



**ANALISI DELLO SCENARIO ATTUALE  
E PROSPETTIVE FUTURE  
NEL TUMORE DELLA MAMMELLA**

# **FOCUS ON HER 2+**

LOMBARDIA



**15 Settembre 2022**  
dalle 9.30 alle 12.00

**TORINO**  
**Hotel NH Torino Santo Stefano**  
Via Porta Palatina, 19

Con il patrocinio di



Associazione Italiana di Oncologia Medica



Centro Ascolto Operate al Seno - Onlus

*"bisogna avere un caos dentro di sé  
per generare una stella danzante..."*

F.W. Nietzsche



Collegio Italiano dei Primari Oncologici  
Medici Ospedalieri





## RAZIONALE SCIENTIFICO

Il cancro della mammella, cosiddetto “Big Killer al femminile”, rappresenta la causa più comune di mortalità cancro-correlata nella donna. Colpisce più frequentemente le donne in post menopausa di età superiore a 50 anni, ma anche gli uomini (1% circa di tutte le diagnosi di tumore mammario).

È potenzialmente grave se non individuato e curato per tempo. Grazie a metodi diagnostici moderni e a terapie all'avanguardia, il tasso di sopravvivenza relativo al tumore al seno è aumentato costantemente negli ultimi anni. Infatti se il tumore viene identificato in fase molto precoce (stadio 0) la sopravvivenza a 5 anni nelle donne trattate è pari al 98%.

Nel cancro metastatico invece la sopravvivenza è molto minore, dipendendo dalle caratteristiche del paziente, dalla aggressività della patologia e dalle opzioni terapeutiche possibili.

Alla malattia sono stati associati diversi fattori di rischio come: l'età, l'assenza di gravidanze, la familiarità e la predisposizione genetica. Il trattamento del cancro alla mammella è perciò strettamente legato sia alle caratteristiche genetiche del tumore che allo stadio in cui la malattia viene diagnosticata e vengono utilizzate la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, la terapia endocrina e la terapia a bersaglio molecolare.

Per la caratterizzazione istologica di questo tumore oggi sono in commercio validi supporti. In particolare, risulta importante la valutazione dell'espressione del recettore HER2, bersaglio molecolare delle Target Therapy più utilizzate, che è espresso sulla superficie di tutte le cellule come co-responsabile dei normali processi di crescita, moltiplicazione e riparazione cellulare.

I tumori definiti HER2 positivi sono quelli che hanno sulla superficie cellulare iper-espressione di questo recettore che può rendere il tumore più aggressivo con tendenza a crescere più velocemente ed a diffondersi maggiormente. Essi rappresentano circa il 20-25% dei tumori della mammella.



Grazie a queste target therapy la malattia avanzata HER2-positiva viene efficacemente trattata in combinazione con la chemioterapia o con linee successive di trattamento. Fino ad oggi dopo queste linee di terapia alcune pazienti non avevano ulteriori efficaci terapie disponibili, ma ora stanno per arrivare nuove terapie mirate che in queste pazienti già poli trattate hanno evidenziato risultati di sorprendente efficacia.

Sono farmaci progettati per portare in modo mirato la chemioterapia all'interno delle cellule tumorali e ridurre così, rispetto ai meccanismi della comune terapia, l'esposizione sistemica al carico citotossico.

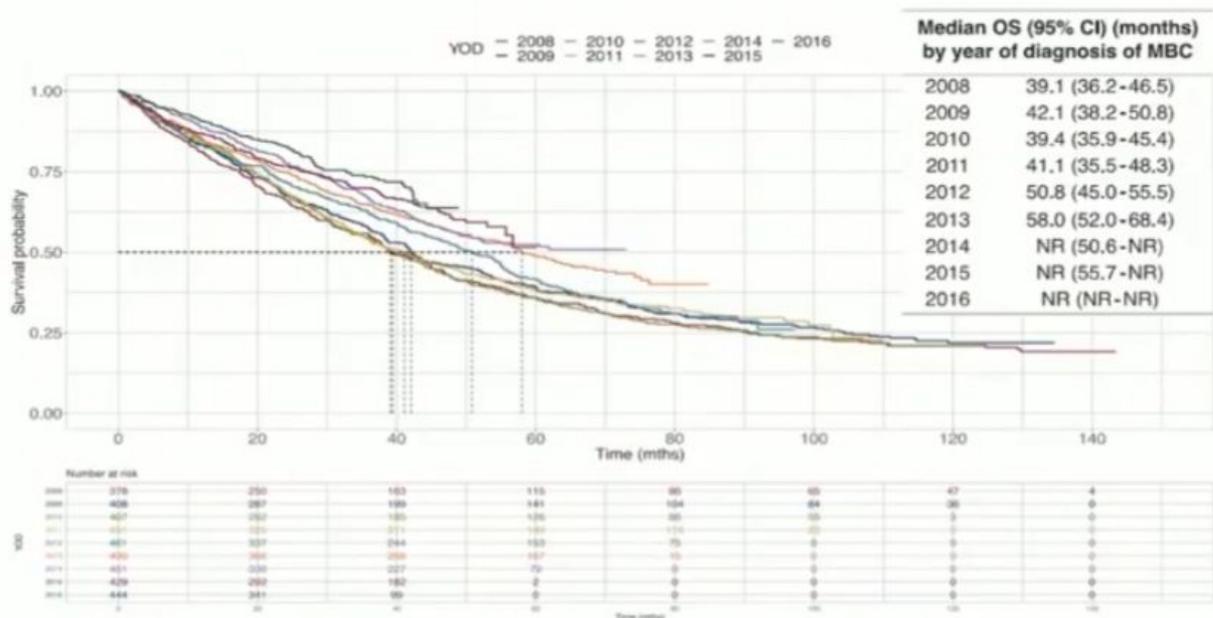
Come riorganizzare i percorsi di cura per dare accesso rapido, appropriato e sostenibile a queste nuove terapie, che stanno avendo riconoscimento di terapie break-through dalle principali agenzie regolatorie, è l'obiettivo di una serie di incontri che Motore Sanità intende promuovere attraverso un confronto tra tutti gli attori di sistema.



## ADC E CARCINOMA MAMMARIO HER2: EVIDENZE SCIENTIFICHE ATTUALI ED ESPERIENZE CLINICHE PRELIMINARI

Analizzando i dati sopravvivenza globale in MBC HER2+ per anno di diagnosi è possibile osservare un aumento di sopravvivenza auspicabilmente dovuto all'innovazione terapeutica.

### Overall Survival in HER2+ MBC by Year of Diagnosis ESME-MBC Registry



Nel 2008 una paziente aveva una sopravvivenza inferiore ai 40 mesi, mentre nel 2013 la sopravvivenza si approssima ai 60 mesi.

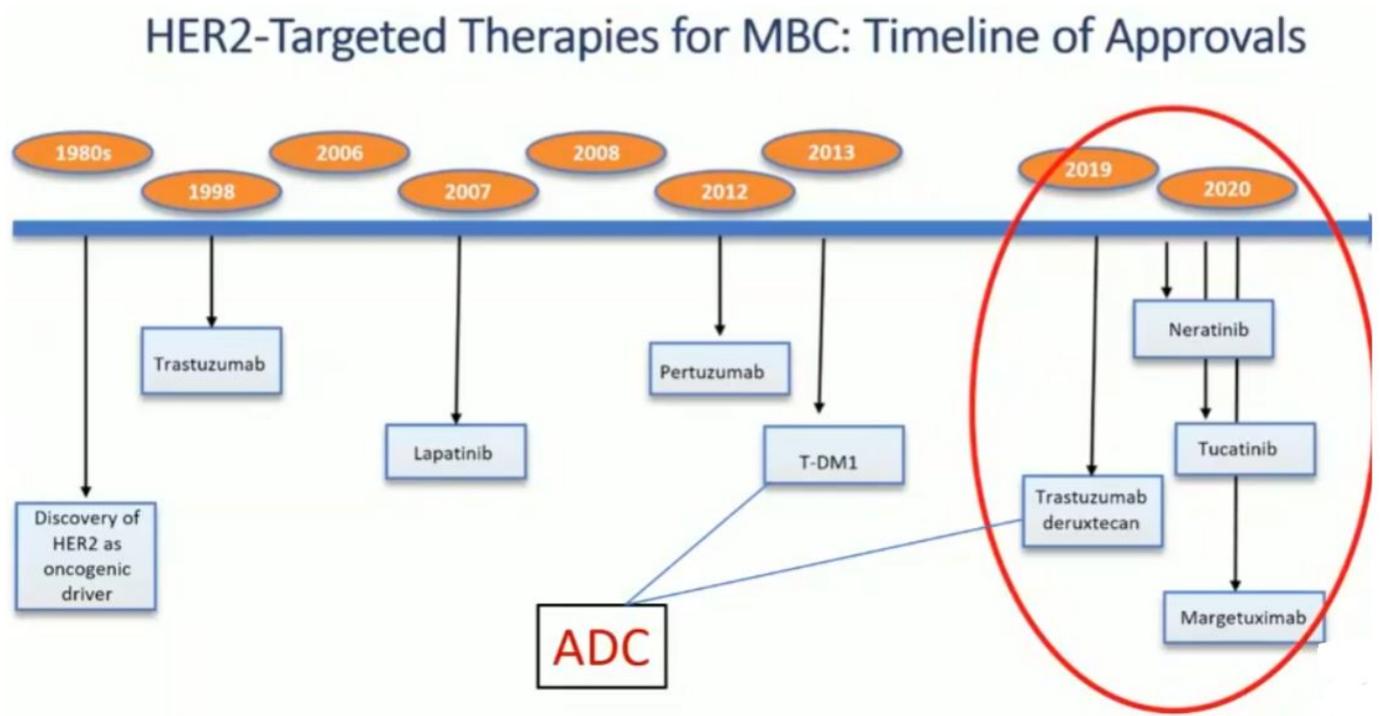
Accanto ad una curva di miglioramento dovuta ai farmaci si accosta anche una curva di miglioramento dovuta al maggiore apprendimento nell'uso degli stessi farmaci. Questo causa un miglioramento delle performance dei farmaci nel tempo.



## Progressione dei farmaci

La malattia metastatica ha visto negli ultimi anni una grande progressione nei farmaci che si sono succeduti come innovazione terapeutica.

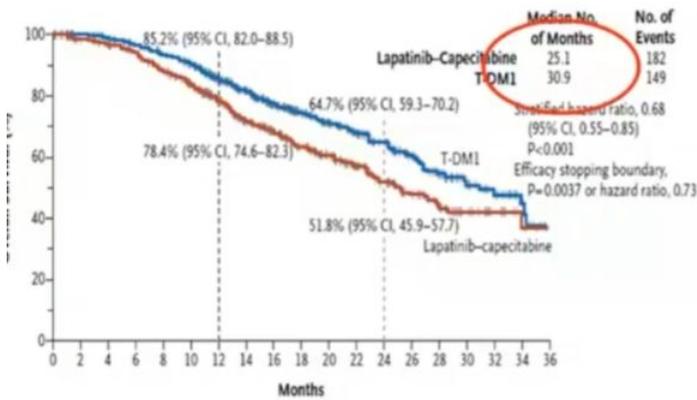
Questa accelerazione è avvenuta soprattutto nell'ultima decade.



Il primo farmaco a cambiare radicalmente l'algoritmo di cura dei pazienti con malattia metastatica avanzata è stato il TDM1 in seconda linea. Questo farmaco ha superato come risultati la combinazione di farmaci che fino a quel momento erano lo standard nel setting di cure.



## EMILIA: TDM1 superior to Capecitabine + Lapatinib



	Cap + Lap (n=488)	T-DM1 (n=490)
All-grade AE, n (%)	477 (97.7)	470 (95.9)
Grade ≥3 AE, n (%)	278 (57.0)	200 (40.8)
AEs leading to treatment discontinuation (for any study drug), n (%)	52 (10.7)	29 (5.9)
AEs leading to death on treatment, n (%) <sup>a</sup>	5 (1.0)	1 (0.2)
Cardiac dysfunction AEs, <sup>a</sup> n (%)		
All grades	15 (3.1)	9 (1.8)
Grade 3	2 (0.4)	1 (0.2)
LVEF <50% and ≥15-point decrease from baseline, % <sup>b</sup>	7 (1.6)	8 (1.7)

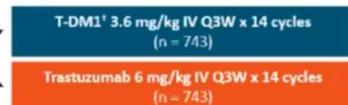
Lo stesso impatto è stato confermato anche nel trattamento dei pazienti con malattia in fase precoce.

## KATHERINE: Trastuzumab Emtansine vs Trastuzumab as Adjuvant Therapy for HER2+ EBC

- International, randomized, open-label phase III study

Stratified by clinical stage, HR status, single vs dual neoadjuvant HER2-targeted therapy, pathological nodal status after neoadjuvant therapy

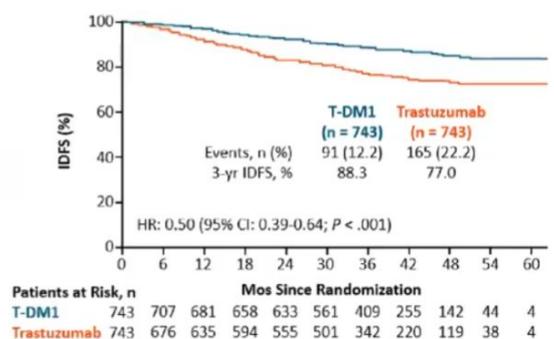
Patients with HER2+ EBC (cT1-4/NO-3/M0) who had residual invasive disease in breast or axillary nodes after neoadjuvant chemotherapy plus HER2-targeted therapy\* at surgery (N = 1486)



Randomization occurred within 12 wks of surgery; radiotherapy and/or endocrine therapy given per local standards. \*Minimum of 9 wks taxane and trastuzumab. †Patients who d/c T-DM1 for toxicity allowed switch to trastuzumab to complete 14 cycles.

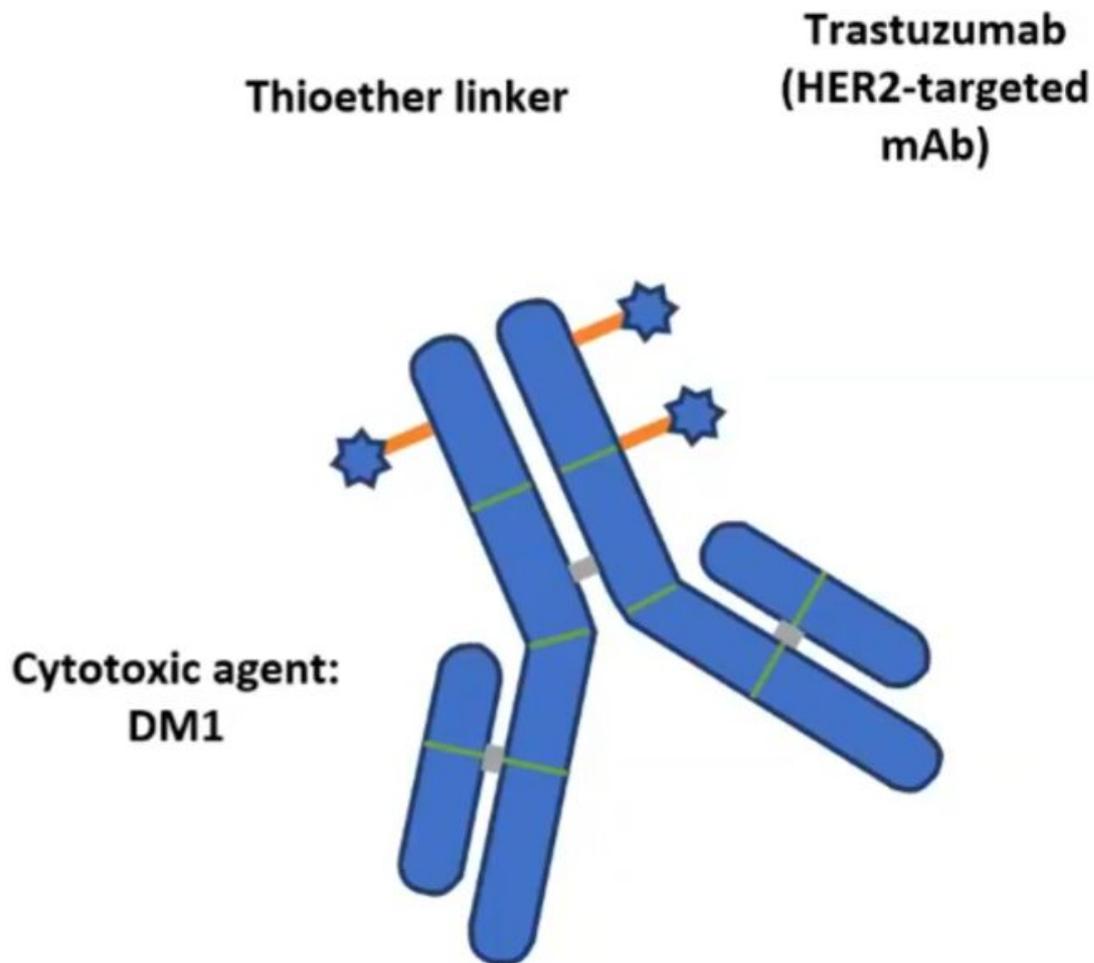
- Primary endpoint: IDFS
- Secondary endpoints including: distant recurrence-free survival, OS, safety

## KATHERINE: IDFS



## Quale l'innovazione farmacologica

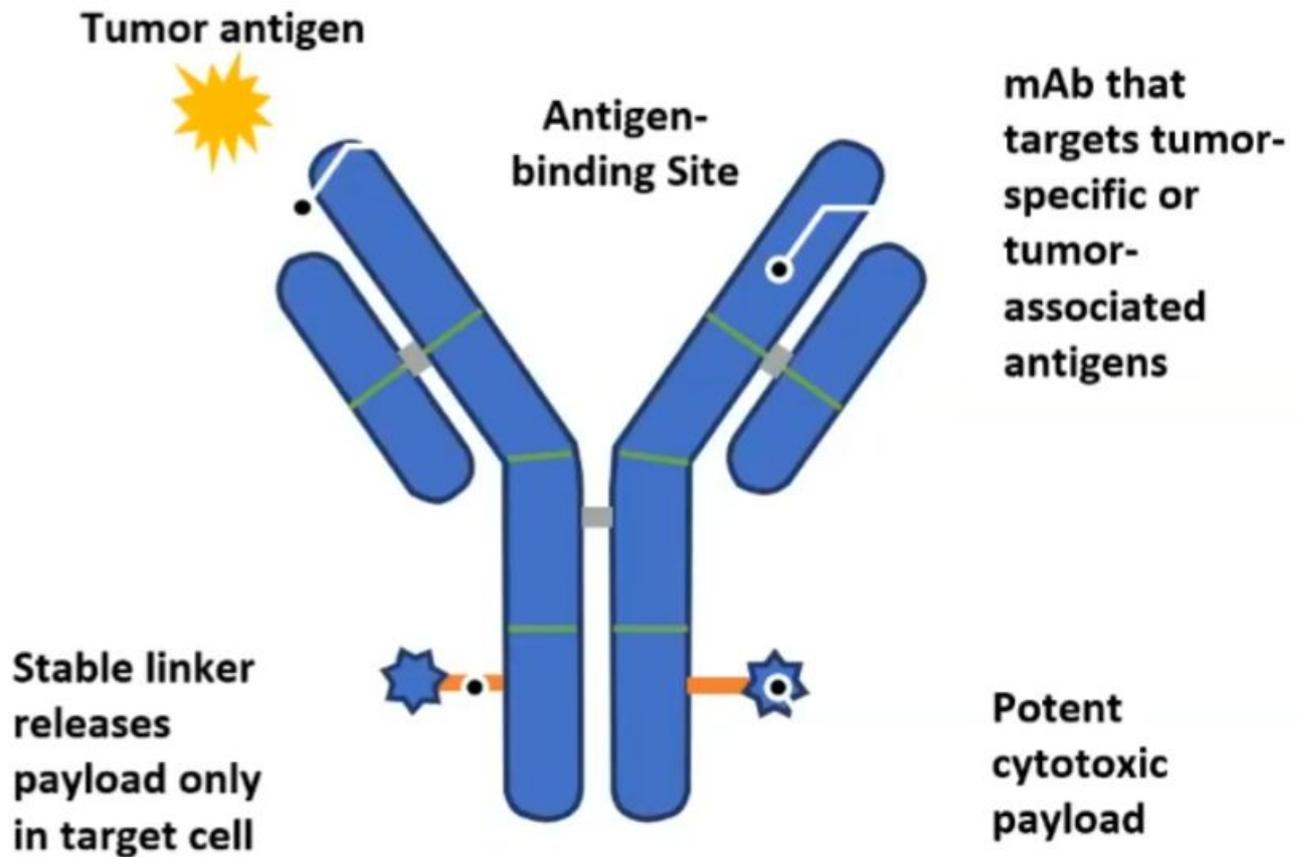
Struttura di T-DM1, il primo therapy mirato a HER2



- Antigene tumorale: HER2
- Antibody: anticorpo monoclonale trastuzumab
- Linker: tioetere sistematicamente stabile, non scindibile
- Carico utile di farmaci citotossici: DM1, un destabilizzante della tubulina altamente potente



## Struttura dei coniugati anticorpo-farmaco



- Antigene tumorale: abbondante nei tumori, minimo nei tessuti normali; interiorizzato al momento dell'offerta ADC
- Anticorpo: alta affinità, avidità per l'antigene; farmacocinetica ottimale; interiorizzato
- Linker: stabile nel plasma; rilascio efficiente di agente citotossico all'interno delle cellule tumorali
- Carico utile: farmaco citotossico per cellule tumorali mirate; non idrofobo; deve essere potente poiché un numero limitato di molecole può essere attaccato all'anticorpo



## ADC di prima generazione e di nuova generazione

### Prima generazione

- Anticorpi di topo; immunogenico
- Instabile in circolazione
- Incapace di rilasciare il farmaco citotossico all'interno della cellula tumorale
- Carico utile citotossico: farmaci chemioterapici come doxorubicina, alcaloidi della vinca o metotrexato

### Nuova generazione

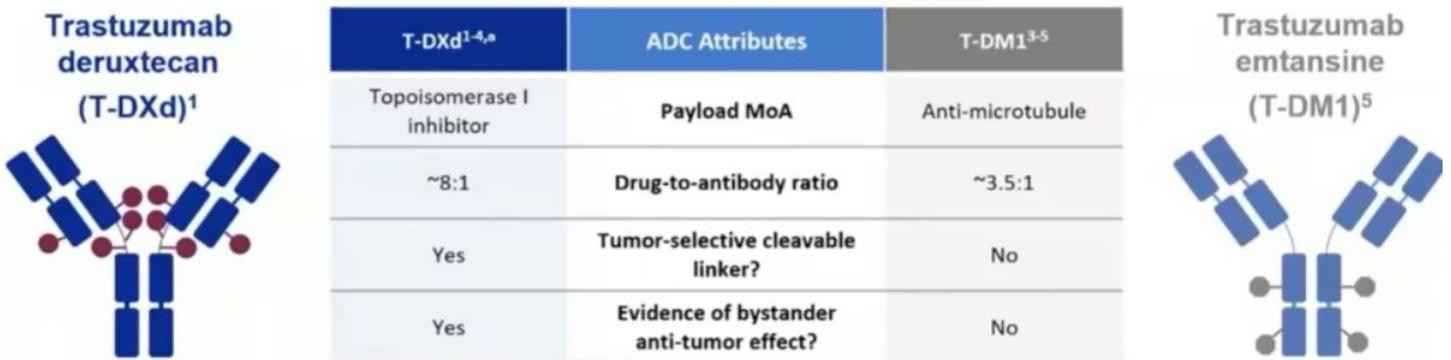
- Anticorpi chimerici o umanizzati; immunogenicità ridotta
- Circolazione stabile
- Efficiente tecnologia linker in grado di rilasciare farmaci citotossici all'interno delle cellule tumorali
- Carico utile citotossico: agenti altamente potenti con IC subnanomolari come calicheamicina, derivati della maytansina o auristatina



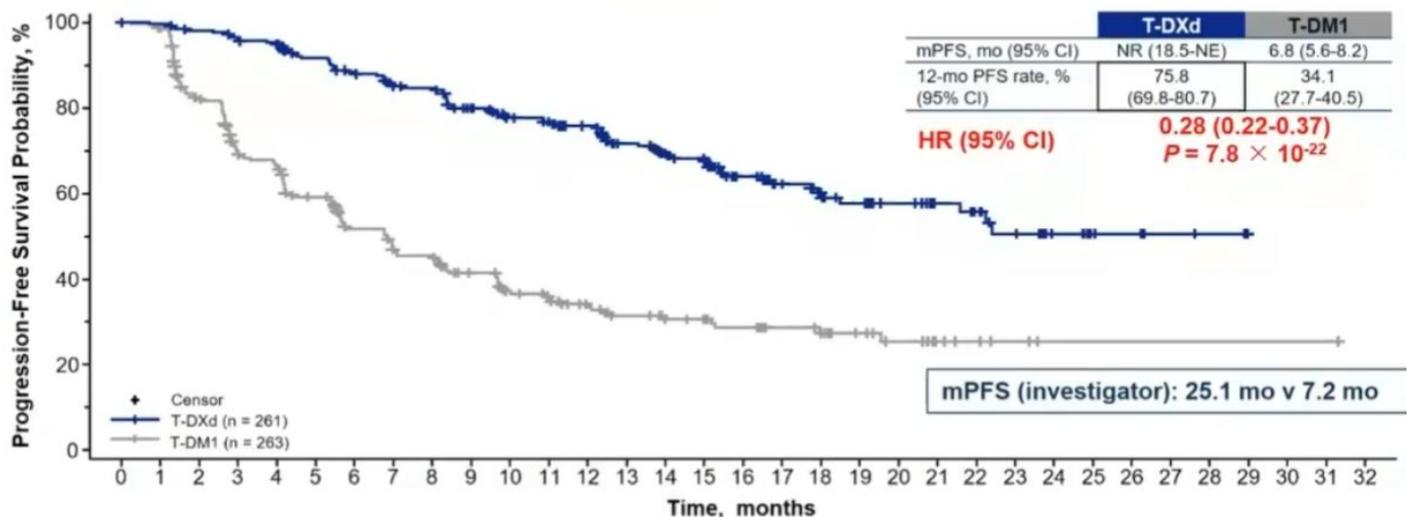
## T-DM1 vs T-DXd

Facendo una semplice comparazione tra questi farmaci è possibile notare che ci sono diversi attributi che distinguono il deruxtecan dall'emtansine.

HER2 Targeting ADCs with similar mAB Backbone



Anche il risultato di sopravvivenza del T-DXd è un risultato molto buono comparato con il T-DM1 che ha superato anche le aspettative.



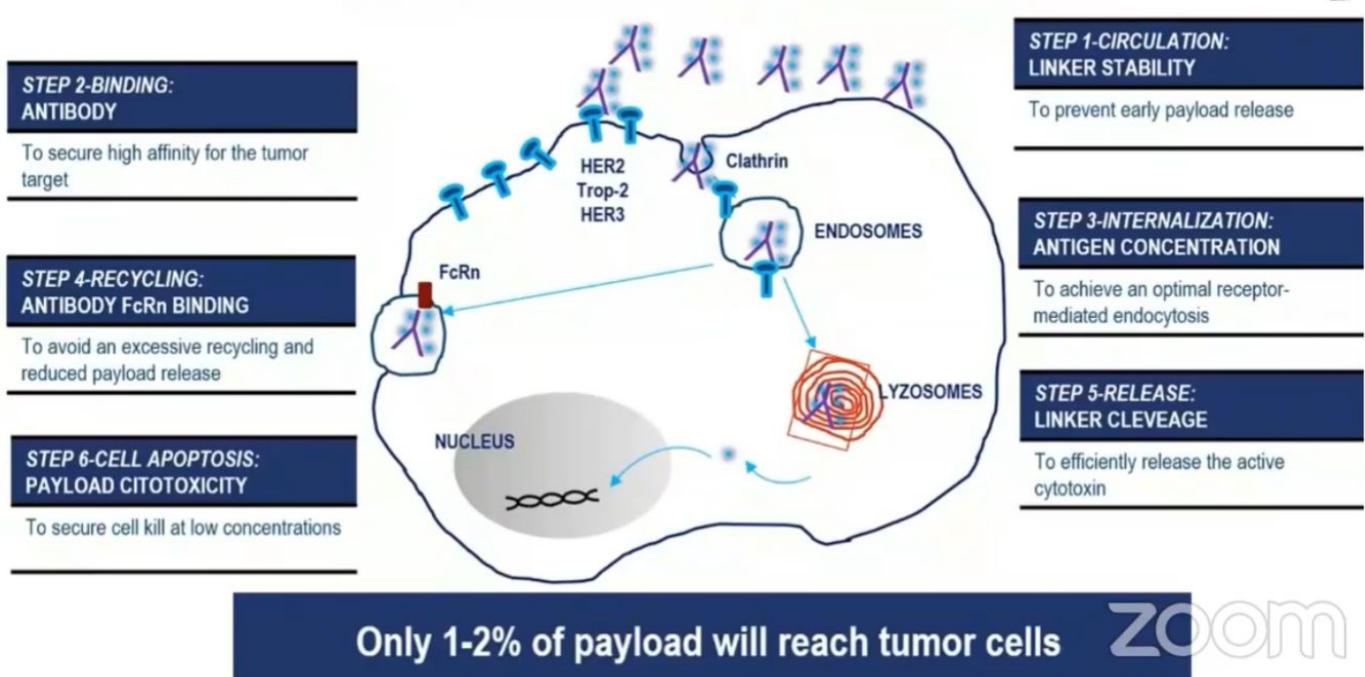
**Patients Still at Risk:**

T-DXd (261)	261	256	250	244	240	224	214	202	200	183	168	164	150	132	112	105	79	64	53	45	36	29	25	19	10	6	5	3	2	0	
T-DM1 (263)	263	252	200	163	155	132	108	96	93	78	65	60	51	43	37	34	29	23	21	16	12	8	6	4	1	1	1	1	1	1	0



## Meccanismo di azione

È importante sottolineare che in questi farmaci il meccanismo di azione non consiste unicamente nell'effetto "cavallo di Troia" dell'anticorpo che veicola il citotossico e il citotossico produce l'effetto antiproliferativo ma verosimilmente questi anticorpi comunque circolano nel sangue con frazioni più o meno importanti; quindi non è escluso che ci sia un processo di guarigione anticorpo-mediato di una risposta immune determinata dal tipo di anticorpo utilizzato.





## IL RUOLO DELL'ANATOMOPATOLOGO

Con l'evoluzione dei farmaci è sempre più importante, ai fini dell'appropriatezza delle cure, identificare il target tumorale giusto; questo rende il ruolo dell'anatomopatologo sempre più centrale nel percorso di cura del paziente.

### Fase pre-analitica

Il campione una volta raccolto dalla paziente è sempre sottoposto ad una analisi operatore-dipendente. È quindi sempre un operatore specializzato che va ad identificare il tipo di tumore.

*Procedure ottimali di messa in sicurezza del campione:*

- Il campione inviato in anatomia è immerso nel fissativo che determina rapidamente la “morte” delle cellule, denatura le proteine senza alterarne la sequenza di aminoacidi, mantenendone la localizzazione all'interno della cellula.
- Il fissativo più comunemente usato è la “formalina diluita” che rappresenta una soluzione di formaldeide al 4% in acqua (la “formalina pura” è una soluzione di formaldeide al 40% in acqua che viene poi ulteriormente diluita al 10%)
- Il rapporto tra la qualità di formalina ed il volume del tessuto per un'adeguata fissazione deve essere 10:1
- La formalina penetra nei tessuti con una velocità di 1mm all'ora
- Una volta penetrata nei tessuti deve agire sulle cellule: alla velocità di penetrazione bisogna sommare il tempo per la fissazione.
- Attenzione: la fissazione in formalina diminuisce le misure del tessuto prelevato fino al 40%-60%

Dopo la messa in sicurezza il campione, attraverso una procedura, viene inserito in un blocco di paraffina liquida. Questa procedura serve per trasformare il campione in un blocco solido che può essere tagliato in sezioni dai 3 ai 5 micron.



## Fase analitica

Nella fase analitica l'anatomopatologo deve definire che percentuale c'è nella neoplasia di ormone positivo quindi quanti estrogeni ci sono, quanto progesterone c'è, quali sono gli indici di proliferazione e quante cellule e in che modo si colorano con l'anticorpo usato. Tutti questi parametri sono condivisi a livello mondiale quindi è tutto estremamente standardizzato.

Anche in questo modello standardizzato possono però essere riscontrati falsi negativi e falsi positivi.

I motivi per i risultati **falsi negativi** includono quanto segue:

- Esposizione delle cellule tumorali al calore.
- Tempo ischemico freddo prolungato, che può causare degradazione antigenica. È preferibile un'ora o meno.
- Sotto o sovralfissazione; si raccomanda la fissazione per almeno 6 ore in formalina tamponata e una fissazione prolungata può anche diminuire l'immunoreattività.
- Tipo di fissativo: ER è degradato in fissativi acidi come Bouin's e B-5; la formalina deve essere tamponata per garantire un intervallo di pH compreso tra 7,0 e 7,4.
- Decalcificazione, che può comportare la perdita di immunoreattività.
- Recupero dell'antigene non ottimizzato.
- Tipo di anticorpo.
- Colorazione di contrasto scura con ematossilina che oscura la colorazione debolmente positiva della diaminobenzidina (DAB).



### Risultati **falsi positivi**:

I risultati falsi positivi si verificano meno frequentemente. ragioni rare sarebbero l'uso di un anticorpo impuro che reagisce in modo incrociato con un altro antigene o l'errata interpretazione delle cellule normali intrappolate o di un componente in situ come carcinoma invasivo.

Il test falso positivo può anche essere generato da dispositivi di analisi delle immagini che hanno erroneamente contato sovracolorato i nuclei. È stato suggerito che un test altamente sensibile possa rilevare livelli molto bassi di ER nei tumori che non rispondono alla terapia ormonale, ma ciò non è stato dimostrato da uno studio clinico.

I risultati falsi negativi e falsi positivi possono essere ridotti prestando attenzione a quanto segue:

- Colorazione delle normali cellule epiteliali della mammella. Le cellule epiteliali normali fungono da controllo interno positivo e devono sempre essere valutate. Se le cellule normali sono negative, è necessario considerare la ripetizione degli studi sullo stesso campione o su un campione diverso. Se le cellule normali non sono presenti e i risultati del test sono negativi, il test deve essere ripetuto su un altro blocco o su un campione successivo.
- Controlli esterni. Questi controlli aiutano a garantire che i reagenti siano stati adeguatamente dispensati sul vetrino con il campione clinico.
- Correlazione con il tipo istologico e il grado del tumore. Lo studio deve essere ripetuto se i risultati sono discordanti.



## Il marcatore HER2

Con l'acronimo HER2/neu viene identificato il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; HER2/neu appartiene alla famiglia delle proteine ErbB, più comunemente conosciuta come la famiglia dei recettori epidermici dei fattori di crescita. HER2/neu è stato anche designato come CD340 (cluster di differenziazione 340) e P185. La proteina HER2/neu viene codificata dal gene ErbB2.

- HER2 è una proteina a funzione di recettore di membrana del tipo tirosin chinasi, posizionata esternamente alla cellula (faccia esterna), coinvolta nelle vie di trasduzione del segnale che portano alla crescita e al differenziamento cellulare. Una forma modificata di Her2, detta
- HER2/neu, è un proto-oncogene, che risulta amplificato dal 25 al 30 per cento nei casi di carcinomi primari della mammella.
- HER2 risulta essere un recettore orfano, in quanto nessun componente della famiglia dei ligandi EGF risulta essere in grado di attivarlo. Tuttavia il recettore è in grado di formare dimeri con altre molecole, il processo di dimerizzazione porta alla formazione di siti idonei ad accogliere i ligandi, HER2 risulta essere il partner preferenziale di dimerizzazione per gli altri membri della famiglia ErbB.

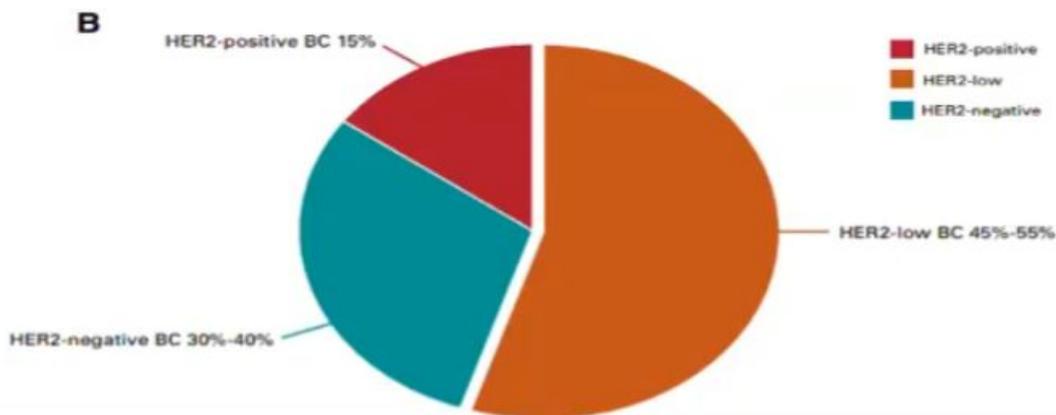
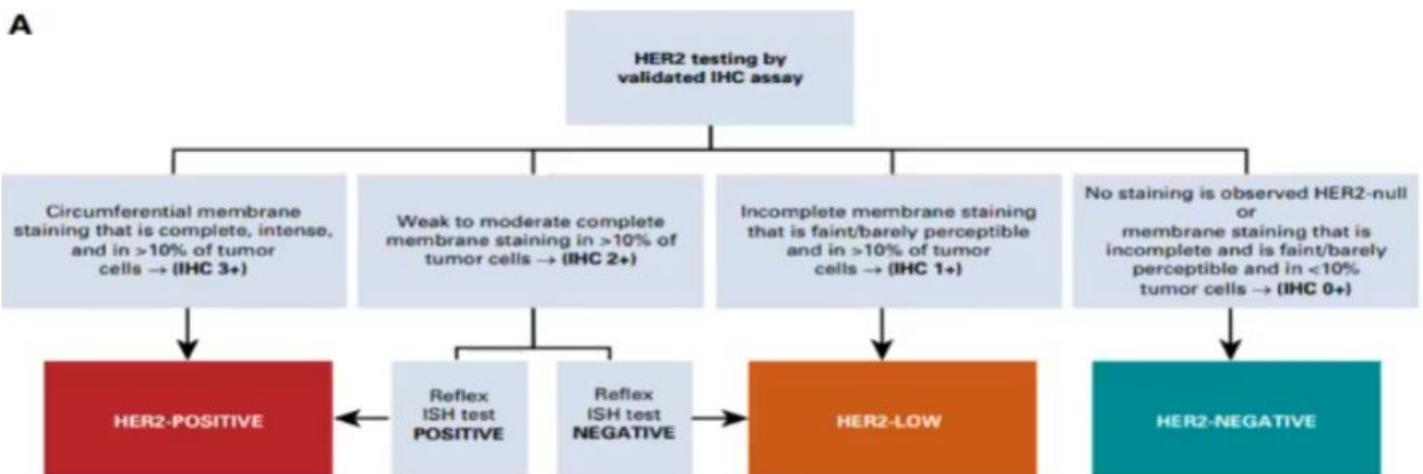
## HER2-low

Il carcinoma mammario HER2-basso è attualmente definito come carcinoma mammario con punteggio HER2 IHC di 1+ o 2+ e risultato ISH negativo. Probabilmente rappresenta un gruppo di tumori con significativa eterogeneità biologica.

Rapporti di attività clinica che utilizzano la prossima generazione di coniugati anticorpo-farmaco mirati a HER2 nei tumori al seno con bassi livelli di HER2 suggeriscono che alcune strategie di targeting di HER2 potrebbero essere efficaci in questa popolazione di pazienti sollevando notevoli preoccupazioni sui limiti delle nostre attuali metodologie di test e delle nostre capacità per identificare con precisione tali pazienti.



La promettente efficacia della nuova terapia mirata a HER2 nei tumori al seno avanzati con HER2-basso ha sollevato la possibilità di modificare l'interpretazione clinica dello stato di HER2 nel carcinoma mammario per includere una categoria HER2-basso; tuttavia, la definizione di carcinoma mammario HER2-basso, la corrispondente metodologia di test HER2 quantitativa affidabile e accurata e la biologia del carcinoma mammario HER2-basso rimangono scarsamente definite.





## Questioni aperte

Fattori preanalitici e analitici influenzano il test HER2: ad esempio la fissazione della formalina può ridurre artificialmente il rilevamento dell'espressione proteica.

Sono state segnalate discrepanze nella valutazione locale e centralizzata di HER2: fino all'85% dei pazienti con tumori originariamente con punteggio IHC 0 erano in realtà 1+ o 2+, suggerendo il valore di una valutazione di qualità e di un rapporto nei laboratori di riferimento per HER2-basso BC

-Eterogeneità intratumorale e intertumorale dei carcinomi mammari HER2+. L'avvento degli ADC ha evidenziato il possibile impatto dell'eterogeneità e della risposta intratumorale di HER2.

Nell'ambito dello stesso tumore è possibile riscontrare una disomogeneità cellulare con una frazione di tumore positiva ed un'altra invece negativa, questo può causare una discordanza tra quanto analizzato in fase pre-chirurgica e quanto invece riscontrato sul paziente.

-Un test semiquantitativo come l'IHC potrebbe non essere sufficientemente sensibile per rilevare con precisione un basso livello di espressione di HER2: lo stato di HER2 con metodi basati su mRNA.

La reazione quantitativa a catena della polimerasi in tempo reale consente una valutazione più quantitativa dei livelli di espressione dell'mRNA di HER2 nei campioni BC: i vantaggi chiave di RT-qPCR sono la possibilità di offrire una valutazione più standardizzata, obiettiva e automatizzata.

L'utilità clinica finale di tale sforzo dovrà essere valutata in studi clinici, prospetticamente e retrospettivamente.



## Take home messages

- HER2-low sono un sottoinsieme di BC con bassi livelli di espressione di HER2 (1+ o 2+) e nessuna amplificazione rilevabile di ERBB2.
- La definizione clinica di HER2 basso è intrinsecamente dipendente dalla tecnica di test dei laboratori di patologia.
- Il valore di una valutazione della qualità e di un rapporto nei laboratori di riferimento per HER2-low BC: i patologi dovrebbero aderire alle raccomandazioni sui test HER2 dell'ASCO e del College of American Pathologists del 2018 per garantire punteggi IHC e ISH accurati e riproducibili.

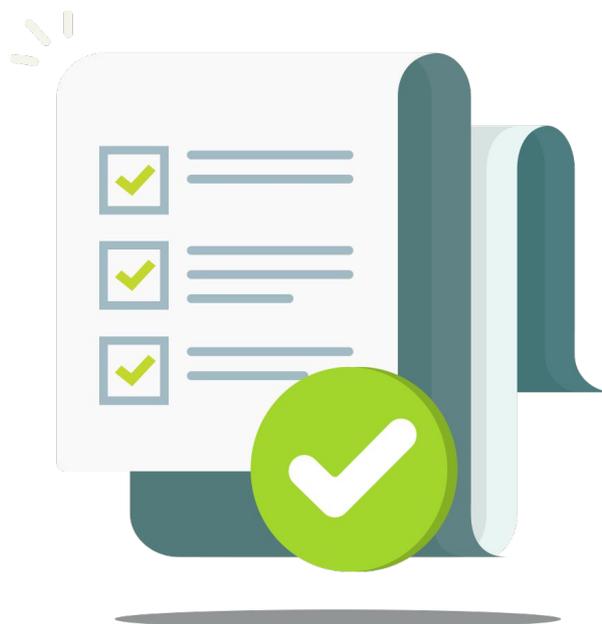


## CONCLUSIONI

La malattia avanzata HER2+ viene normalmente trattata con anticorpi monoclonali in combinazione con la chemioterapia e con linee successive di trattamento che includono trastuzumab emtansine (T-DM1). Fino ad oggi dopo queste linee alcune pazienti non avevano disponibili ulteriori efficaci terapie.

Attualmente però, per le pazienti già politratte, gli anticorpi farmaco coniugati (ADC) hanno evidenziato risultati di sorprendente efficacia. Gli ADC sono farmaci progettati per portare in modo mirato ed innovativo la chemioterapia all'interno delle cellule tumorali e ridurre così, rispetto ai meccanismi della comune terapia, l'esposizione sistemica al carico citotossico.

Le nuove terapie si pongono sempre all'interno dei farmaci citotossici, come la chemioterapia, quindi con forti effetti collaterali. Gli effetti positivi registrati su un esteso numero di pazienti sono comunque estremamente positivi rispetto anche agli effetti collaterali rappresentando un cambio di paradigma nella cura di questo tipo di carcinoma.





## ACTION POINTS

1. Gli effetti terapeutici, scientificamente provati, devo spingere i decisori ad accelerare sull'approvazione di un farmaco che può salvare la vita a molte donne.
2. Il farmaco deve essere utilizzato come farmaco di seconda linea. Gli studi di utilizzo come terapia di prima linea sono ancora in corso, quindi non esistono evidenze scientifiche che ne avvalorano o sconsigliano l'uso in prima linea.
3. Queste nuove terapie rendono sempre più importante la diagnosi anche a livello molecolare del tumore. I nuovi test però richiedono una expertise ben precisa e sarebbe quindi, per garantire una alta qualità diagnostica, concentrare l'effettuazione di questi test in centri di eccellenza.
4. È importante che il chirurgo e l'anatomopatologo lavorino insieme per garantire l'accesso al campione in tempi molto brevi.
5. Sono state segnalate discrepanze nella valutazione locale e centralizzata di HER2: fino all'85% dei pazienti con tumori originariamente con punteggio IHC 0 erano in realtà 1+ o 2+, suggerendo il valore di una valutazione di qualità e di un rapporto nei laboratori di riferimento per HER2-basso BC.
6. Serve una stretta collaborazione specialisti-società scientifiche-decisori regionali per valutare l'attuale grado di fattibilità per queste terapie e per la diagnostica richiesta all'interno dei centri che attualmente trattano il tumore della mammella.

**SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):**

**Laura Cattaneo**, Dirigente Medico SC Anatomia Patologica 1 Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano

**Matteo Corradin**, Responsabile Unità Organizzativa Polo Ospedaliero Regione Lombardia

**Davide Croce**, Direttore Centro Economia e Management in Sanità e nel Sociale LIUC Business School, Castellanza (VA)

**Serena Di Cosimo**, Segretario Regionale AIOM Lombardia

**Giulia Gioda**, Presidente Motore Sanità

**Loredana Pau**, Vice Presidente Europa Donna Italia

**Alberto Zambelli**, Professore Associato - Oncologia · Humanitas University, Rozzano (MI)



Con il contributo incondizionato di



Daiichi-Sankyo

**f** | **ORGANIZZAZIONE**  
**Barbara Pogliano**  
[b.pogliano@panaceascs.com](mailto:b.pogliano@panaceascs.com)

**@** | **SEGRETERIA**  
[meeting@panaceascs.com](mailto:meeting@panaceascs.com)  
328 8443678

**in** |



**MOTORE**  
**SANITÀ**

**Panacea**



[www.motoresanita.it](http://www.motoresanita.it)