



DOCUMENTO DI SINTESI



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

FOCUS ON HER 2+

LAZIO





3 Aprile 2023
dalle **15.00** alle **17.30**

ROMA

Sala Cristallo, Hotel Nazionale
Piazza di Monte Citorio, 131

Con il patrocinio di





INTRODUZIONE DI SCENARIO

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 postmenopausa 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 politrattate 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.



SALUTI DELLE AUTORITÀ

Uno dei campi di azione nel quale le autorità regionali possono svolgere un ruolo fondamentale è quello della prevenzione. Creare e promuovere, attraverso una attenta comunicazione, la cultura della prevenzione è il primo aspetto sui cui agire; il secondo è invece la promozione della prevenzione attraverso il finanziamento ed il sostegno a campagne di screening gratuito.

Le forze politiche in questo ambito non devono però agire in solitaria ma devono lavorare in stretta collaborazione con le associazioni ed il SSR. La promozione e gli investimenti in prevenzione sono in questo momento particolarmente importanti, poiché durante il periodo della pandemia Covid, per diverse ragioni, c'è stato un forte calo nei programmi di screening; dopo il periodo pandemico si è poi verificato il fenomeno delle lunghe liste d'attesa che rappresentano un forte ostacolo alla efficacia degli screening.

Le autorità regionali sono inoltre chiamate al difficile compito di mettere in pratica la missione 6 del PNRR investendo le risorse finanziarie messe a disposizione e creando un sistema normativo e organizzativo in grado di creare una medicina territoriale più forte e più presente nel territorio regionale.

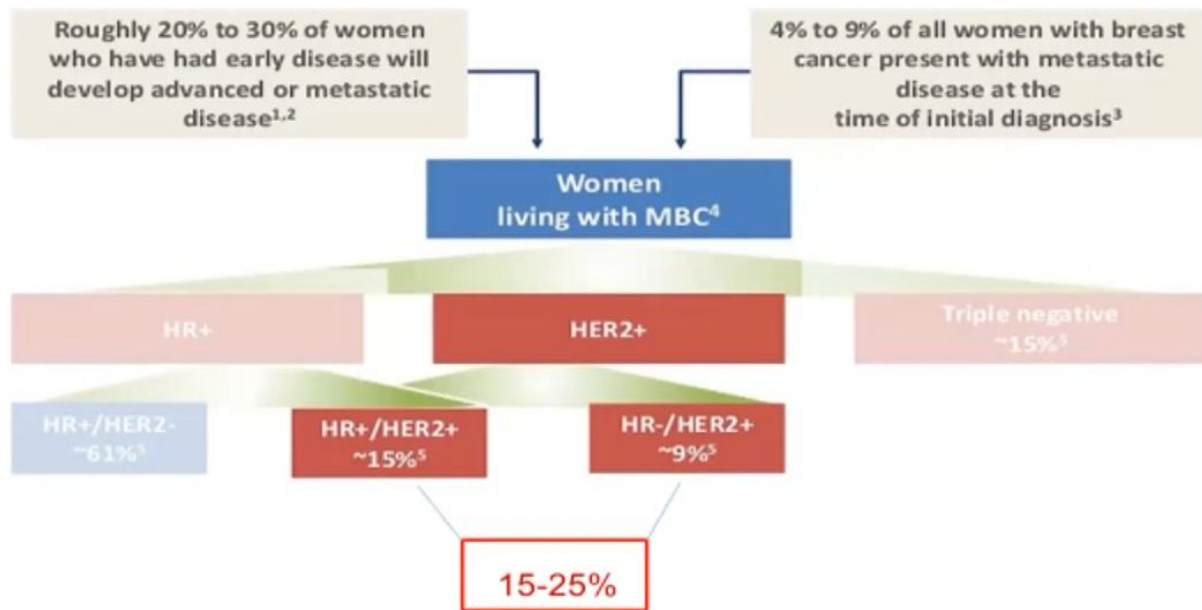
Nello specifico della prevenzione, della cura e del follow up delle pazienti con cancro della mammella sono diversi gli aspetti che potrebbero essere esportati nel territorio quali: campagne di screening; monitoraggio (con l'ausilio degli strumenti di telemedicina); riabilitazione (fisica e psicologica); in alcuni casi, dove la terapia oncologica lo permette, anche la somministrazione delle terapie.



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

Gli ultimi dati disponibili (2022) hanno indicato che le nuove diagnosi di tumore al seno sono state di 55.700 in un solo anno. Ma non tutti i tumori sono del tipo, si dividono infatti in diverse categorie con prognosi e terapie estremamente differenti tra di loro.

Di tutte le diagnosi soltanto il 15%-25% delle pazienti soffre di tumori che esprimono il recettore HER2.



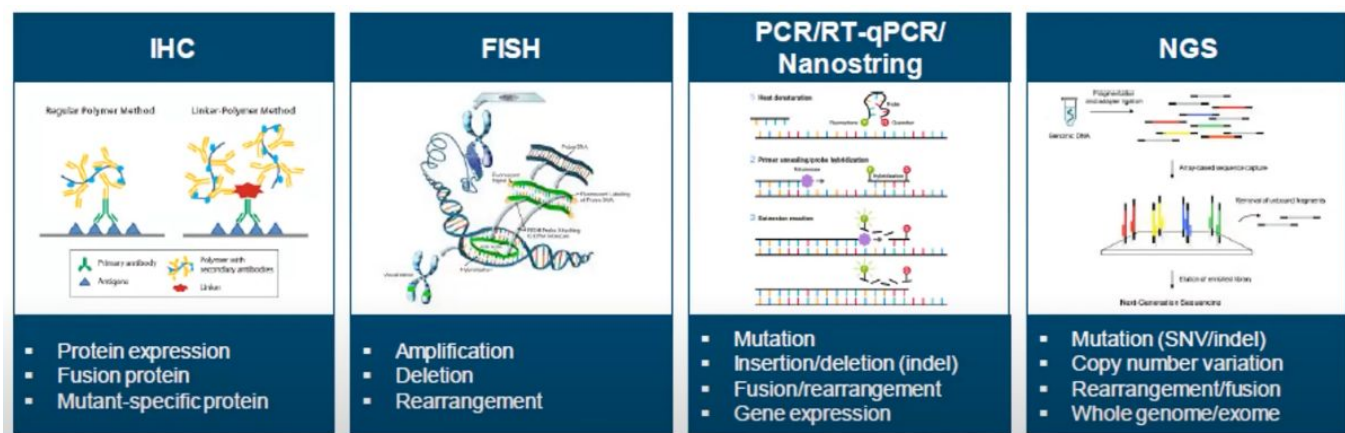


Che cosa è il recettore HER2?

HER2/neu appartiene alla famiglia delle proteine ErbB, più comunemente conosciuta come la famiglia dei recettori epidermici dei fattori di crescita. Her2 è nello specifico una proteina a funzione di recettore di membrana del tipo tirosin chinasi, posizionata esternamente alla cellula coinvolta nelle vie di trasduzione del segnale che portano alla crescita e al differenziamento cellulare.

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.

Questa proteina rappresenta quindi il target che gli esperti devono cercare per definire una diagnosi di un tumore HER2+. L'esame che mette in luce questa proteina è chiamato immunohistochimica ed è estremamente economico per il SSR. Esistono anche altre tecniche non ancora molto utilizzate all'interno degli ospedali, a causa anche del loro costo elevato.



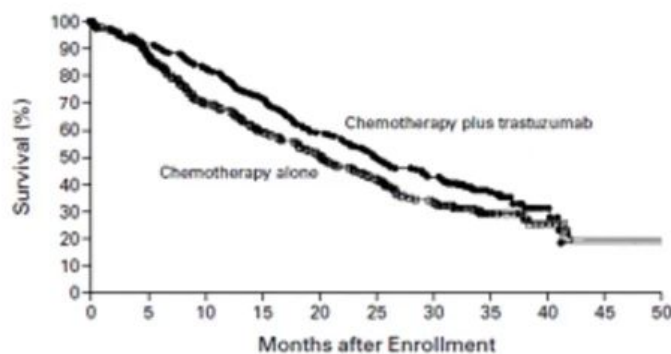
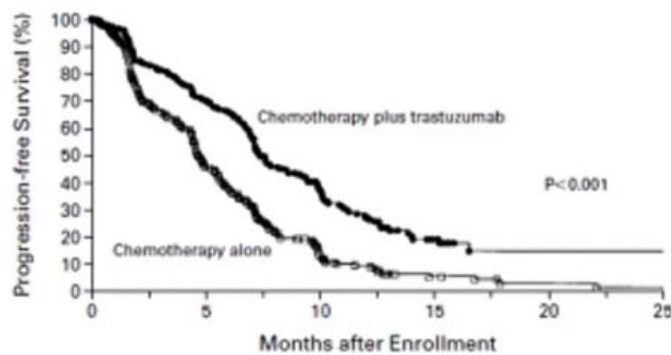


Fino a qualche anno fa questa diagnosi aveva una prognosi funesta, ma con l'avvento dei nuovi farmaci innovativi (tucatinib, trastuzumab deruxtecan) che, utilizzati in sequenza, sono estremamente efficaci e che hanno dato risposte quasi impensabili fino a poco tempo fa, determinando un aumento della sopravvivenza significativo.

Il primo studio sull'uso di chemioterapie insieme a terapie basate sull'anticorpo monoclonale risale al 2001, e già all'epoca dimostrò la vera e propria rivoluzione che queste terapie comportavano nel paradigma di cure.

USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., Ph.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D., VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, Ph.D., THOMAS FLEMING, Ph.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D., JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.*





Dal 2001 sono stati sviluppati e approvati un grande numero di nuovi farmaci che hanno cambiato radicalmente la prognosi di questo tipo di tumori.



I Farmaci ADC nuova frontiera dell'innovazione

Una delle possibili terapie per il cancro alla mammella è l'ADC, acronimo di anticorpo coniugato con farmaco (in inglese antibody-drug conjugate).

Un ADC è una molecola composta da un anticorpo, che riconosce una proteina specifica espressa dalle cellule tumorali, e da un farmaco chemioterapico, che viene rilasciato solo quando l'anticorpo si lega al suo bersaglio.

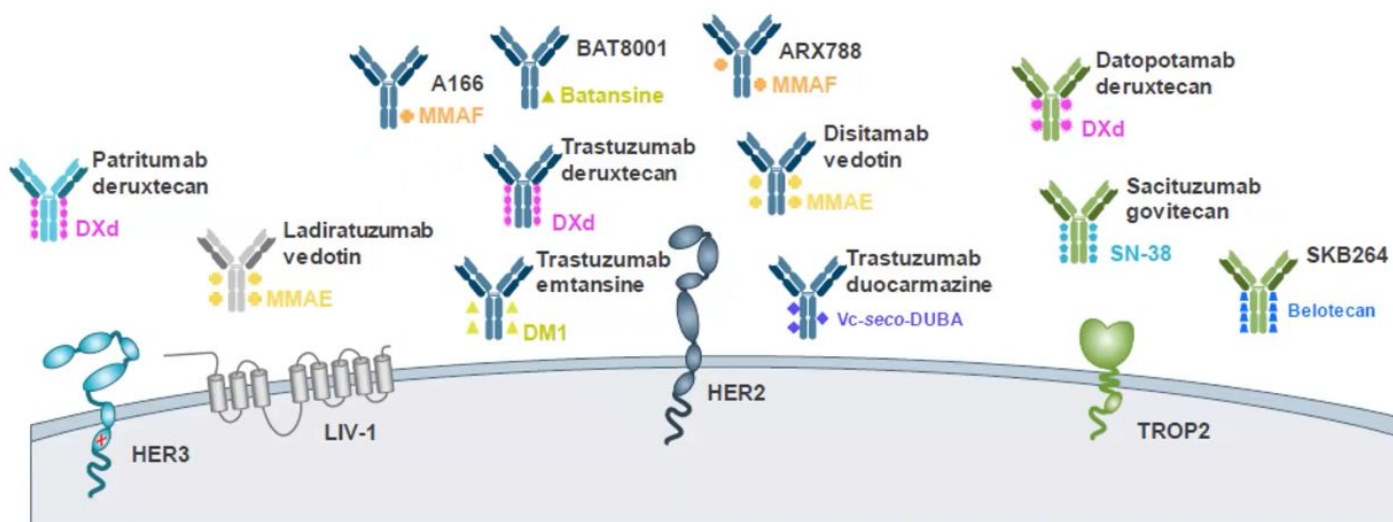
In questo modo, si ottiene una maggiore efficacia e una minore tossicità rispetto alla chemioterapia tradizionale, che agisce in modo indifferenziato su tutte le cellule in rapida divisione.

Attualmente, ci sono due ADC approvati per il trattamento del cancro alla mammella: il trastuzumab emtansina (T-DM1) e il sacituzumab govitecan (SG). Il T-DM1 è indicato per le pazienti con tumore HER2-positivo, ovvero che esprimono in modo eccessivo la proteina HER2 sulla superficie delle cellule tumorali.



Il SG è indicato per le pazienti con tumore triplo negativo, ovvero che non esprimono né la proteina HER2 né i recettori ormonali estrogeno e progesterone.

I farmaci in fase di studio o approvazione però sono moltissimi, prospettando per i prossimi anni un'importante fase di innovazione terapeutica.



Entrambi gli ADC già approvati hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita delle pazienti con cancro alla mammella metastatico o localmente avanzato, rispetto alle terapie standard. Inoltre, sono in corso numerosi studi clinici per valutare l'efficacia e la sicurezza di altri ADC in sviluppo per il cancro alla mammella, sia da soli sia in combinazione con altre terapie.

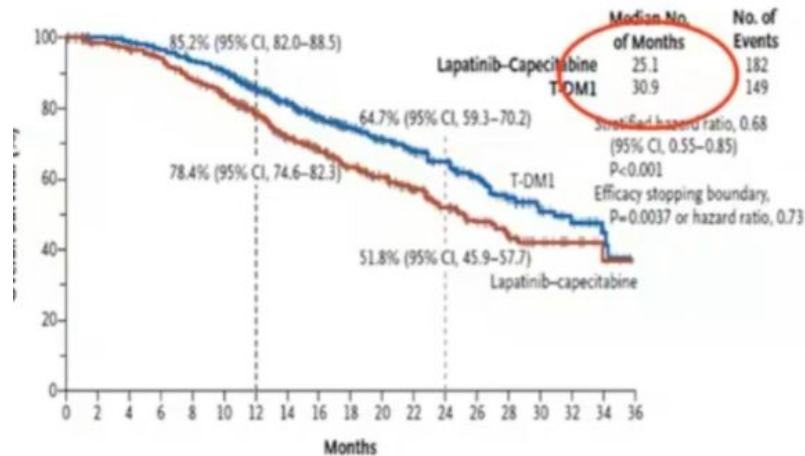
Gli ADC rappresentano quindi una nuova frontiera nella cura del cancro alla mammella, che sfrutta la specificità degli anticorpi e la potenza dei farmaci chemioterapici per colpire selettivamente le cellule tumorali e risparmiare quelle sane.



IL T-DM1

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 (%) ^a	5 (1.0)	1 (0.2)
Cardiac dysfunction AEs, ^a 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, % ^b	7 (1.6)	8 (1.7)



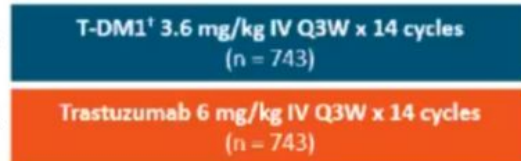
Lo stesso impatto è stato confermato anche nel trattamento dei pazienti con malattia in fase precoce.

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

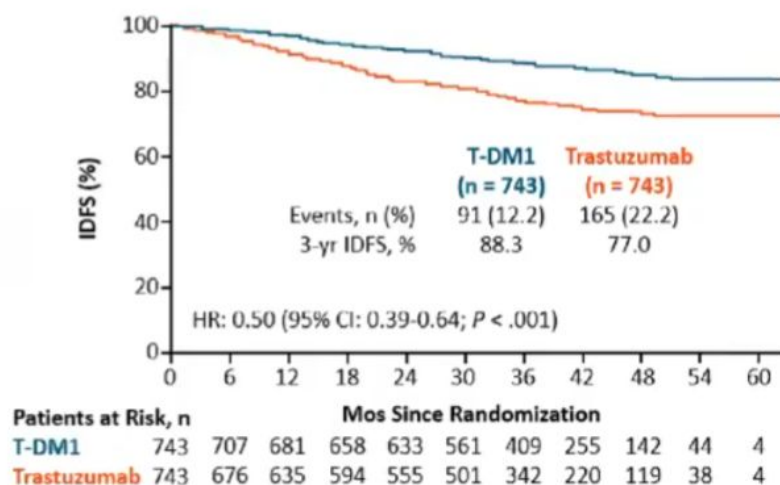
Patients with HER2+ EBC (cT1-4/N0-3/M0) who had residual invasive disease in breast or axillary nodes after neoadjuvant chemotherapy plus HER2-targeted therapy* at surgery (N = 1486)



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

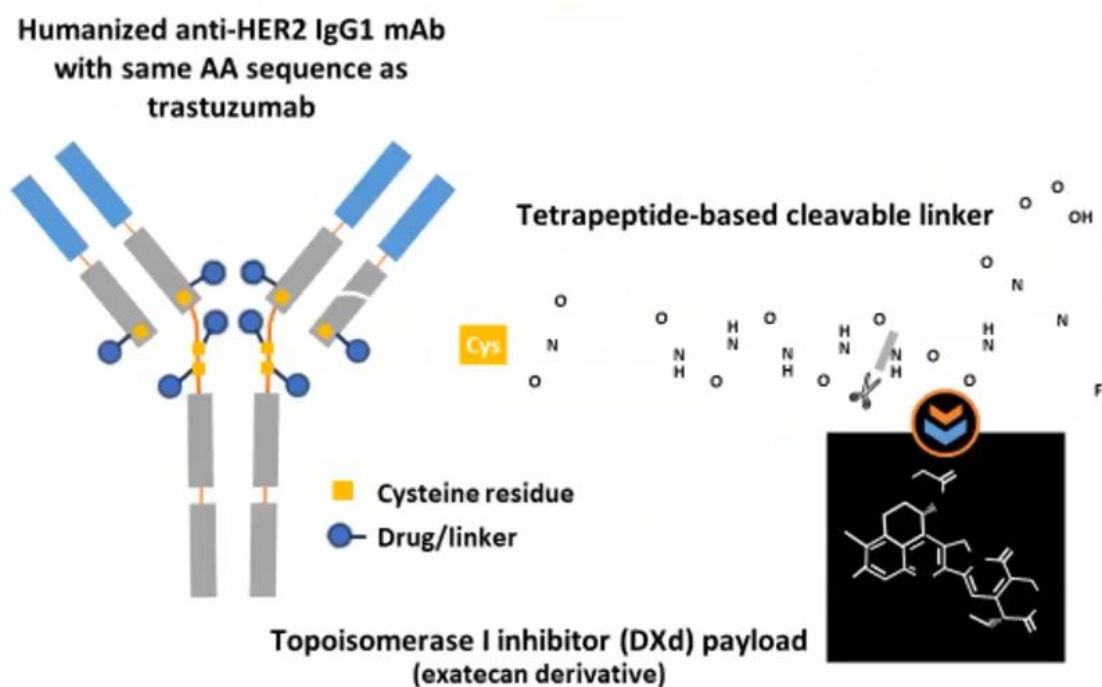




Trastuzumab-Deruxetan struttura e meccanismo di azione

Questo farmaco è stato da poco approvato in Italia, e non ancora rimborsato dal SSN, ma già è utilizzato a scopo di studio e nella pratica clinica dimostrando una grande efficacia.

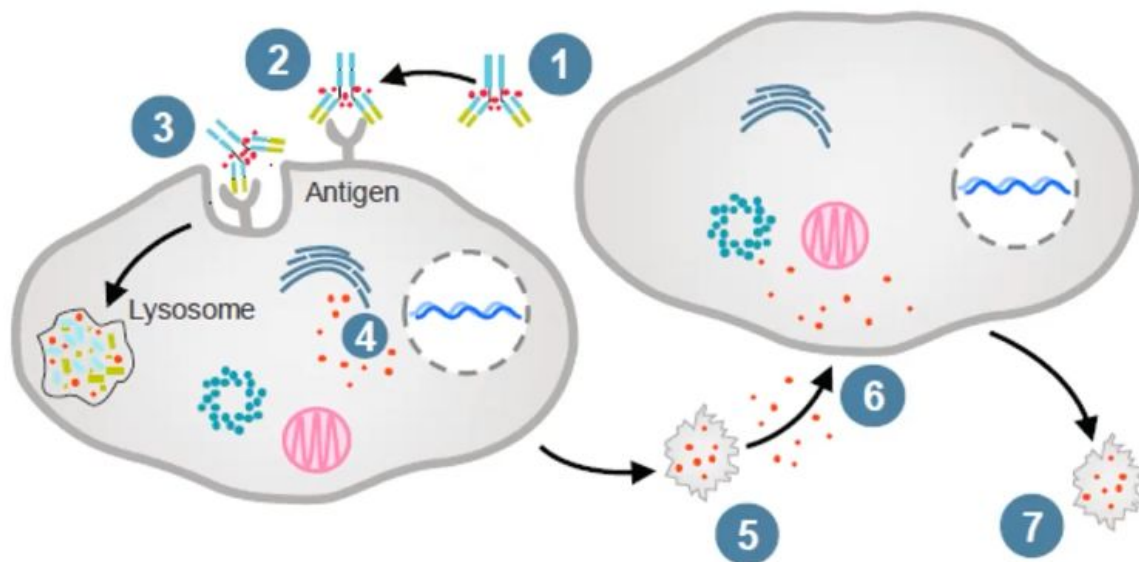
Trastuzumab-Deruxetan è un coniugato anticorpo-farmaco (ADC) composto da un anticorpo monoclonale chiamato trastuzumab, che è coniugato a un farmaco citotossico chiamato deruxtecán.



- High drug:antibody ratio: ~ 8
- Stable linker-payload
- Tumor-selectable cleavable linker
- High potency, membrane-permeable payload with short systemic half-life
- Bystander killing effect



Il trastuzumab si lega ai recettori HER2 sulla superficie delle cellule tumorali, mentre il deruxtecan è un potente inibitore della topoisomerasi I che può uccidere le cellule tumorali.



- 1** ADC locates the tumour
- 2** ADC binds to the antigen on the cell surface
- 3** ADC-antigen internalisation
- 4** Released payload binds to intracellular target

- 5** ADC-mediated cell death of the antigen expressing cells
- 6** Membrane-permeable payload is released and taken up by an adjacent cell (antigen-negative)
- 7** Bystander antitumour activity against antigen-negative cells



Il meccanismo d'azione di Trastuzumab-Deruxetan prevede diversi passaggi. In primo luogo, il trastuzumab si lega ai recettori HER2 sulla superficie delle cellule tumorali, il che porta all'internalizzazione del coniugato anticorpo-farmaco nella cellula tumorale.

Una volta all'interno della cellula tumorale, il deruxtecan viene rilasciato dal trastuzumab e si lega alla topoisomerasi I, un enzima necessario per la replicazione del DNA e la divisione cellulare. Deruxtecan inibisce l'attività della topoisomerasi I, causando danni al DNA e morte cellulare.

Trastuzumab-Deruxetan ha diversi vantaggi rispetto ai tradizionali farmaci chemioterapici. Poiché si tratta di una terapia mirata, è più specifica per le cellule tumorali e provoca meno effetti collaterali rispetto alla chemioterapia tradizionale. Inoltre, il componente deruxtecan di Trastuzumab-Deruxetan è molto potente, consentendo l'utilizzo di una dose inferiore del farmaco, che riduce ulteriormente gli effetti collaterali.

Trastuzumab-Deruxetan ha mostrato risultati promettenti negli studi clinici ed è stato approvato per l'uso in diversi paesi, inclusi Stati Uniti e Giappone. Uno dei più importanti studi sul farmaco è stato il DESTINY-Breast-03 di fase 3 dove si confrontavano il T-DXd con il T-DM1.



Primary endpoint:

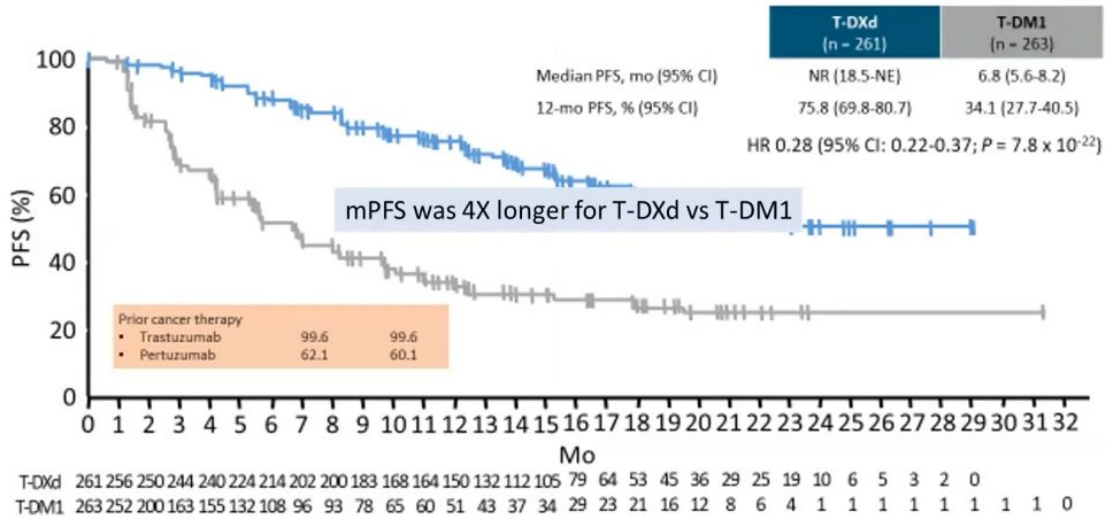
- PFS by blinded independent central review

Secondary endpoints:

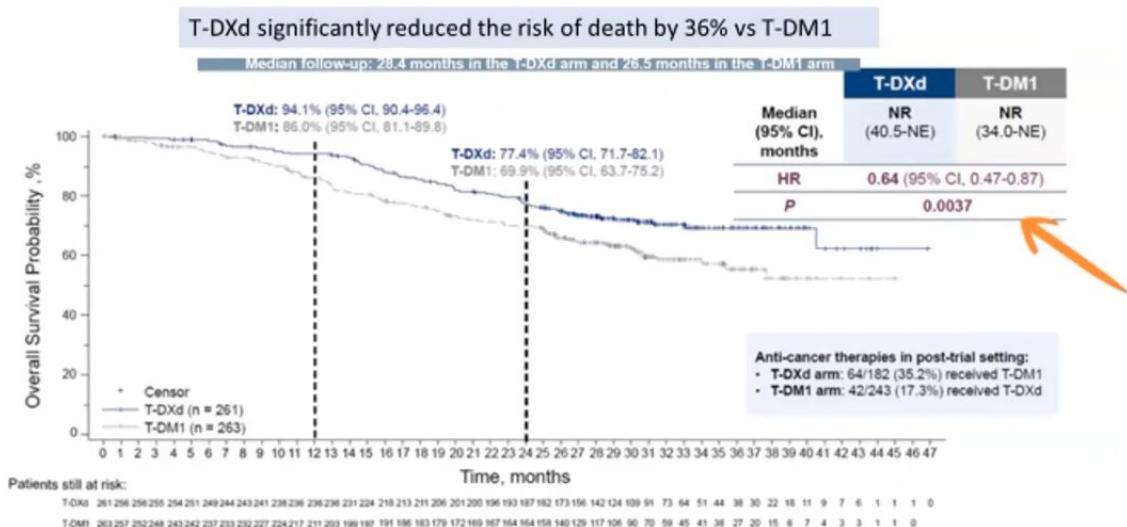
- OS
- ORR, duration of response, PFS by investigator, safety



Lo studio ha dimostrato una superiorità del T-DXd sotto molti aspetti, in maniera significativa per quanto riguarda la curva temporale di avanzamento della malattia.



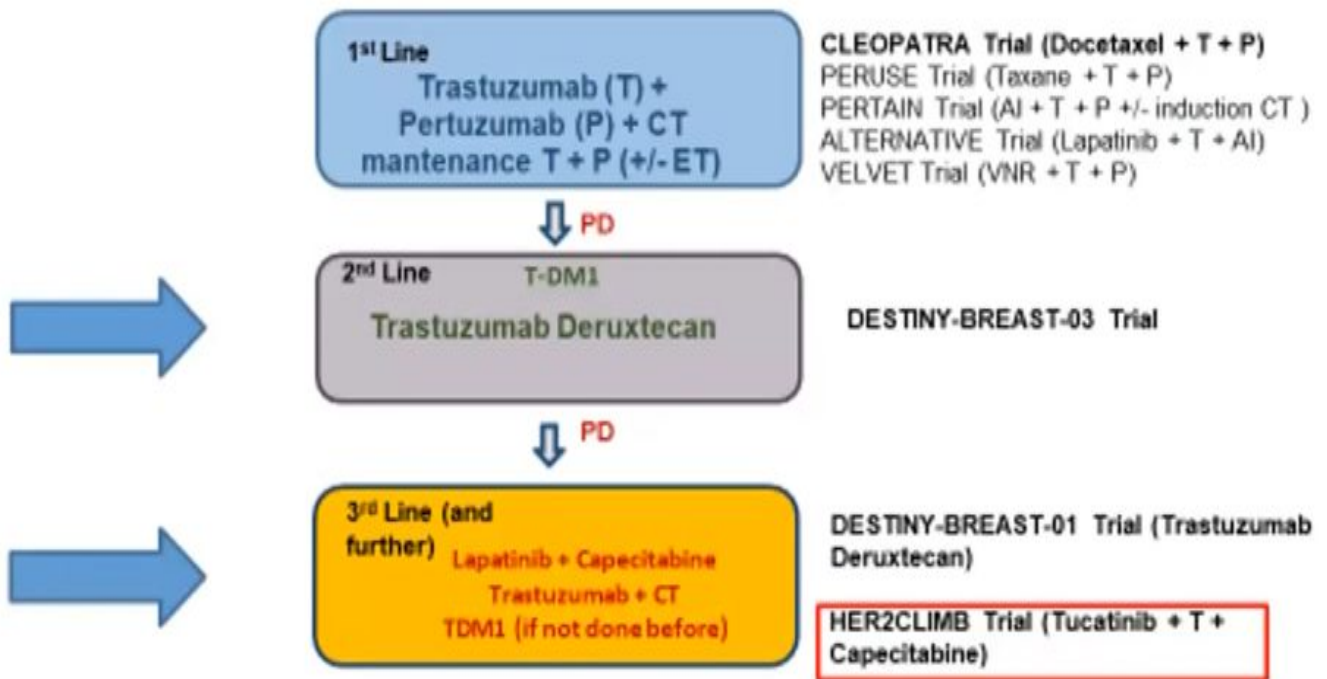
Anche nel tasso di sopravvivenza ha dimostrato ottimi risultati, superiori al T-DM1.



NR, not reached.
 Hurvitz SA, et al. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6-10, 2022; San Antonio, TX. Oral Presentation GS2-02.



Grazie ai sorprendenti risultati in fase di studio e all'approvazione in Italia questo farmaco è entrato a far parte delle terapie come seconda linea.





IL RUOLO CRUCIALE DELLA PREVENZIONE

La prevenzione rappresenta la migliore arma per governare i tumori. Però i dati delle prestazioni sanitarie in Lazio ed in Italia dimostrano che l'organizzazione sanitaria non è centrata sulla prevenzione, ma sulla prestazione. Si deve dare una svolta ponendo la prevenzione, in tutte le sue fasi, come elemento centrale, fondante e guida nelle scelte di politica sanitaria.

La diagnosi precoce oltre ad essere un fattore fondamentale per migliorare la prognosi dei pazienti è altrettanto importante per garantire la sostenibilità del sistema sanitario.

Trattare precocemente le pazienti infatti comporta, in moltissimi casi, un risparmio per il sistema sanitario rispetto al trattare in ritardo, il denaro risparmiato in questo modo sarà essenziale per gli investimenti necessari per garantire l'equo accesso alle terapie innovative disponibili e a quelle future.





L'IMPORTANZA DI UN ACCESSO RAPIDO ALL'INNOVAZIONE

Ricerca e produrre un farmaco innovativo ha effetto soltanto se poi quel farmaco viene adottato dal sistema sanità, i lunghissimi tempi di approvazione (oltre due anni) e di autorizzazione al rimborso, impediscono di fatto l'accesso a farmaci salvavita per molti pazienti. Due anni infatti possono rappresentare la differenza tra la vita e la morte per le pazienti con carcinomi mammari aggressivi.

Nonostante gli operatori sanitari, attraverso trial clinici e altri mezzi, fanno il possibile per garantire l'accesso ai farmaci innovativi nel minor tempo possibile è fondamentale che le istituzioni si adoperino per creare un sistema rapido e snello che porti in corsia i farmaci in pochi mesi (se non settimane) dopo la loro approvazione da EMA.

INSERIRE LA RIABILITAZIONE ONCOLOGICA NEI LEA

Il bisogno di garantire alle pazienti una buona qualità di vita, anche attraverso la riabilitazione oncologica, è un fattore estremamente importante. Nonostante questo, la riabilitazione non è ancora stata inserita nell'elenco delle prestazioni garantite a tutti dal Servizio Sanitario Nazionale.

Consideriamo ad esempio la sofferenza fisica, psicologica e sociale per la presenza di un linfedema al braccio, con problemi attinenti non solo alla mobilitazione ma anche estetici, con ripercussioni psicologiche e sociali. Questa paziente sicuramente ha diritto a poter accedere velocemente e gratuitamente alle cure fisioterapiche.

Ma perché allora questa necessaria riabilitazione non rientra ancora nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)? È vero che con il codice 048 i pazienti oncologici hanno diritto alla esenzione dal ticket, ma non sempre e ovunque l'esenzione viene rispettata. Occorre in verità offrire un percorso riabilitativo integrato, che tenga conto delle particolari esigenze per il singolo paziente, per ridurre al minimo la disabilità fisica e i numerosi deficit funzionali, cognitivi, nutrizionali, psicologici, sociali e professionali.



Per un buon risultato occorre un lavoro di squadra ben programmato in anticipo, evitando che i danni si manifestino. Non trascuriamo infine di considerare il forte valore sociale ed economico quando una paziente non grava sullo Stato per i costi derivanti da una disabilità ormai conclamata.

IL RUOLO DELL'ANATOMIA PATOLOGICA

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. È quindi fondamentale che i laboratori preposti alle analisi dei tumori vengano identificati dalla rete oncologica regionale in base alle competenze e alle capacità tecnologica.

Con il ruolo sempre più attivo dell'anatomopatologo nel percorso delle cure è del paziente è sempre più importante che questa figura venga inclusa nei gruppi multidisciplinari, nei tumor molecolar board e all'interno dei tavoli decisionali sia a livello della rete oncologica che a livello regionale.

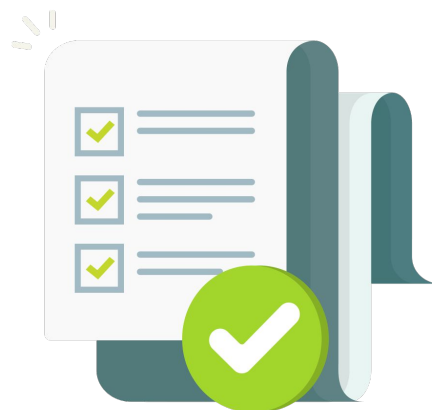


CONCLUSIONI

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 un'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. Inoltre, è necessario che vengano stabiliti degli standard qualitativi nella raccolta e conservazione dei campioni in fase pre-analitica.
5. 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.
6. La riabilitazione fisica e psicologica sono aspetti fondamentali nel percorso di guarigione del paziente, andrebbero quindi inseriti all'interno dei LEA per garantirne qualità ed equità di accesso.
7. I tempi di accesso alle nuove terapie che vanno dall'approvazione EMA/AIFA alla rimborsabilità del farmaco sono troppo lunghi. Servono normative nazionali e regionali più rapide e snelle per garantire il rapido accesso ai farmaci in grado di cambiare radicalmente la prognosi della malattia.
8. Le terapie innovative sono costo-efficaci, ma garantire la sostenibilità del sistema è necessario abbandonare il sistema di budget a silos per un modello di finanziamento basato sui percorsi di cura.

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

Valerio Biglione, Direzione Scientifica Motore Sanità

Rosanna D'Antona, Presidente Europa Donna Italia

Giuliana D'Auria, Consigliere Regionale AIOM Lazio

Roberta Della Casa, Consigliera Regionale Lazio

Maria Agnese Fabbri, Dirigente Medico Oncologia Medica Ospedale Belcolle e Coordinatore Breast Unit ASL Viterbo

Lucio Fortunato, Direttore UOC Centro di Senologia AO San Giovanni Addolorata Roma

Teresa Gamucci, Coordinatore Regionale CIPOMO Lazio

Micol Grasselli, Consigliera Regionale Lazio

Eleonora Mattia, Consigliere Regionale Lazio

Francesco Saverio Mennini, Professore di Economia Sanitaria e Economia Politica, Research Director-Economic Evaluation and HTA, CEIS, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" - Presidente SIHTA

Emilia Migliano, Direttore Responsabile UOSD Chirurgia Plastica ad Indirizzo Dermatologico e Rigenerativo Istituto San Gallicano IRCCS IFO Roma

Anna Maria Parente, Presidente Commissione Sanità XVIII Legislatura Senato

Claudio Pisanelli, Referente Nazionale SIFO

Elio Rosati, Segretario Regionale Cittadinanzattiva Lazio

Chiara Taffon, Medico UOC Anatomia Patologica Università Campus Bio Medico Roma

Silvana Zambrini, Presidente Antea Associazione, Vicepresidente FAVO



Con il contributo incondizionato di



f | **SEGRETERIA e ORGANIZZAZIONE**

🐦 | **Anna Maria Malpezzi**
329 9744772

📷 | **Elisa Spataro**
350 1626379

📺 |

in | segreteria@panaceascs.com



MOTORE
SANITA'

panacea

Comunicazione e redazione stampa
a cura di **www.mondosanita.it**

Registrati e ottieni le nostre **rassegne stampa** in esclusiva

[Clicca qui](#)



www.motoresanita.it