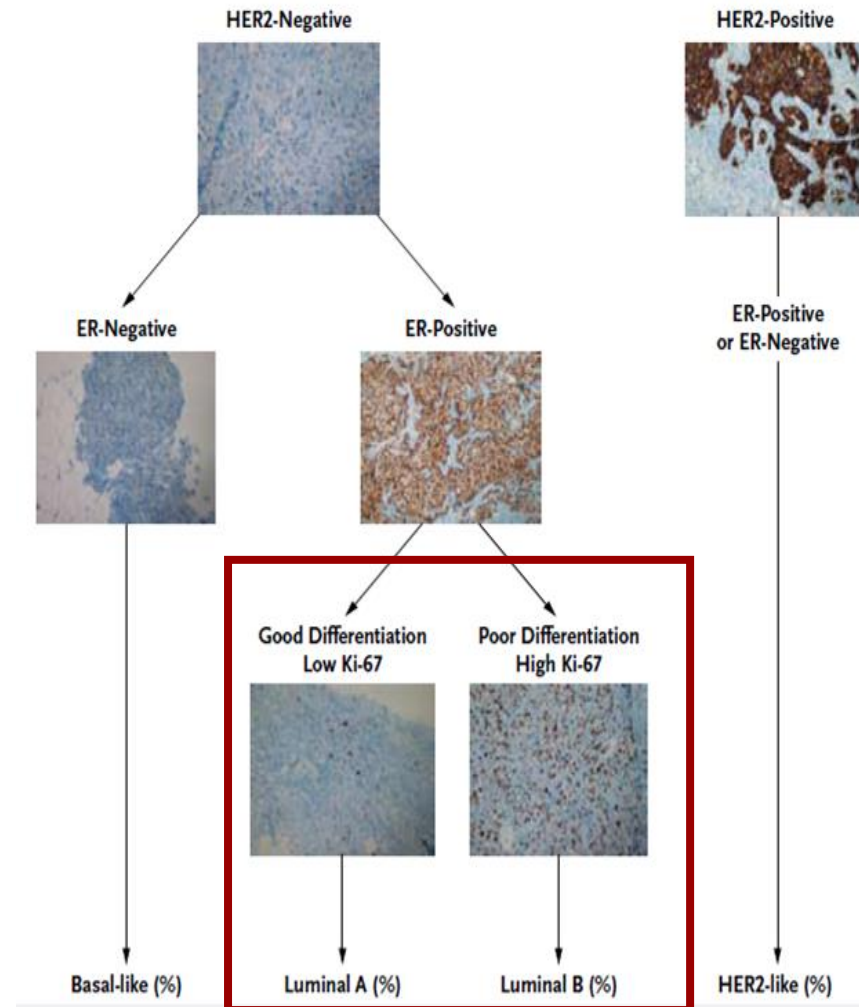
L'antigene nucleare Ki-67 è espresso dalle cellule in proliferazione

Viene valutato su materiale FFPE ed è espresso come % delle cellule neoplastiche che lo esprimono

Nel carcinoma mammario, la presenza di un elevato indice proliferativo costituisce un **fattore prognostico** (negativo), soprattutto nel sottotipo recettori ormonali positivi/HER2-negativo



# I sottotipi del carcinoma mammario: caratteristiche biologiche e cliniche



Subtype	Pts %	Clinical course	HT	CT	Anti HER2
Triple Negative	10	highly aggressive (viscera & CNS)	NA	+++	NA
HR- (ER-/PgR-) HER2+	5	highly aggressive (viscera & CNS)	NA	+++	+++
HR+ HER2+	10	highly aggressive (viscera & CNS)	++	++	++
ER+ &/or PgR+ high Ki-67 (luminal B)	25	aggressive (viscera)	++	++	NA
HER2-/ER &/or PgR+ (luminal A)	50	indolent (bone, soft tissue)	+++	+	NA

# AJCC anatomic staging vs prognostic staging

<b>T</b>	<b>tumore primitivo</b>
TX	tumore primitivo non definito
T0	non segni di tumore primitivo
Tis	carcinoma in situ, intraduttale o lobulare in situ o malattia di Paget del capezzolo senza tumore evidenziabile
T1a	< 0,5 cm nella dimensione massima
T1b	tra 0,5 e 1 cm nella dimensione massima
T1c	tra 1 e 2 cm nella dimensione massima
T2	tra 2 e 5 cm nella dimensione massima
T3	> 5 cm nella dimensione massima
T4a	qualunque dimensione, ma con estensione diretta a cute o alla parete toracica la parete toracica comprende: coste, muscoli intercostali, muscolo dentato anteriore (muscoli pettorali esclusi)
T4b	edema (cute a buccia d'arancia) o ulcerazione della cute o noduli cutanei satelliti
T4c	simultanea presenza dei segni di T4a e T4b
T4d	carcinoma infiammatorio aspetto erisipelatoide della cute anche senza una massa palpabile sottostante

<b>N</b>	<b>linfonodi regionali</b>
NX	i L. regionali non possono essere definiti
N0	assenza di metastasi
N1mi	Micrometastasi (>0.2-2 mm)
N1	N<=3
N2	(4-9)
N3	>9

<b>M</b>	<b>metastasi a distanza</b>
MX	metastasi a distanza non accertabili
M0	metastasi a distanza assenti
M1	metastasi a distanza

<b>I</b>	T1,N0,M0
<b>IIA</b>	T0 or T1,N1,M0 T2,N0,M0
<b>IIB</b>	T2,N1,M0 T3,N0,M0
<b>IIIA</b>	T0 or T1 or T2 or T3,N2,M0 T3,N1,M0
<b>IIIB</b>	T4, N0 or N1 or N2, M0
<b>IIIC</b>	Any T, N3, M0
<b>IV</b>	Distant metastases

# Trattamento: Team Multidisciplinare

- Oncologo Medico
- Radioterapista
- Chirurgo
- Patologo
- Radiologo e Radiologo Interventista
- Medico Nucleare
- Chirurgo Plastico
- Genetista
- Ginecologo
- Psicologo

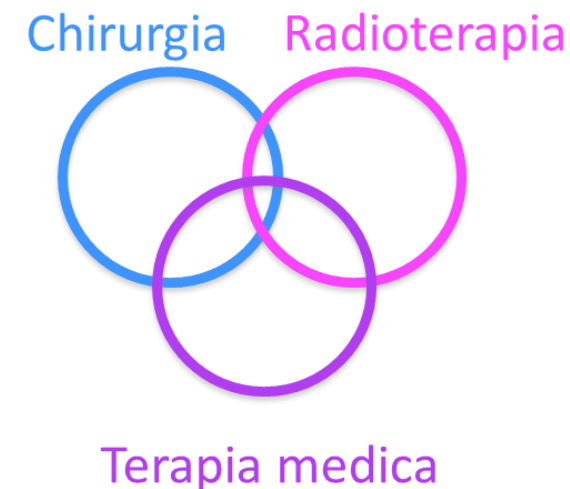


## Terapia locoregionale

- Chirurgia
- Radioterapia

## Terapia sistemica

- Chemioterapia
- Ormonoterapia
- Terapie a bersaglio molecolare



# Trattamento: setting

## Setting

- **Potenzialmente curativo:** stadio I-III



- **Metastatico:** stadio IV → obiettivi:
  - migliorare la sopravvivenza
  - preservare la qualità di vita

# Terapia del carcinoma mammario (stadio I-III)

**Il trattamento del carcinoma mammario non metastatico** (stadio I-III) ha un **intento (potenzialmente) curativo** ed è basato sull'integrazione multidisciplinare di diversi approcci terapeutici

## Chirurgia

- Neoplasia mammaria: quadrantectomia/mastectomia
- Linfonodi ascellari (locoregionali): biopsia linfonodo sentinella/dissezione ascellare

## Radioterapia

- Su: mammella residua/parete toracica/stazioni linfonodali

## Terapia sistemica

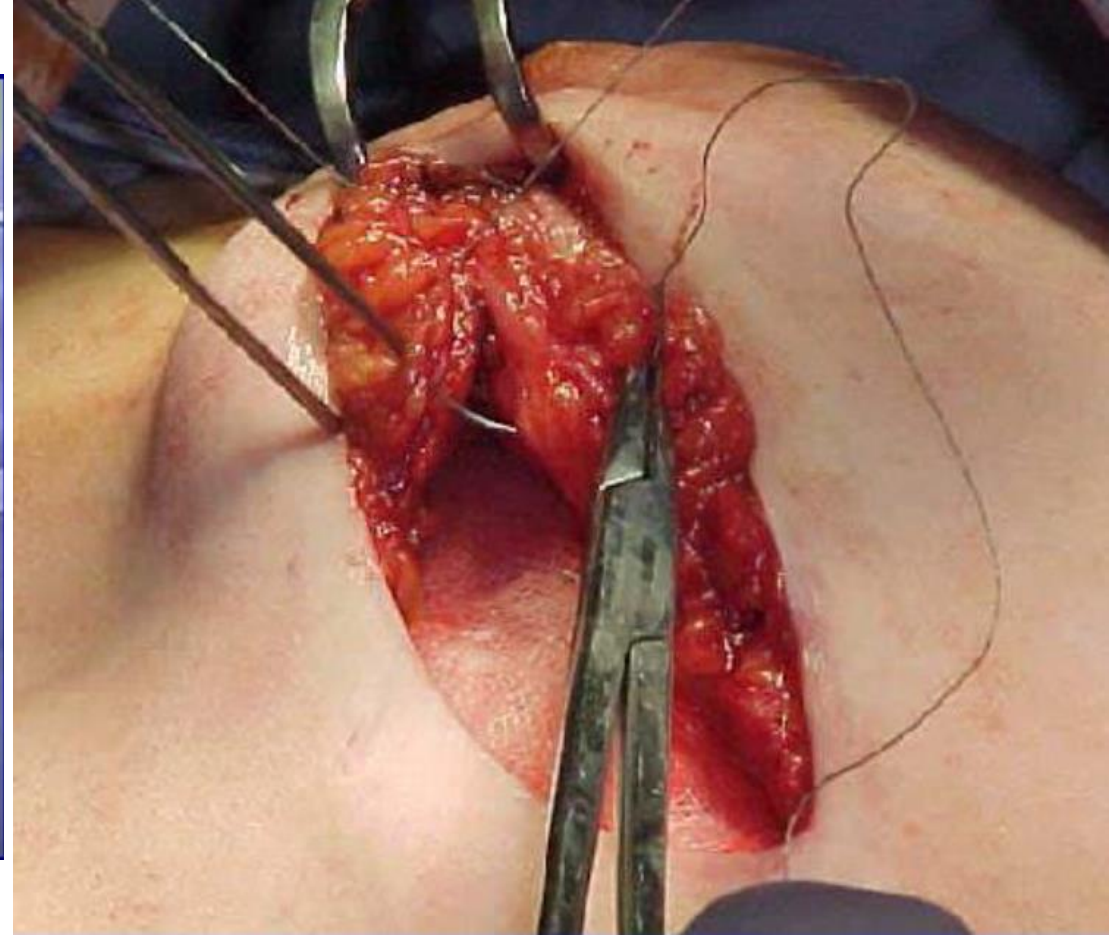
- Chemioterapia
- Terapia ormonale
- Terapia target (antiHER2, CDK 4/6 inibitori, immunoterapia, PARP-inibitori)

# Evoluzione del trattamento chirurgico del carcinoma mammario

- 1907 Halsted: mastectomia radicale classica
- 1948 Patey: mastectomia radicale modificata  
(conservazione del gran pettorale)
- 1958 Madden: Mastectomia radicale modificata  
(conservazione del piccolo e del gran pettorale)
- Anni '80 Veronesi: tumorectomia ampia + dissezione ascellare +RT
- Anni '80 Fisher: quadrantectomia + dissezione ascellare + RT
- Anni '90 Tumorectomia + Linfonodo sentinella
- Anni '00 Terapia medica seguita da chirurgia conservativa

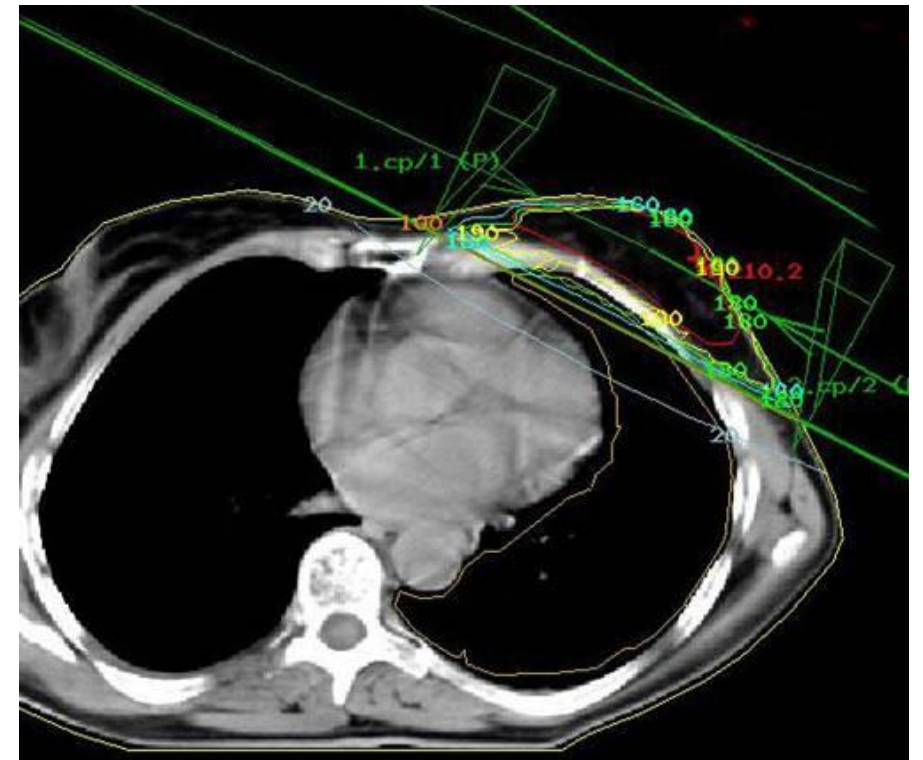


# Chirurgia conservativa



# Radioterapia post-operatoria: indicazioni di massima

- Dopo chirurgia conservativa
  - Volume mammario residuo +/- boost
  - Se importante coinvolgimento linfonodale: stazioni linfonodali
- Dopo mastectomia
  - Se dimensioni T elevate e/o importante coinvolgimento linfonodale: parete toracica +/- stazioni linfonodali



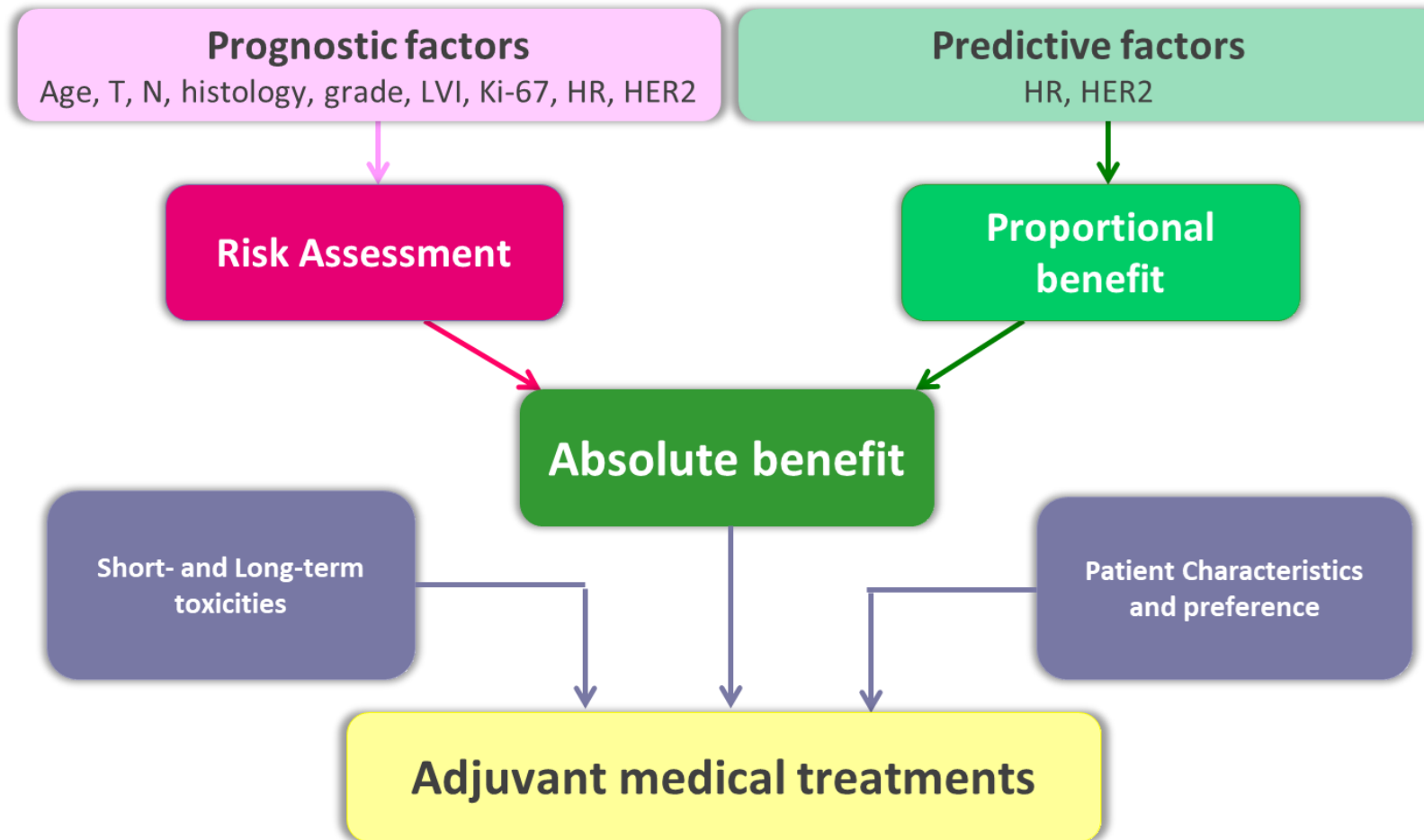
# Terapia adiuvante del carcinoma mammario in stadio precoce

Al fine di ridurre il rischio di recidiva e di morte, viene generalmente proposta una terapia sistemica adiuvante (ormonoterapia, poli-chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare)

## TERAPIA ADIUVANTE

- **Trattamento sistemico somministrato dopo che un trattamento locale (chirurgia) ha ottenuto il controllo locoregionale della malattia.**
- Razionale: trattare la malattia micro-metastatica nel momento in cui la massa tumorale è minima e la velocità di proliferazione cellulare è elevata
- Obiettivo: distruggere le eventuali micrometastasi in pazienti a rischio di ripresa di malattia ed aumentare quindi la % di guarigione

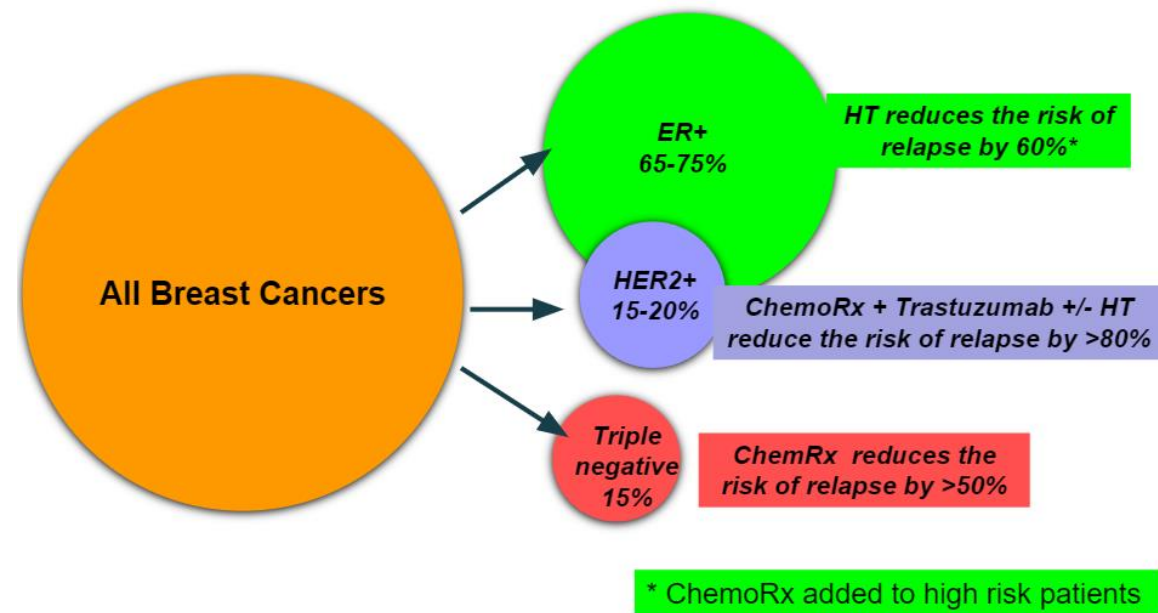
# Algoritmo decisionale per terapia adiuvante



La terapia sistemica adiuvante viene presa in considerazione valutando nel singolo paziente il **rischio di ripresa** della malattia in base alle caratteristiche biologiche del tumore e valutando **l'entità del beneficio prevedibile** rispetto alle eventuali tossicità della terapia, alle preferenze della paziente, alla presenza di eventuali comorbidità e all'aspettativa di vita.

# Trattamento sistemico adiuvante del ca mammario

Sottotipo	Raccomandazioni per la terapia adiuvante
HR+, HER2-	<b>Terapia endocrina</b> per tutti i pazienti <b>Chemioterapia</b> se malattia ad alto rischio (4 o più LN positivi, considerare se G3, alto Ki67 e/o basso PgR, giovane età<35 anni) (valutare utilizzo di test genomici)
HR+, HER2+	<b>Chemioterapia + terapia antiHER2 + terapia endocrina</b>
HR-, HER2+	<b>Chemioterapia + terapia antiHER2</b>
Triplo Negativo	<b>Chemioterapia</b>





# La terapia sistemica primaria o neoadiuvante

## TERAPIA NEOADIUVANTE

Trattamento sistemico effettuato prima della terapia locale in assenza di evidenza clinica di metastasi a distanza

La terapia sistemica neoadiuvante trova indicazione, come trattamento iniziale, nelle:

- **forme inoperabili**/carcinoma infiammatorio (per rendere il tumore operabile)
- forme **resecabili ma candidate a mastectomia** (per aumentare le possibilità di chirurgia conservativa)
- forme **biologicamente aggressive** (es. triplonegativo, HER2+) per testare la sensibilità della neoplasia ai trattamenti ed eventualmente modificare i successivi trattamenti adiuvanti



Carcinoma mammario localmente avanzato inoperabile

# I vantaggi della terapia neoadiuvante

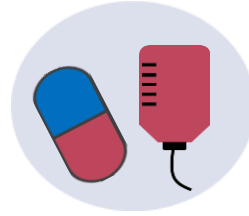
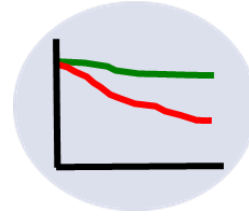
## SURGICAL



**Expand locoregional treatment options:**

- INOPERABLE BC: allow operability of non-operable tumors upfront.
- OPERABLE BC:
  - convert surgical approach from demolitive to breast-conserving
  - improve cosmesis

## MEDICAL



**Real-time evaluation of tumor response.**

**Prognostic stratification:** stratify patients according to pathologic complete response (pCR vs RD).

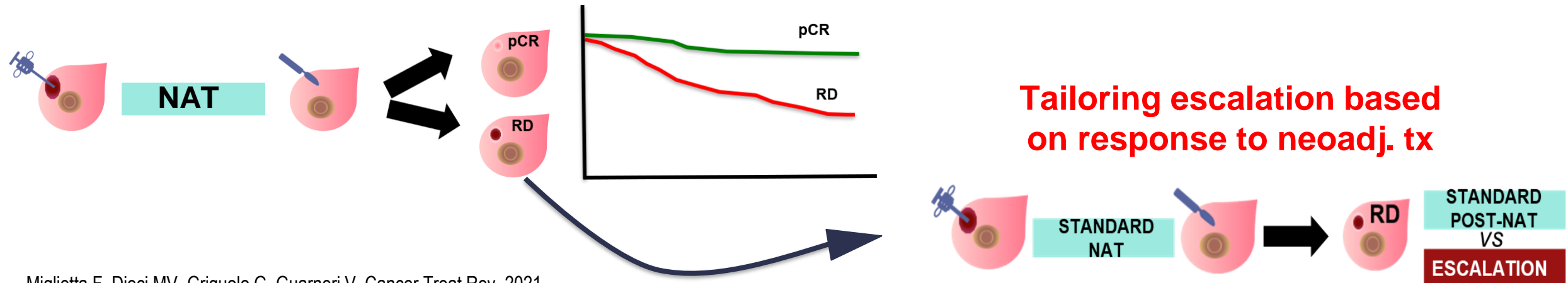
**Treatment personalization:** in pts failing to achieve pCR escalated treatment options in the post-neoadjuvant setting

## RESEARCH



**Neoadjuvant setting as a research platform pursuing treatment personalization:**

- Rationalizing the placement of escalated strategies.
- Investigating de-escalation strategies to limit over-treatment.
- Adoption of biomarker-driven approaches.



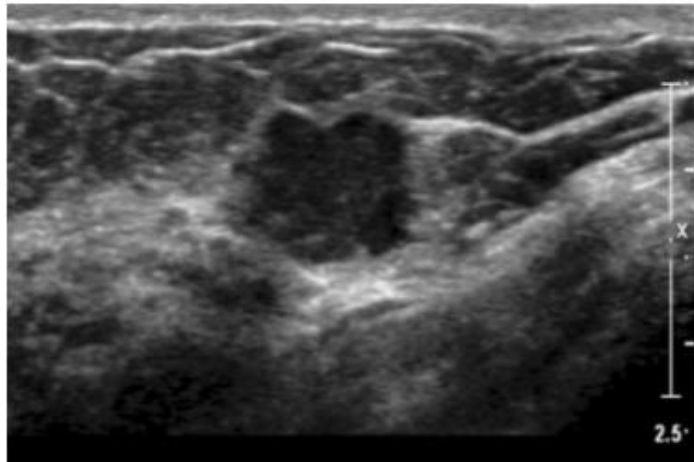


## Caso clinico : Breast Cancer HR+/HER2-

**Patient Information:** Female, age 62, post-menopausal at time of first diagnosis, two pregnancies

**Comorbidity:** osteopenia, rheumatoid arthritis, hypertension

**Concomitant medication:** vitamin D, cortisone, ramipril



**June 2020** – Self-diagnosis of breast lump

**Mammography:** lobulated lesion (1 cm) in the upper outer right breast with no axillary involvement

**Core needle biopsy (July 2020):** Breast cancer NST G2 **ER 100% PR 20% Ki-67 10% HER2 0**

**Stage at Diagnosis:** cT1b cN0

***What kind of treatment would you consider for this patient? Is it possible to perform up-front surgery?***

## Caso clinico : Breast Cancer HR+/HER2-

**GIVEN THE STAGE OF THE DISEASE IT IS POSSIBLE TO PERFORM CONSERVATIVE SURGERY...SO**

07/2020 Right quadrantectomy + BLS -> pT2 pN1a (3/3) ER 100% PgR 20% Ki-67 50% Her2 0

### **Adjuvant chemotherapy:**

08/2020 – 12/02/2021: **Epirubicin-Cyclophosphamide q3w** (4 cycles) + **Paclitaxel qw** (12 cycles)

Radiotherapy on right breast (50 Gy/25 fr)

01/2021 – ongoing: adjuvant endocrine therapy (Letrozole)

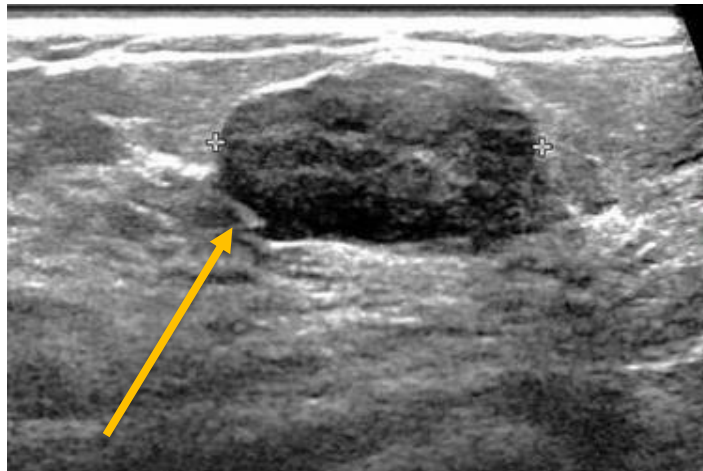
**PATIENT IS CURRENTLY FREE OF DISEASE**

## Caso clínico : Breast Cancer HR-/HER2+

**Patient Information:** Female, age 58, post-menopausal at time of first diagnosis, nulliparous

**Comorbidity:** Hypercholesterolemia, GERD

**Concomitant medication:** Pantoprazole



**June 2021** – Breast cancer screening visit

**Breast ultrasound:** a 65 mm lesion in the left breast with axillary involvement (mastitis carcinomatosa)

**Core needle biopsy (July 2021):** Breast cancer NST G3 ER 0% PR 0% Ki-67 25% HER2 3+

**Stage at Diagnosis:** cT4cN1M0

**TBCT and bone scan:** negative for metastases

***What kind of treatment strategy would you consider for this patient?***

## Caso clinico : Breast Cancer HR-/HER2+

### **NeoAdjuvant chemotherapy:**

07/2021 – 01/2022: **Paclitaxel – Trastuzumab qw** (12 cycles) + **Epirubicin-Cyclophosphamide q3w** (4 cycles) ☐ Partial clinical response

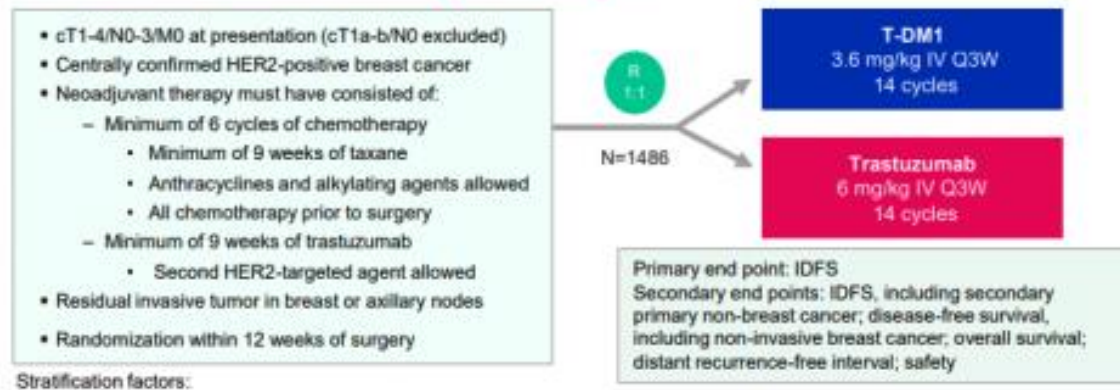
01/2022 **Left mastectomy + DA** > ypT1c (1.7 cm) ypN1a (1/15) ER 0% PgR 0% Ki67 25% Her2 3+

**THE PATIENT DID NOT ACHIEVE pCR → IS ADJUVANT TRASTUZUMAB ENOUGH??**

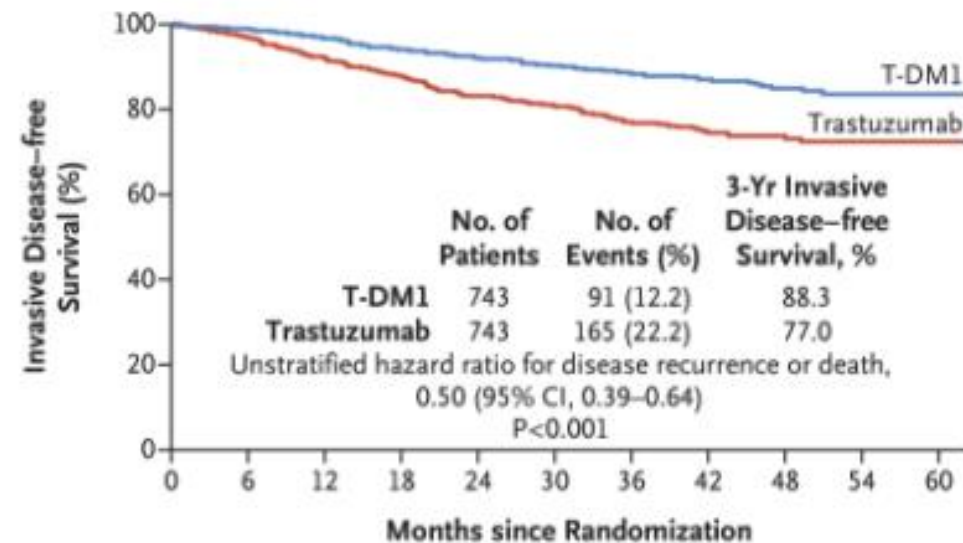
# Caso clinico : Breast Cancer HR-/HER2+

## T-DM1 for residual invasive HER2+BC: KATHERINE Trial

### KATHERINE Study Design



- Se non si ottiene la pCR, nel setting adiuvante, oggi, possiamo utilizzare T-DM1
- T-DM1 ha dimostrato di ridurre in modo significativo il rischio di recidiva rispetto a Trastuzumab



#### No. at Risk

T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4

## Caso clinico : Breast Cancer HR-/HER2+

### Adjuvant chemotherapy

02/2022 – ongoing: **T-DM1** (13 cycles)

The patient is going to complete adjuvant TDM1 at the end of this year ... **AND THEN?**

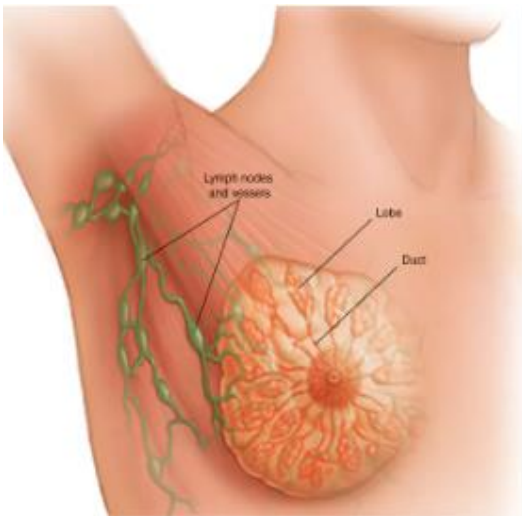
**PATIENT WILL THEN START FOLLOW-UP**

## Caso clinico : Breast Cancer HR-/HER2-

**Patient Information:** Female, age 42, pre-menopausal at time of first diagnosis, two pregnancies

**Comorbidity:** none

**Concomitant medication:** none



**April 2021** – Self-diagnosis of breast lump

**Breast ultrasound:** a 15 mm lesion in the right breast with axillary involvement

**Core needle biopsy (July 2021):** Breast cancer NST G3 ER 0% PR 0% Ki-67 50% HER2 1+

**Stage at Diagnosis:** cT2cN1M0

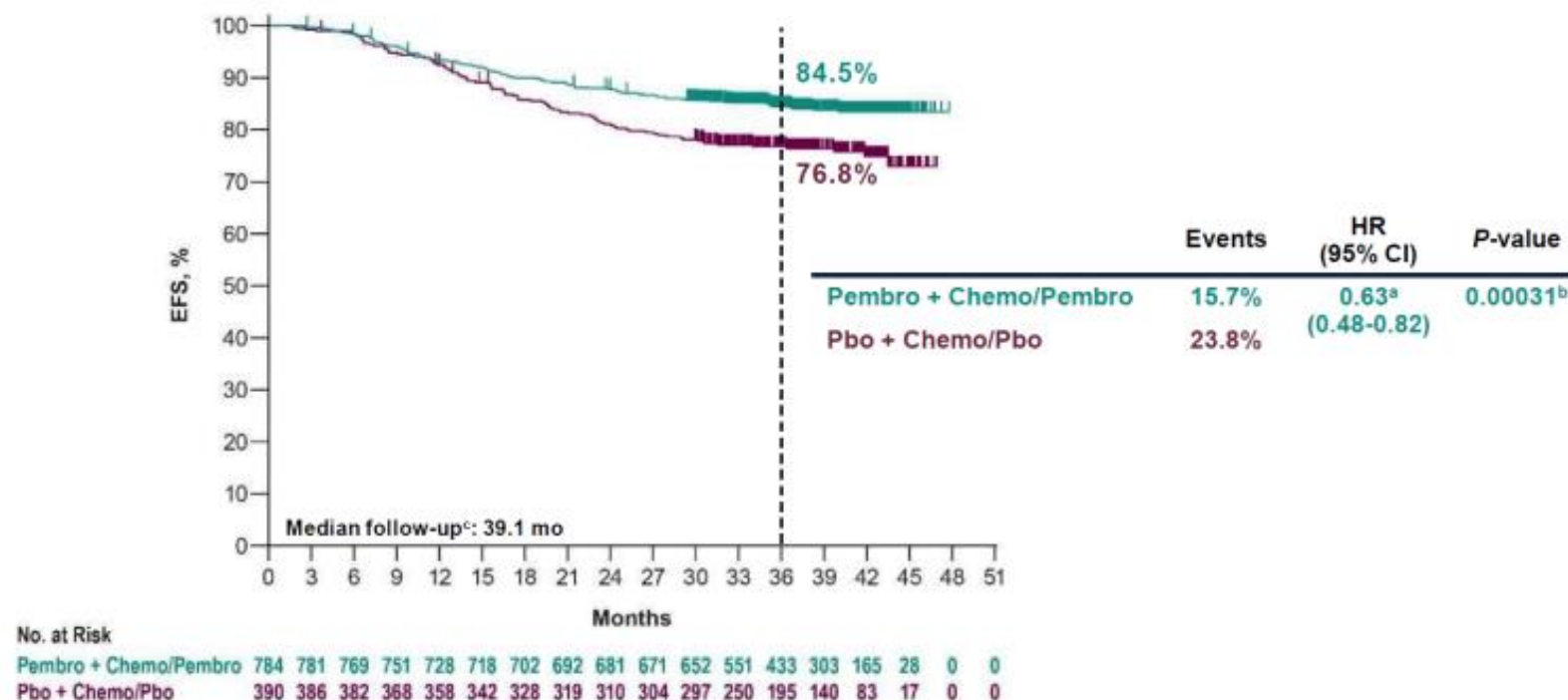
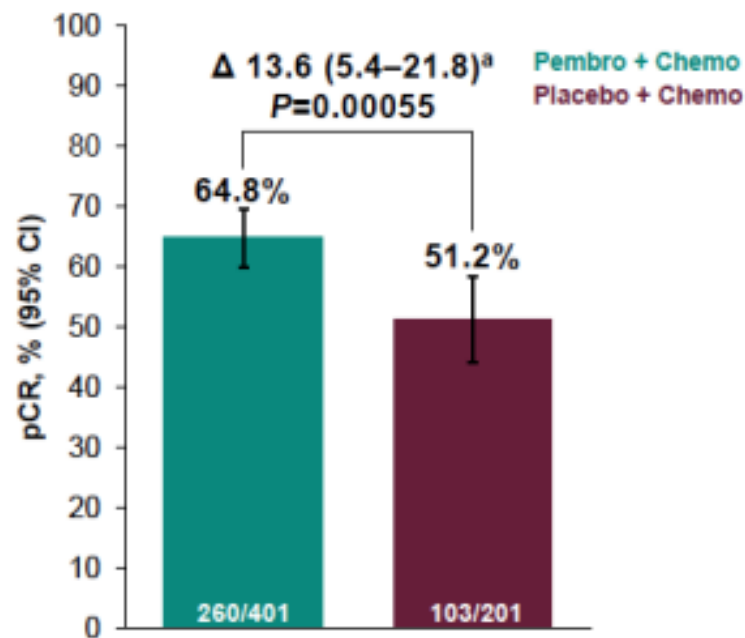
**TBCT and bone scan:** negative for metastasis

***What kind of treatment strategy would you consider for this patient?***



# Carcinoma mammario Triplo-negativo in fase precoce

## Pembrolizumab + CT as first option: KEYNOTE-522



<sup>a</sup>Hazard ratio (CI) analyzed based on a Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the randomization stratification factors. <sup>b</sup>Prespecified P-value boundary of 0.00517 reached at this analysis. <sup>c</sup>Defined as the time from randomization to the data cutoff date of March 23, 2021.

## Caso clinico : Breast Cancer HR-/HER2-

### **NeoAdjuvant treatment:**

08/2021 – 01/2022: **Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab** → **Epirubicin-Cyclophosphamide q3w + Pembrolizumab** ? Partial clinical response

02/2022 Right quadrantectomy + DA -> ypT0 ypN0 = pCR (PATHOLOGIC COMPLETE RESPONSE)

Radiotherapy on right breast (50 Gy/25 fr)

### **Adjuvant treatment:**

02/2022 - 09/2022 **Pembrolizumab (9 cycles)**

**PATIENT IS FINE AND HER FOLLOW-UP CONTINUES...**

# Il follow-up – Obiettivi

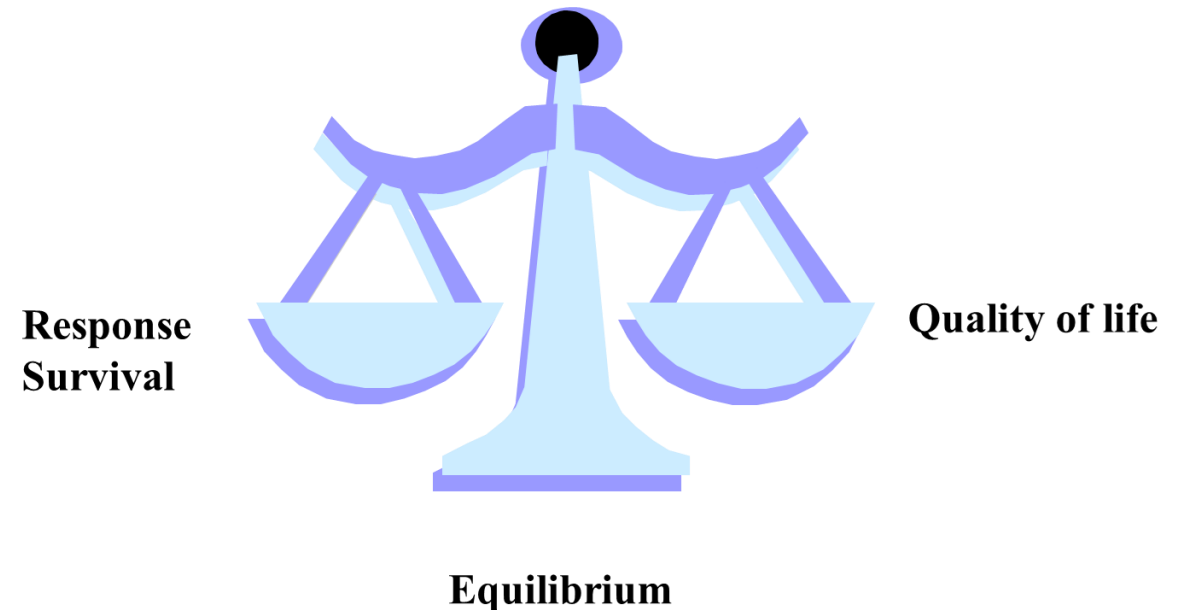
Il follow-up del carcinoma mammario stadio I-III radicalmente operato ha diversi obiettivi principali:

- La **gestione della terapia ormonale** nelle pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi (es. motivare l'aderenza alla terapia)
- **L'individuazione precoce di recidive locoregionali** (mammella e linfonodi ascellari) radicalmente operabili
- La **prevenzione/gestione di effetti collaterali** dei trattamenti

# Il trattamento del carcinoma mammario metastatico

## Obiettivi:

- Prolungare la sopravvivenza
- Controllare la malattia il più a lungo possibile (prolungare PFS)
- Palliare o ritardare l'insorgenza di sintomi
- Migliorare/mantenere la qualità di vita (es. ritardando trattamenti tossici)
- Per pochi pazienti selezionati, la guarigione



# Fattori rilevanti nelle decisioni terapeutiche del paziente con carcinoma mammario metastatico

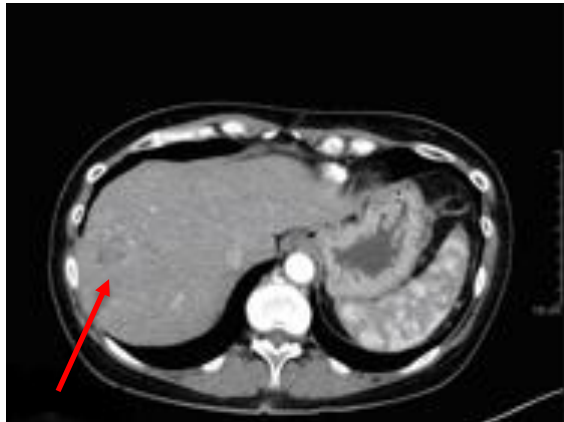
- **Biologia della neoplasia**
  - Stato **recettori ormonali**
  - Stato **HER2**
  - Espressione di **PD-L1** (nel sottotipo triplo negativo)
  - Stato mutazionale di **PIK3CA** (nel sottotipo HR+/HER2-)
  - Presenza di **mutazioni germinali di BRCA1/BRCA2**
- **Aggressività clinica della neoplasia**
  - Tempo intercorso dalla prima diagnosi (relapse-free interval)
  - Sedi metastatiche (viscerali vs non-viscerali)
  - Carico di malattia metastatica (oligo vs polimetastasi)
- **Precedenti trattamenti (neo)adiuvanti**
  - Terapia endocrina
  - Chemioterapia
  - Terapia target
- **Caratteristiche del paziente**
  - Preferenze e desideri del paziente
  - Sintomi
  - Comorbidità

## Caso clinico : Breast Cancer HR+ /HER2+

**Patient Information:** Female, age 47, pre-menopausal at time of first diagnosis, nulliparous

**Comorbidity:** none

**Concomitant medication:** none



**August 2020** – Self-diagnosis of breast lump

**Breast ultrasound:** a 5.5 cm lesion in the right breast with no axillary involvement

**Core needle biopsy (August 2020):** infiltrating lobular carcinoma G2 ER 50% PgR < 1% Ki-67 20% HER2 2+, FISH amplified

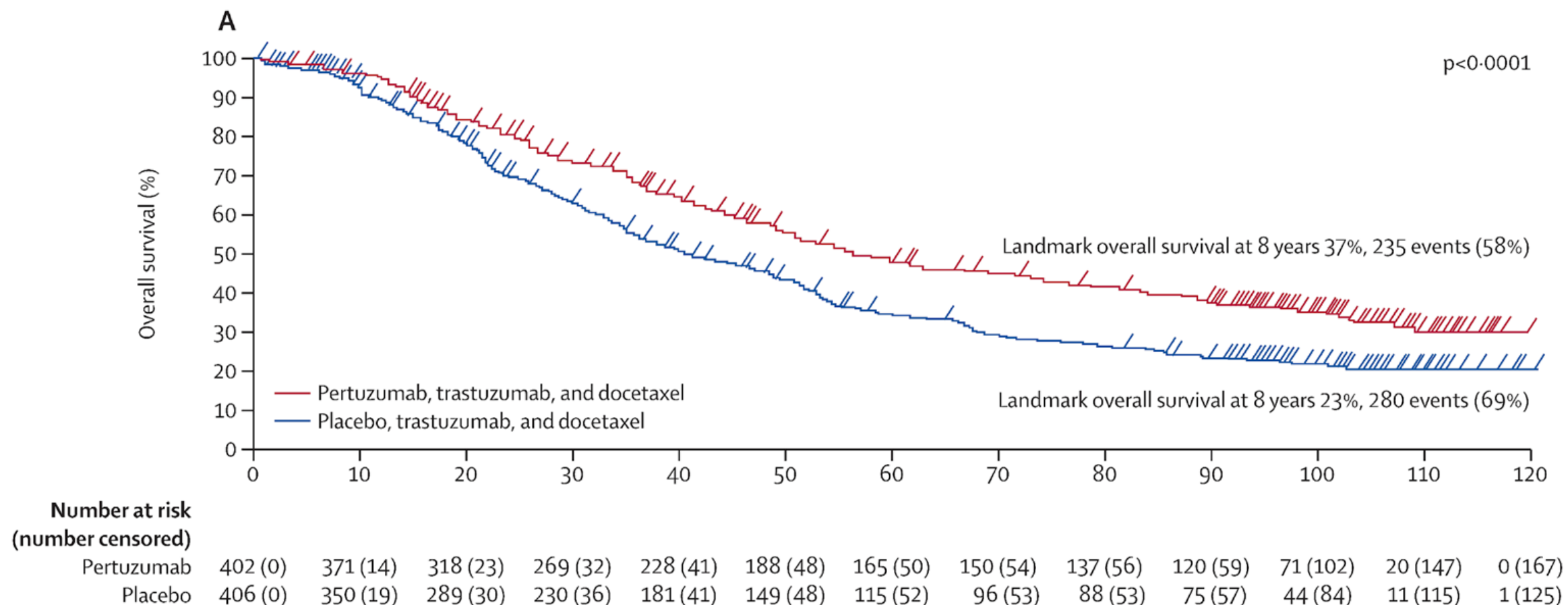
**Stage at Diagnosis:** cT3cN0 M1

**TBCT and bone scan:** 3 liver lesions



# Carcinoma mammario metastatico HER2+

## Pertuzumab+ Trastuzumab + CT as first line: CLEOPATRA trial



## Caso clinico : Breast Cancer HR+/HER2+

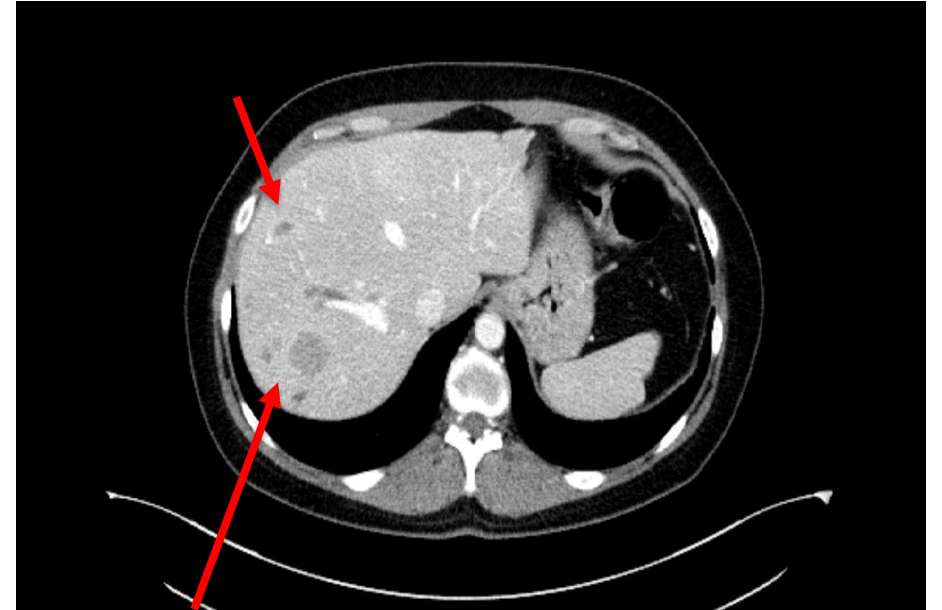
09/2020 – 02/2021 Paclitaxel + Pertuzumab + Trastuzumab

03/2021 TC : PR

03/2021- 09/2022 Pertuzumab + Trastuzumab + Letrozole

09/2022 TC TOTAL BODY: Liver PD → 5 new lesions appeared

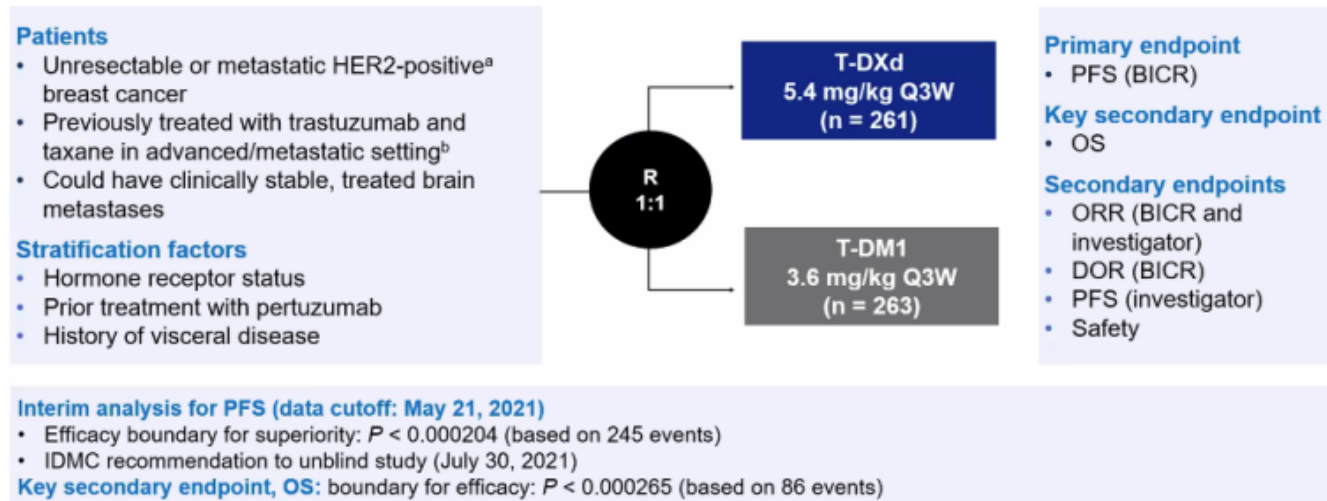
**WHAT THERAPEUTIC POSSIBILITIES DOES THE PATIENT HAVE?**



UNTIL 2021 THE STANDARD SECOND LINE TREATMENT WAS T-DM1, **BUT NOW?**

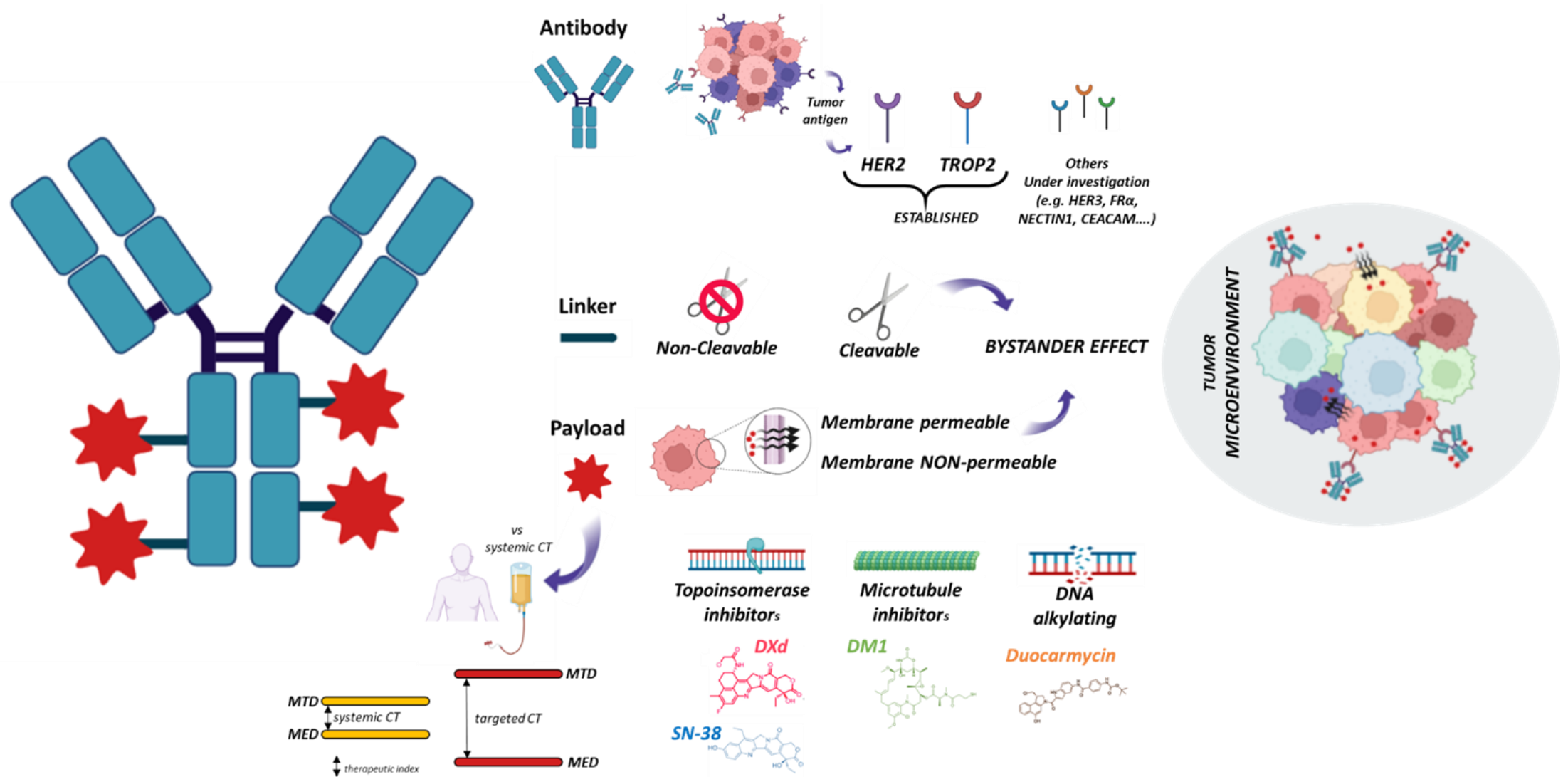
# Caso clínico : Breast Cancer HR+ /HER2+

## DESTINY-BREAST03



# Caso clinico : Breast Cancer HR+ /HER2+

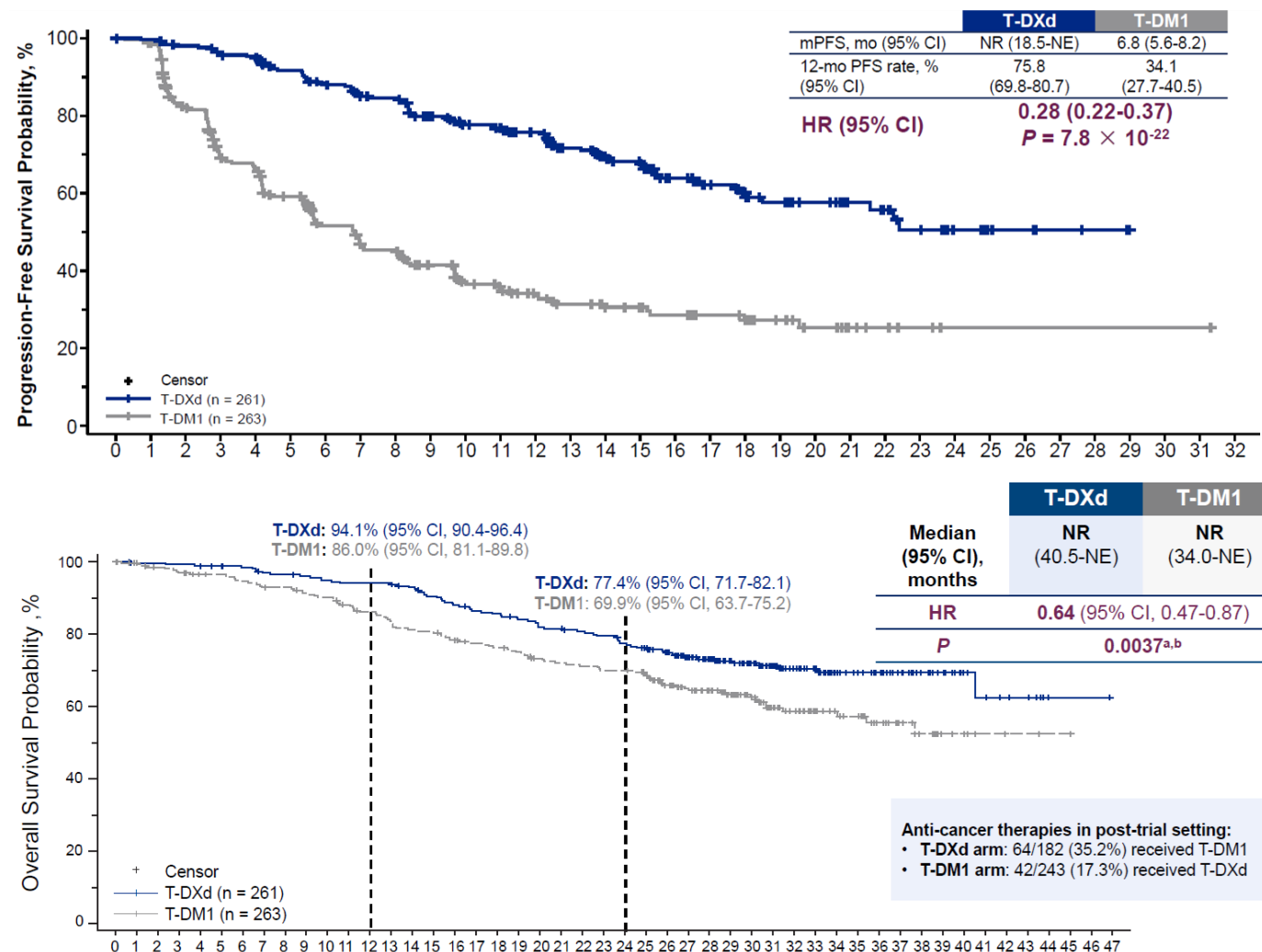
## DESTINY-BREAST03



# Caso clinico : Breast Cancer HR+ /HER2+

## DESTINY-BREAST03

T-DXd ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale rispetto allo standard di cura.





## Caso clinico : Breast Cancer HR+ /HER2+

09/2022 Patient started T-DXd in the context of a compassionate use program

10/2022 – ongoing: T-DXd q3w (4 cycles)

The patient experienced a remarkable partial response

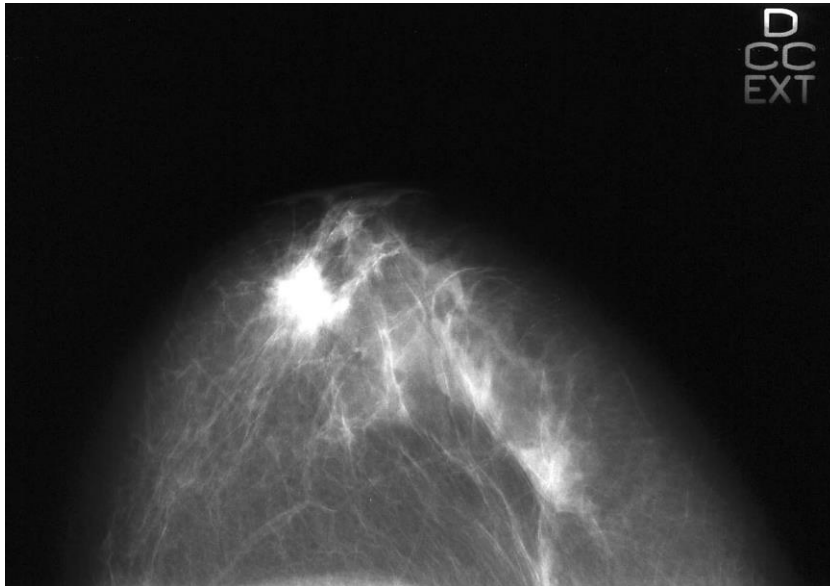
**THE PATIENT WILL CONTINUE THIS TREATMENT UNTIL  
PROGRESSION OR UNACCEPTABLE TOXICITY**

# Caso clínico : Triple negative Breast Cancer

**Patient Information:** Female, age 56, post- menopausal at time of first diagnosis,

**Comorbidity:** none

**Concomitant medication:** none



**July 2021** – Self-diagnosis of breast lump

**Breast ultrasound:** retroareolar right breast lesion, 17 mm

**Core needle biopsy (August 2020):** NST carcinoma G2 ER 0% PgR 0 % Ki-67 15 % HER2 0

**Stage at Diagnosis:** cT1cN1cM1

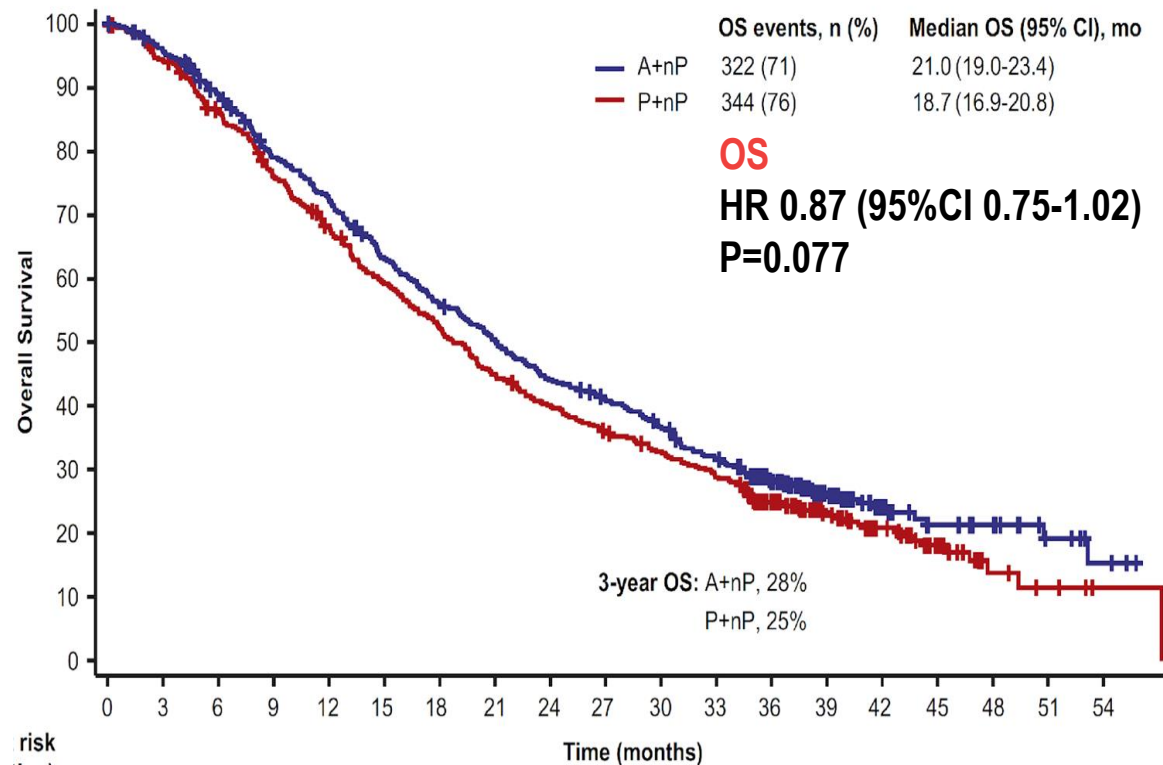
**TBCT:** 3 liver lesions and right hilar lymphadenopathy

**Bone scan:** negative

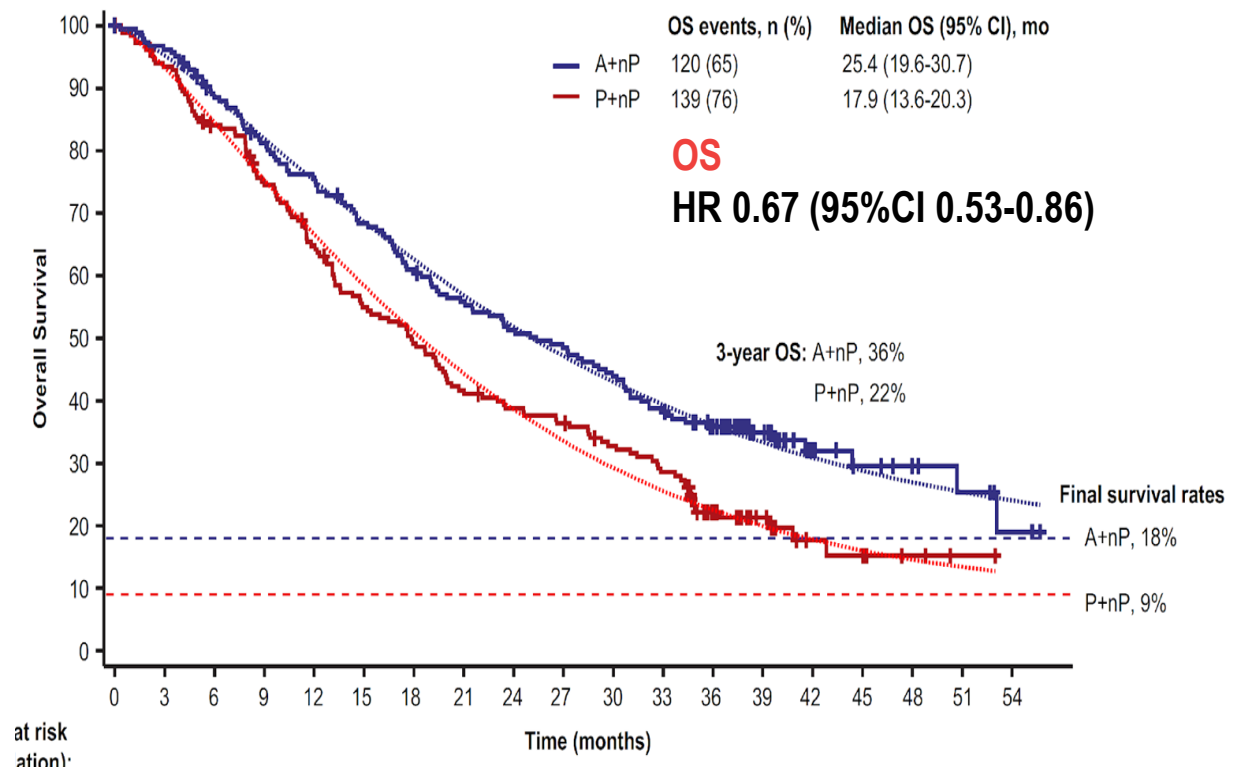
## Caso clinico : Triple negative Breast Cancer

# Atezolizumab + CT as first line: IMpassion130 trial

ITT



PD-L1+ (SP142 IC<sub>≥</sub>1%)



## Caso clinico : Triple negative Breast Cancer

09/2021 – 02/2022 Nab- Paclitaxel + Atezolizumab

02/2022 TC TOTAL BODY: Liver PD

03/2022 – 09/2022: Eribulin



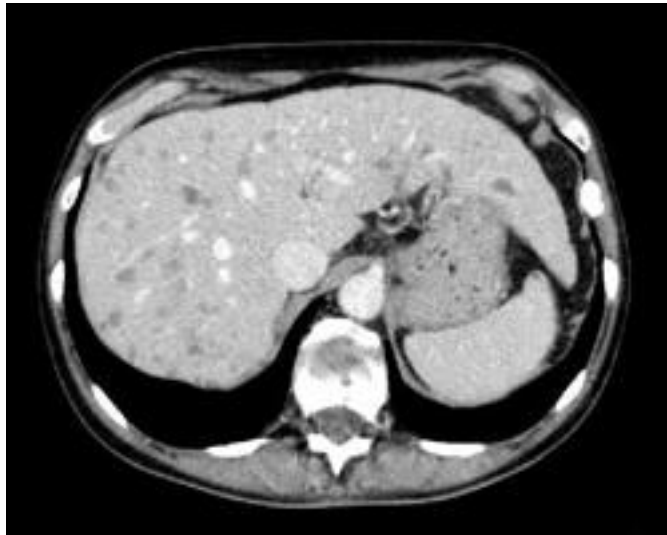
**IN SEPTEMBER 2022 THE PATIENT WAS ADMITTED TO THE HOSPITAL FOR LIVER FAILURE  
CT SHOWED DISEASE PROGRESSION  
SHE DIED AFTER A FEW WEEKS**

## Caso clinico : Breast Cancer HR+/HER2-

**Patient Information:** Female, age 52, post -menopausal at time of first diagnosis

**Comorbidity:** none

**Concomitant medication:** none



**May 2021** – Appearance of bone pain

**Breast ultrasound:** spiculated left breast lump, 22 mm with no axillary involvement

**Core needle biopsy (May 2021):** NST carcinoma G2  
ER 95% PgR 75 % Ki-67 40 % HER2 0

**Stage at Diagnosis:** cT2cN0M1

**PET/TC:** liver and bone metastasis

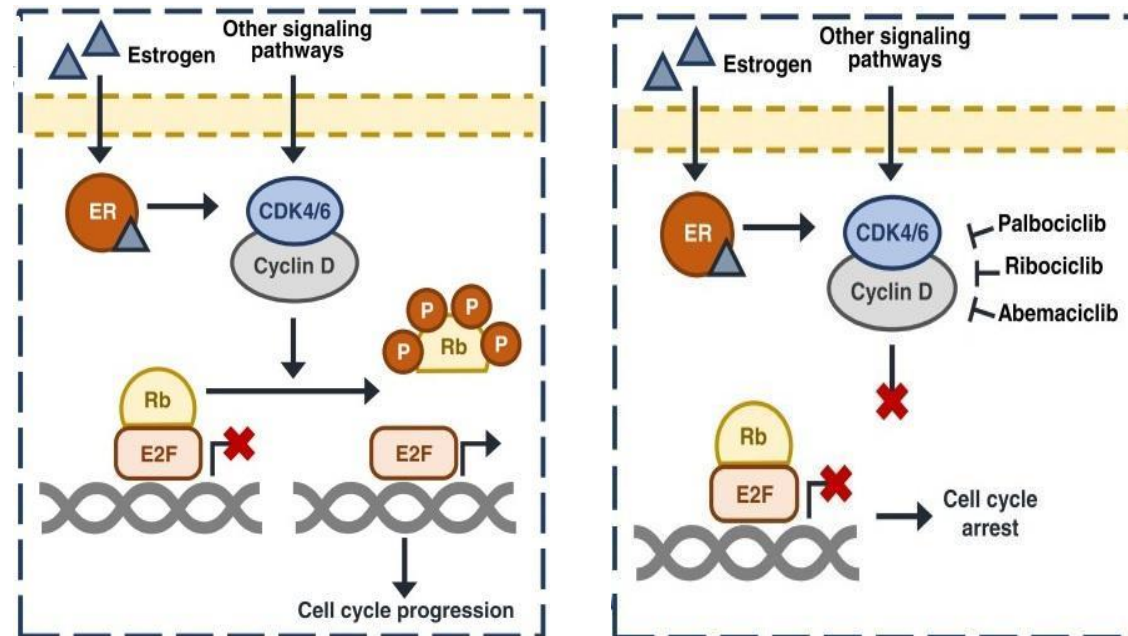
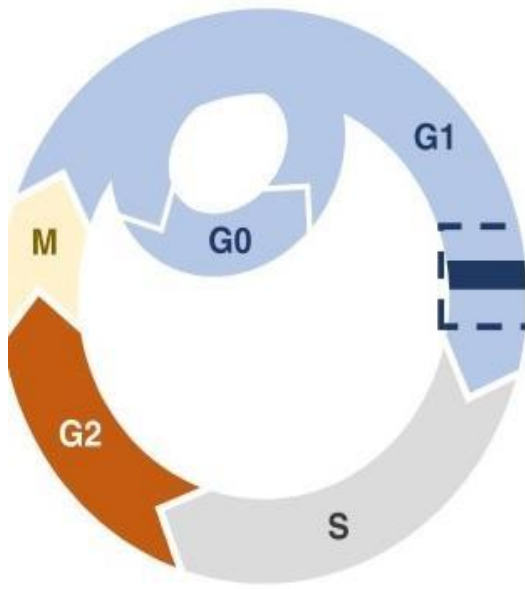


# CDK 4/6 inhibitors

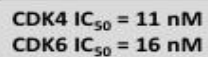
The growth of HR+ breast cancer is dependent on Cyclin D1, a direct transcriptional target of ER.

Cyclin D1 activates CDK4/6.

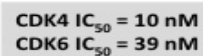
Phosphorylation of Rb by CDK4/6 leads to dissociation of E2F transcription factor from Rb, resulting in G1-S phase transition and cell cycle progression



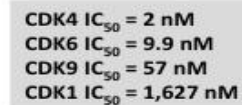
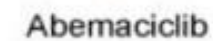
## CDK 4/6 inhibitors



**FDA approved  
2015**



**FDA approved  
2017**

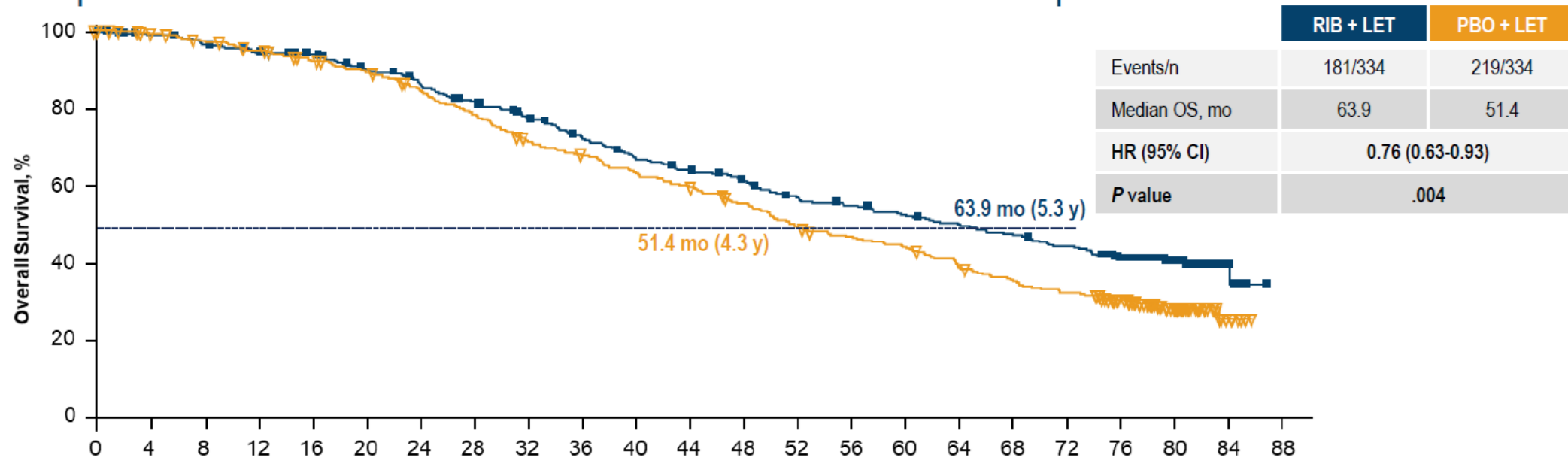


**FDA approved  
2017**

## Caso clínico : Breast Cancer HR+/HER2-

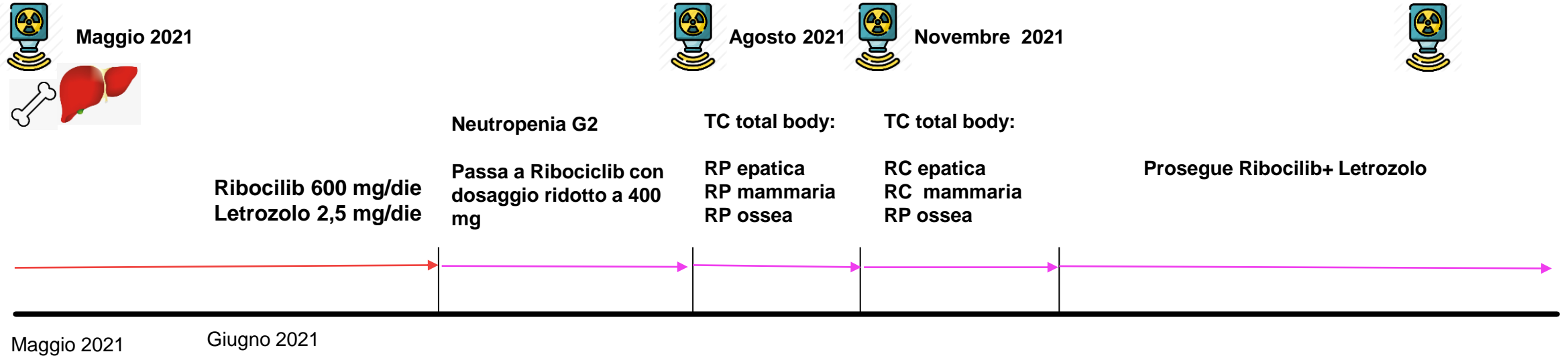
### CDK 4/6 inhibitor + HT as first line: MONALEESA-2 trial

Improvement in median OS was 12.5 months with ribociclib plus letrozole



- The combination of CDK4/6 inhibitor with endocrine therapy has now been established as standard of care in patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer
- Ribociclib demonstrated statistically significant improvement in PFS and statistically significant and clinically meaningful OS benefit ( > 12 months vs placebo)

## Caso clinico : Breast Cancer HR+/HER2-



05/2021 – ongoing: Ribociclib 600 mg/die (21 days on – 7 days off) + Letrozole

**THE PATIENT OBTAINED BREAST CR , LIVER CR AND BONE PR  
SHE WILL CONTINUE THERAPY UNTIL PROGRESSION OR UNACCEPTABLE TOXICITY**

## Caso clínico : Breast Cancer HR+/HER2low

**Patient Information:** Female, age 68, post- menopausal at time of first diagnosis

**Comorbidity:** hypertension, osteoarthritis, hypothyroidism

**Concomitant medication:** ramipril, eutirox



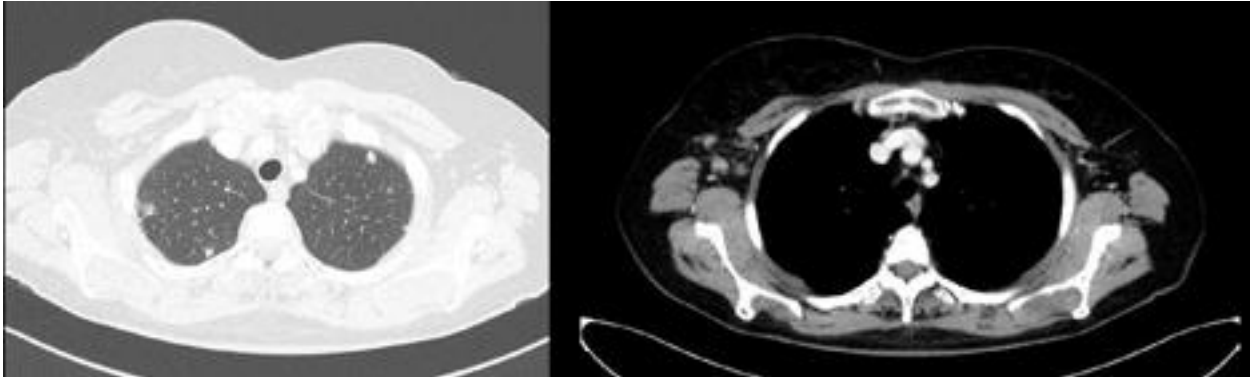
**March 2020** – Breast cancer screening visit  
**Breast ultrasound:** left breast lump, 3.5 cm

**Core needle biopsy (March 2021):** NST carcinoma  
G2 ER 100% PgR 0 % Ki-67 25 % HER2 1+

**Stage at Diagnosis:** cT2cN2cM1

**TBCT:** lung and lymph-node lesions

**Bone scan:** positive for rib metastases





## Caso clinico : Breast Cancer HR+/HER2low

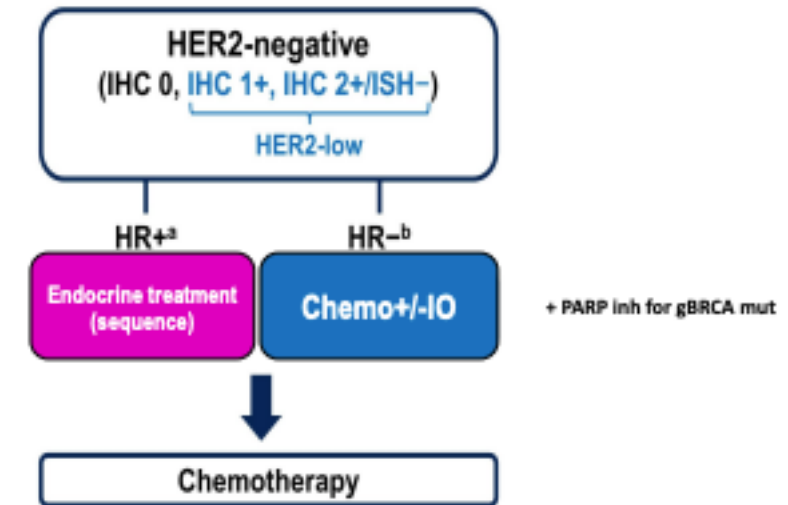
03/2020 Ribociclib + Letrozole

09/2020 TC TB: Lung PD

09/2020: Capecitabine

01/2021 TC TOTAL BODY: Lung PD

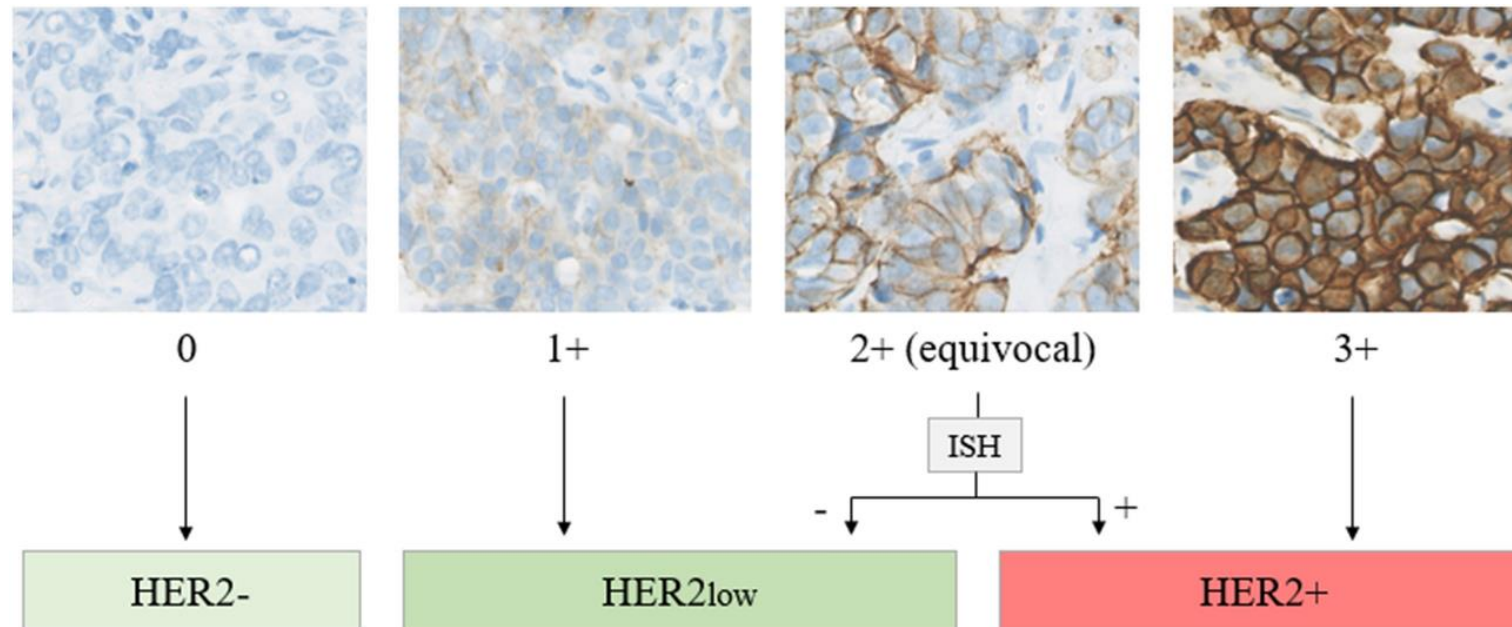
### HER2- advanced BC: Standard of care



**GIVEN DISEASE PROGRESSION AND THE GOOD PERFORMANCE STATUS, THE PATIENT WAS ENROLLED IN A CLINICAL TRIAL**

# Carcinoma mammario: nuovi biomarcatori

**HER2low:** Tumori con un punteggio IHC di 1+ o 2+ senza amplificazione



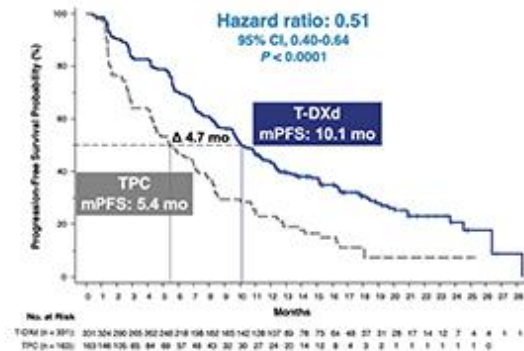
**HER2LOW -> fattore predittivo di risposta a trattamenti con i nuovi ANTICORPI FARMACO-CONIUGATI (ADCs) anti HER2:  
Trastuzumab Deruxtecan**

## Caso clinico : Breast Cancer HR+/HER2low

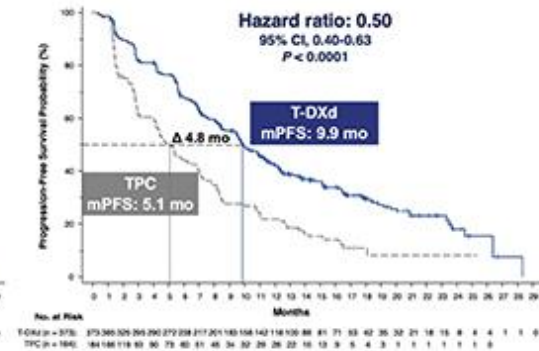
# T-DXd vs CT : DESTINY-BREAST 04 trial

- T-DXd showing clear superiority over chemotherapy for both median PFS (10.1 vs 5.4 months) and median OS (23.9 vs 17.5 months)
- T-DXd also produced favorable reductions in tumor burden. Objective response rates across the HR-positive and -negative subgroups were 53% and 50% with T-DXd, respectively, versus 16% and 17% with chemotherapy, respectively.

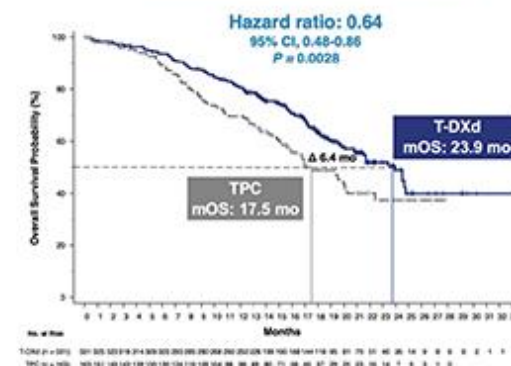
PFS in HR+ and All Patients  
Hormone receptor-positive



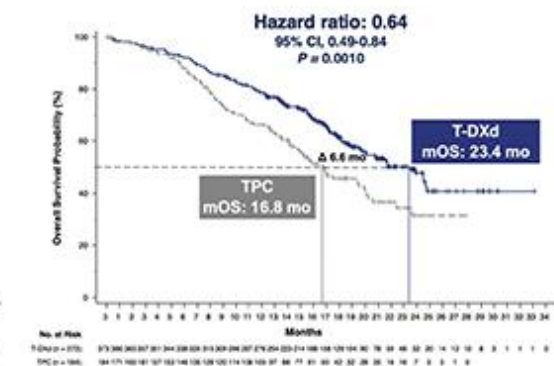
All patients



OS in HR+ and All Patients  
Hormone receptor-positive



All patients

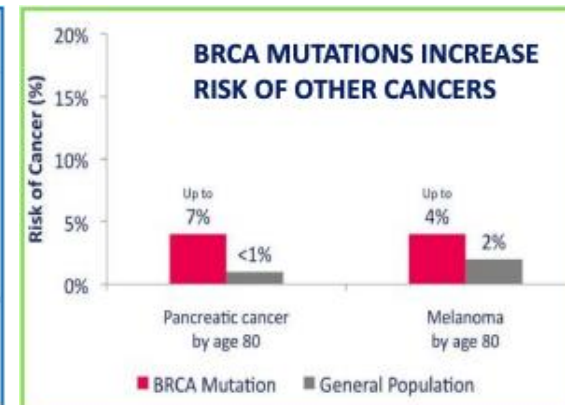
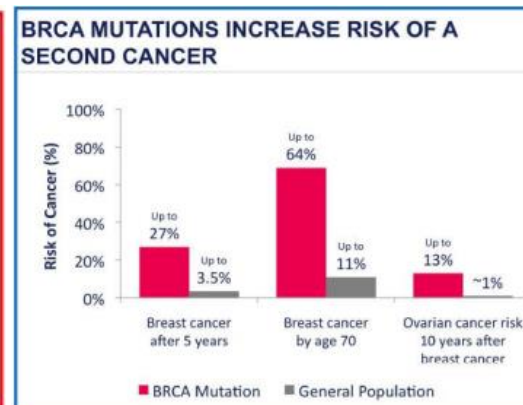
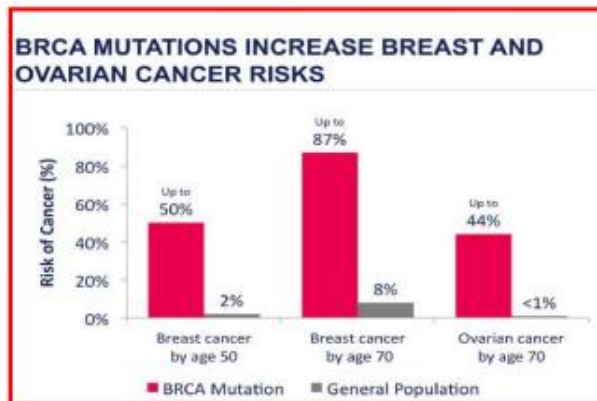
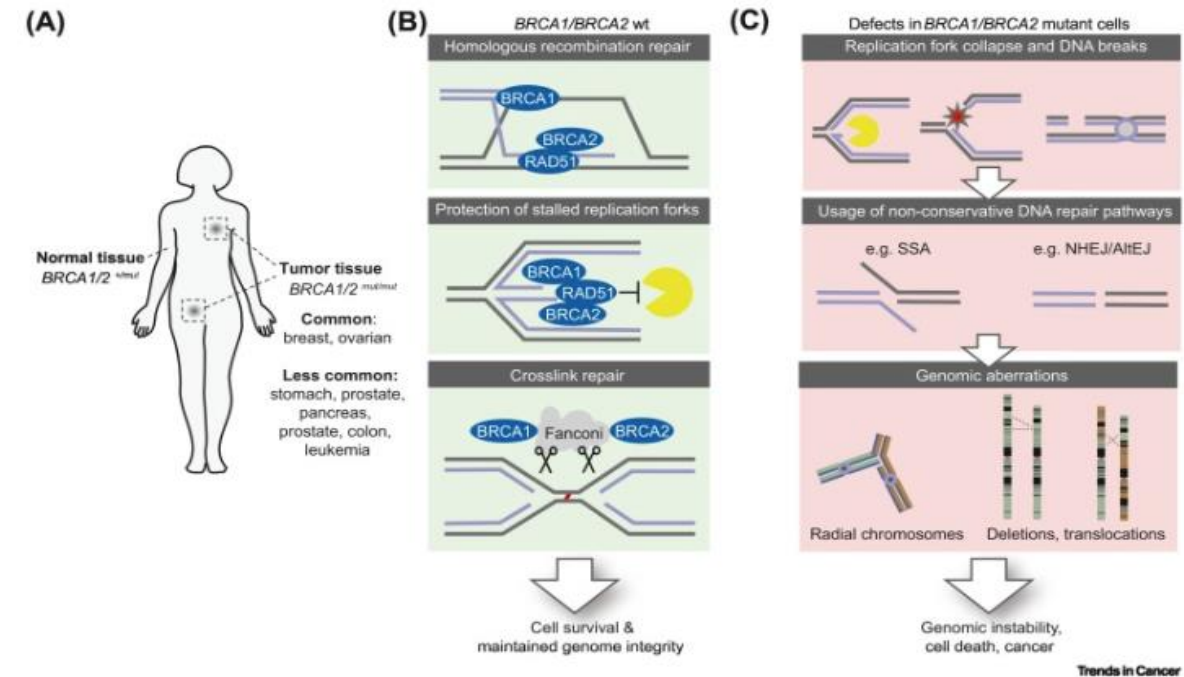


THE PATIENT WILL CONTINUE THE THERAPY UNTIL PROGRESSION OR  
UNACCEPTABLE TOXICITY

# Carcinoma mammario gBRCA+

**BRCA1 e BRCA2: geni oncosoppressori** con un ruolo cruciale nel mantenimento dell'integrità genomica attraverso il processo di riparo del DNA.

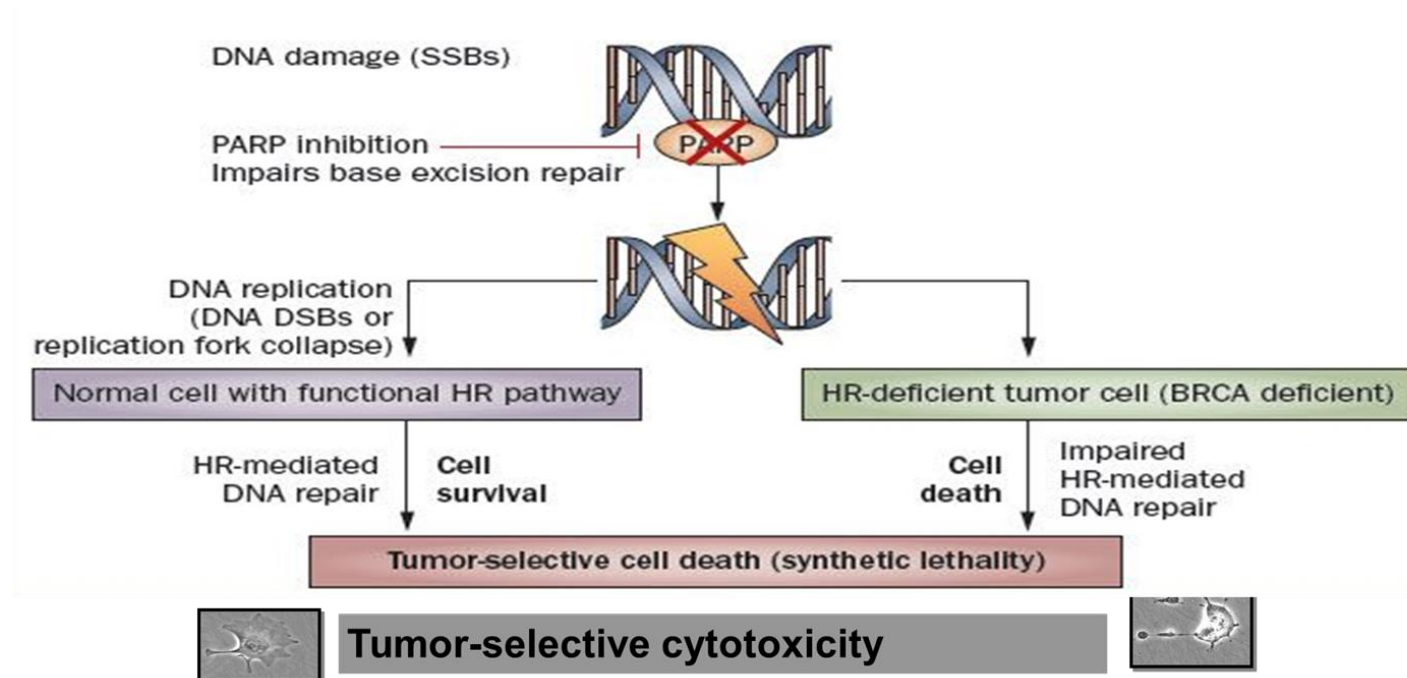
- Circa il 5-10% delle neoplasie mammarie presenta una mutazione germinale a carico dei geni BRCA1/2.
- La mutazione di BRCA1/2 incrementa il rischio di sviluppare neoplasie mammarie ed ovariche: il 55-65% delle donne BRCA1 mutate e il 45% delle donne BRCA2 mutate, svilupperà un cancro entro i 70aa.
- La mutazione di BRCA1/2 incrementa il rischio di seconde neoplasie mammarie.
- La mutazione di BRCA1/2 incrementa il rischio di sviluppare altre neoplasie (pancreas, melanoma).



# Carcinoma mammario gBRCA+

**PARP- inibitori** (inibitori della poli-ADP-ribosio polimerasi) [?] Terapia target per le neoplasie BRCA+

- I geni PARP codificano enzimi che aiutano a mantenere l'integrità del DNA durante la replicazione e riparano le rotture del DNA a singolo filamento
- L'inibizione di PARP porta alla letalità sintetica nelle cellule carenti nella riparazione della ricombinazione omologa, come quelle con mutazioni BRCA1/2
- Gli inibitori di PARP hanno dimostrato efficacia nei tumori con mutazione BRCA, incluso il cancro alla mammella



DSB, double-strand break; HR, homologous recombination  
SSB, single-strand break

Farmer H et al. *Nature* 2005;434:917–921  
Bryant HE et al. *Nature* 2005;434:913–917  
McCabe N et al. *Cancer Res* 2006;66:8109–8115

## Caso clinico : Breast Cancer HR-/HER2-

**Patient Information:** Female, age 41, pre-menopausal at time of first diagnosis, gBRCA1+

**Comorbidity:** none

**Concomitant medication:** none

**April 2021** – Self-diagnosis of breast lump

**Breast ultrasound:** a 12 mm lesion in the right breast with axillary involvement

**Core needle biopsy ( April 2021):** Breast cancer NST G3 ER 0% PR 0% Ki-67 60% HER2 0

**Stage at Diagnosis:** cT1cN1a M0

**TBCT and bone scan:** negative for metastasis





## Caso clinico : Breast Cancer HR- /HER2-

**GIVEN THE STAGE, we discussed the case at a multidisciplinary team**

### **NeoAdjuvant chemotherapy:**

05/2021 – 12/2021: **Paclitaxel-Carboplatin → Epirubicin-Cyclophosphamide q3w** → Partial radiological and clinical response

01/2022 Right quadrantectomy + BLS -> ypT1B ypN0 ER 0% PgR 0% Ki67 65% Her2 0

**THE PATIENT FAILED TO ACHIEVE pCR**

# Caso clínico : Breast Cancer HR- /HER2-

OlympiA: Phase 3 Study of Olaparib vs Placebo as Adjuvant Treatment in gBRCA and High-Risk HER2-Negative Primary Breast Cancer

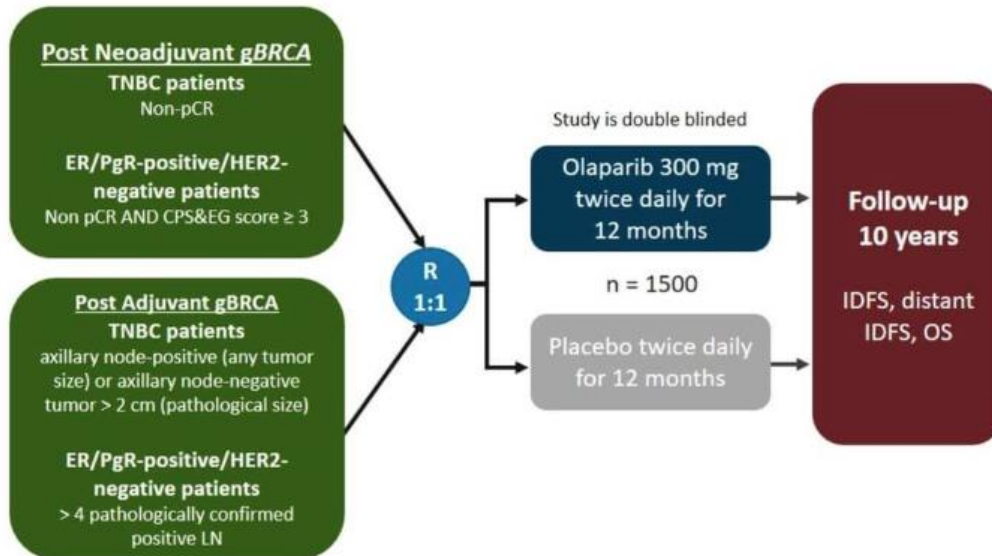
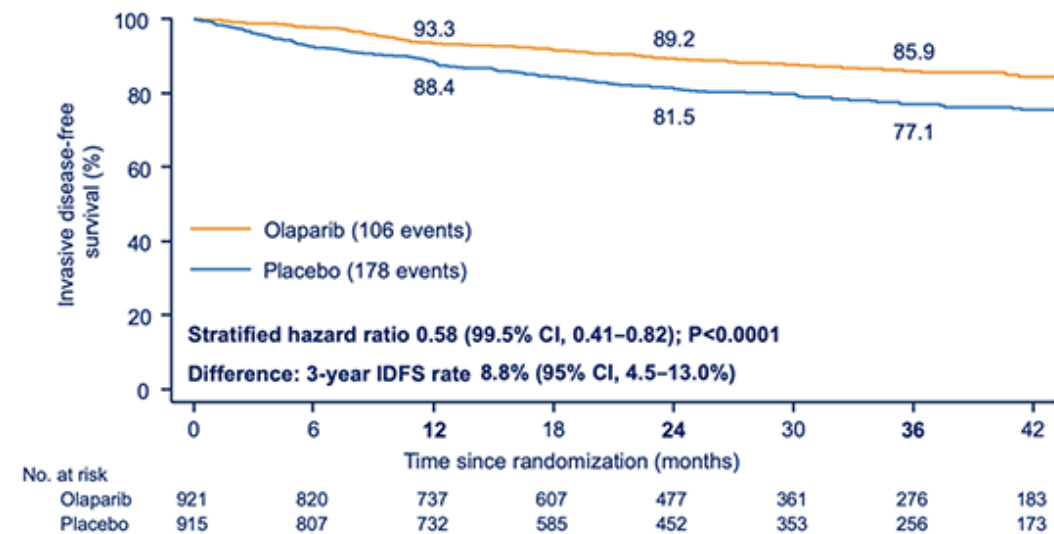


Figure. OlympiA: Invasive Disease-Free Survival Results (ITT)



02/2022 – ongoing: Olaparib (for one year)