

Distance education (FAD)
and in-person faculty meeting

Milan

22nd May 2024

**Metastatic HER2+ disease:
how today's tools help us
to improve the future
of our patients**

REPORT



MEETING ATTENDEES

(in alphabetical order)

Faculty

Fabrice André (FA)

professor at the University of Paris-Saclay, medical oncologist specialized in breast cancer, Research director at the Gustave Roussy Institute, Villejuif Cedex, France

Grazia Arpino (GA)

associate professor of Medical Oncology, Clinical Medicine and Surgery Dept., the Federico II University of Naples, Italy

Rosanna D'Antona (RD)

president of the association "Europa Donna Italia", Milan

Massimo Di Maio (MD)

full professor, Oncology Dept., the University of Turin, SCDU Oncologia Medica, AO Ordine Mauriziano, Turin, Italy

Francesco DiMeco (FD)

full professor, Neurosurgery Dept., the IRCCS Foundation "Carlo Besta" Neurological Institute, Milan; Oncology and Hemato-Oncology Dept., the State University of Milan, Italy; Neurological Surgery Dept., The Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, USA

Nicola Fusco (NF)

associate professor, Pathology, Oncology and Hemato-Oncology Dept., the State University of Milan; director of the Pathology Division, the IEO (Istituto Europeo di Oncologia), Milano, Italy

Gaia Griguolo (GG)

university researcher at the Surgery, Oncology and Gastroenterology Dept., the University of Padua, Italy

Icro Meattini (IM)

associate professor, "Mario Serio" Experimental and Clinical Biomedical Sciences Dept., the University of Florence; Breast Unit director, Oncological Radiotherapy Dept., the AOUC Careggi, Florence, Italy

Angela Toss (AT)

university researcher, medical oncologist and scientist at the Oncology and Hematology Dept., AOU Modena, the University of Modena and Reggio Emilia, Italy

Scientific Managers

Andrea Botticelli (AB)

university researcher, medical oncologist and scientist, Faculty member of PHD Network Oncology and Precision Medicine, Sapienza University of Rome; Breast Unit coordinator, the Policlinico Umberto I of Rome, Italy; [from remote]

Carmen Criscitiello (CC)

university researcher, medical oncologist and scientist at the Oncology and Hemato-Oncology Dept., State University of Milan, and at the Division for Innovative Therapies, IEO (European Institute of Oncology) IRCCS, Milan, Italy

Carmine De Angelis (CD)

university researcher, medical oncologist and scientist at the Clinical Medicine and Surgery Dept., the Federico II University of Naples, Italy

Maria Vittoria Dieci (MVD)

associate professor of Medical Oncology at the University of Padua; attending physician at the Medical Oncology 2 Division, IOV (the Veneto Institute of Oncology) IRCCS, Padua, Italy



The educational on-line course and expert meeting entitled “Metastatic HER2+ Disease: How today’s tools help us to improve the future of our patients” took place in Milan on the 22nd of May 2024 with the faculty presence.

The meeting, effectively run by the four scientific managers AB, CC, CD and MVD, had three main objectives:

- 1 to share scientific updates regarding the most recent treatment options for patients affected by HER (Human epidermal growth factor receptor)2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC), with a focus on those cases presenting brain metastases (BMs);
- 2 to identify crucial issues to be addressed along the pathway care for a precision oncology, to fulfil the patients’ unmet needs and optimize the outcomes;
- 3 to evaluate different therapeutic approaches and tools as a result of diverse clinical settings and international practices.

Breast cancer is known as the most frequent malignancy in the female sex, and the leading cause of cancer-related death in women; last years have been marked by major advances in the treatment of the metastatic disease which have led to a significant improvement in patients’ survival and their quality of life, mainly due to more effective therapeutic choices based on personalized strategies.

During two round tables, the panel was invited to share their valuable insights, based on real-world data, their practical expertise, evidence-based medicine and clinical trials’ results. All experts pointed out both negative aspects to be considered as possible barriers to outcomes, such as the regional health systems heterogeneity and available technologies, and positive ones meant as potential drivers, such as the novel anti-HER2 agents and the most recent therapeutic paradigms in the mBC setting, which may improve both diagnosis and prognosis.

Besides, experts expressed their consensus about the necessity of an integrated, multidisciplinary approach to manage the HER2+ mBC effectively. Diverse factors – such as the complexity of the disease, the available innovative drugs, the different therapeutic algorithms, and the significant variety of tools such as PROs (patient-reported outcomes) based on RWE (Real World Evidence), AI (Artificial Intelligence) and SDM (Share Decision Making) – require different competences that should work together to ensure the best outcomes for patients, both in terms of survival and of quality of life. They also agreed about the need of a proper educational training and considered the quality of communication – with patients and among the team members – as a crucial topic to be addressed.

L’incontro educativo a distanza (FAD) intitolato “Malattia metastatica HER2+: Come gli strumenti odierni ci aiutano a migliorare il futuro dei nostri pazienti” si è tenuto a Milano lo scorso 22 maggio 2024 con la partecipazione in presenza della Faculty di esperti.

Il meeting, gestito efficacemente dai quattro responsabili scientifici AB, CC, CD e MVD, aveva tre obiettivi principali:

- 1 condividere gli aggiornamenti scientifici riguardanti le opzioni di trattamento più recenti per i pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo (HER2+ mBC), con una particolare attenzione ai casi che presentano metastasi cerebrali (BMs);
- 2 identificare le questioni cruciali da affrontare lungo il percorso di cura per un’oncologia di precisione, al fine di soddisfare gli unmet needs dei pazienti e ottimizzare i risultati;
- 3 valutare i diversi strumenti e approcci terapeutici derivanti da pratiche cliniche e differenti contesti internazionali.

Il carcinoma mammario è noto come la neoplasia più frequente nel sesso femminile e la principale causa di morte per cancro nelle donne; negli ultimi anni ci sono stati notevoli progressi nel trattamento della malattia metastatica che hanno portato a un significativo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti e della loro qualità di vita, principalmente grazie a scelte terapeutiche più efficaci basate su strategie di cura personalizzate.

Durante le due tavole rotonde previste dal programma, il panel di esperti è stato invitato a condividere la propria esperienza, fondata su dati di real-world, sull’evidenza e la pratica clinica, e sui risultati degli studi. Tutti gli esperti hanno indicato gli eventuali aspetti negativi da considerare come possibili barriere ai risultati – quali, ad esempio, l’eterogeneità dei sistemi sanitari regionali e le tecnologie disponibili – e gli aspetti positivi intesi come driver potenziali – come i nuovi farmaci anti-HER2 e i più recenti paradigmi terapeutici nel contesto del mBC, che possono migliorare sia la diagnosi che la prognosi. Gli esperti hanno inoltre espresso il loro consenso in merito alla necessità di un approccio integrato e multidisciplinare per gestire efficacemente l’HER2+ mBC.

Diversi fattori – come la complessità della malattia, i farmaci innovativi disponibili, i diversi algoritmi terapeutici e la significativa varietà di strumenti, quali i PROs (Patient-Reported Outcomes) basati sulla RWE (Real World Evidence); l’AI (Intelligenza Artificiale) e lo SDM (Shared Decision Making) – richiedono oggi competenze diverse che devono lavorare insieme in team per garantire i migliori risultati per i pazienti, in termini sia di sopravvivenza che di qualità della vita. Gli esperti hanno inoltre concordato sulla necessità di una formazione educativa adeguata e sul valore di una comunicazione di alta qualità non solo con i pazienti ma anche tra i membri stessi del team.

GLI OBIETTIVI E I CONTENUTI

In apertura del meeting, svoltosi a Milano nella sede di P-Hyd Hub in Via Tortona, **CC** e **CD** hanno ringraziato gli esperti presenti per aver accolto l'invito a partecipare, salutato i colleghi partecipanti al corso da remoto e condiviso gli obiettivi e i contenuti della giornata:

fare il punto sulle terapie oggi disponibili e sull'evoluzione del trattamento del carcinoma della mammella – ancora oggi il tumore più frequente nel sesso femminile (il 29% di tutti i tumori che colpiscono le donne) e principale causa di morte per neoplasia.¹

In particolare, l'espressione **HER2+** costituisce il **15-20% delle diagnosi**,² e di queste circa **il 30-50% presentano metastasi cerebrali**,³

esaminare i nuovi *tools* disponibili e mostrare l'importanza dei dati e delle evidenze real-world al fine di una prognosi migliore;

approfondire l'applicazione dell'intelligenza artificiale (AI) nella diagnostica per immagini;

condividere le motivazioni che vedono nella gestione multidisciplinare della malattia l'approccio terapeutico più efficace a beneficio del-la paziente, con una ricaduta positiva sia sulla sopravvivenza che sulla qualità di vita (QoL, *quality of life*).

1. Più di 2 milioni di persone nel mondo ricevono ogni anno una diagnosi di carcinoma mammario (Sung H et al. 2021, v. bibliografia), rappresentando l'11,7% di tutte le nuove diagnosi di tumore, con circa 685 mila morti all'anno. In Europa vengono diagnosticati oltre 530 mila nuovi casi di cancro al seno all'anno, mentre in Italia sono circa 55.700 le diagnosi effettuate ogni anno (ca. 55.000 donne, ca. 500 uomini), di cui 37.000 metastatici, e 12.500 decessi, numeri che confermano il carcinoma mammario come la più frequente neoplasia nel genere femminile di tutte le età (AIRTUM-AIOM-Fondazione AIOM 2023; ROPI - Rete Oncologica Pazienti Italia 2021; ASCO, Chicago 2024, v. bibliografia).

2. Nader-Marta G et al. 2022 (v. bibliografia). Va ricordato che la scoperta del ruolo del gene HER2, avvenuta a metà degli anni '80 del secolo scorso, che codifica una proteina presente sulla superficie del tumore, con la distinzione fra le espressioni HER2 positivo (HER2+) e HER2 negativo (HER2-), ha aperto la strada alla moderna oncologia di precisione.

3. Giordano G, **Griguolo G** et al. 2023 (v. bibliografia).

I RISULTATI DELLA SURVEY

CC ha aperto l'incontro formativo condividendo i risultati di una landscape survey proposta dall'editore Medica ai medici partecipanti al corso:

1. **Dove lavora il medico partecipante:** il 52,9% in una AOU (azienda ospedaliera universitaria), il 23,5% in una AO polispecialistica con Unità di Oncologia; l'11,8% in un IRCCS.

2. **Localizzazione in Italia:** il 47,1% al Sud; il 23,5% al Centro; il 17,6% al Nord e l'11,8% nelle isole.

3. **Se il neuroradiologo è presente** nel team multidisciplinare ospedaliero: sì nel 76,5% dei casi; no nel 23,5%.

4. **Se il neurochirurgo è presente** nel team multidisciplinare ospedaliero: sì nel 76,5% dei casi; no nel 23,5%.

5. **Se il radioterapista è presente** nel team multidisciplinare ospedaliero: sì nel 94% dei casi; no nel 6%.

6. **Se l'assenza del neuroradiologo e del neurochirurgo nel team influisce sulla scelta del trattamento terapeutico:** no nel 76,4% dei casi, perché nel caso non siano presenti nel proprio team ospedaliero (17,6%) si riesce a fare rete con altre realtà ospedaliere; sì nel 23,5%.

7. **Se l'assenza del radioterapista nel team influisce sulla scelta del trattamento terapeutico:** no nell'88,2% perché è presente; sì nell'11,8%.

8. **Se è possibile effettuare il trattamento radiochirurgico con cyberknife nel centro dove opera lo specialista:** no nel 58,8%; sì nel 35,3%; no nel 5,9% ma vengono eseguite altre tecniche di radiochirurgia come la stereotassi.

9. **Se è possibile effettuare il trattamento con radiochirurgia stereotassica nel centro dove opera lo specialista:** sì nell'82,4%; no nel 17,6%.

10. **Quando si esegue la ricerca delle metastasi cerebrali (BMs):** per il 41,2% all'esordio della malattia metastatica; per un altro 41,2% alla comparsa dei primi sintomi; per il restante 17,6% a ogni rivalutazione di malattia.

IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2+: L'EVOLUZIONE DELLA SEQUENZA E I MIGLIORAMENTI OTTENUTI

CC e FA hanno ripercorso l'evoluzione del trattamento del carcinoma della mammella HER2+, ricordando l'ampio armamentario terapeutico oggi a disposizione dei medici e gli attuali algoritmi terapeutici, con un focus sul mBC con BMs a cura di GG. È poi seguita una prima tavola rotonda che ha approfondito il tema del team multidisciplinare e i ruoli dell'oncologo, del neurochirurgo e del radiologo/radioterapista (AB, FD, IM) con CC, MVD e GG.

Il carcinoma mammario **HER2+** (score 3+ o 2+ amplificato) è considerato tradizionalmente il più aggressivo e generalmente associato a esiti peggiori rispetto all'espressione **HER2-** [a sua volta sotto classificato in low (score 1+ o 2+ senza amplificazione) o ultra-low (score >0, con colorazione debole e incompleta ≤10%)]: più frequentemente il-la paziente risponde male alla terapia endocrina ed è resistente alla chemioterapia standard.

CC ha ricordato il successo delle cure raggiunto negli ultimi 15 anni, con l'introduzione dei farmaci biologici e della target therapy; se infatti si osserva il dato relativo alla sopravvivenza globale mediana (*median OS*, 95% CI) dopo la diagnosi, ci si accorge che in 6 anni (e.g. 2008-2013) è passato da 39,1 mesi a 58 mesi.⁴ Un'evoluzione rapida e in continuo aggiornamento – in buona parte dovuta ai risultati della ricerca farmacologica e alla pratica sul campo, che ha salvato molte vite, ma che sicuramente presenta ancora spazi di miglioramento.

L'esperta ha illustrato l'ampio armamentario di farmaci in studio o già registrati per il trattamento del carcinoma mammario avanzato HER2+ approvati da FDA ed EMA (*European Medicine Agency*, l'agenzia europea del farmaco), alcuni anche da AIFA (l'agenzia italiana del farmaco) per la terapia del mBC HER2+. Farmaci che nella maggior parte dei casi non portano alla guarigione, ma consentono il controllo della malattia per periodi sempre più estesi, allungando le aspettative di vita del-la paziente.

Quale algoritmo terapeutico per mBC HER2+

La scelta del trattamento più efficace si fonda (anche, ma non solo) su alcuni **parametri biologici del tumore**, quali lo stato dei recettori ormonali per gli estrogeni e il progesterone; lo stato del recettore HER2; o la mancanza di tutti e tre i precedenti recettori che caratterizza i carcinomi definiti “tripoli negativi” – che comprendono numerosi sottotipi con comportamenti clinici e prognosi molto diversi. Tuttavia la scelta del trattamento non può prescindere dalle **condizioni generali del-la paziente**, e da un'attenta valutazione delle **co-morbilità**, delle **terapie concomitanti** e delle **preferenze della persona**. La sfida oggi, a fronte della crescente disponibilità di valide alternative terapeutiche, è proprio l'**ottimizzazione della strategia** di sequenza che deve considerare il tempo alla progressione a ciascuna linea, la potenziale insorgenza di eventuali meccanismi di resistenza e le caratteristiche biologico-molecolari del tumore stesso. Gli esperti (**CC, FA**) hanno citato alcuni degli studi che hanno consolidato o rivoluzionato i paradigmi terapeutici del mBC HER2+. **FA** ha ricordato come l'evoluzione degli studi stessi nel tempo, a partire dal 2001 con l'osservazione del comportamento degli anticorpi monoclonali farmaco-coniugati (ADC) nella pratica clinica, abbia contribuito in modo significativo all'affermazione dei nuovi paradigmi terapeutici.

4. Grinda T et al. 2021 (v. bibliografia).

PRIMA LINEA

Fra i trial citati, lo studio clinico di fase 3 randomizzato, multicentrico **Cleopatra**, che ha consolidato lo standard di cura in prima linea. Cleopatra aveva previsto la somministrazione in prima linea di due anticorpi monoclonali, trastuzumab e pertuzumab, in combinazione con un taxano (docetaxel ≥6 cicli). Lo studio ha mostrato nel braccio sperimentale l'aumento significativo sia della PFS (*progression free survival*, sopravvivenza libera da progressione della malattia) che dell'OS (*overall survival*, sopravvivenza globale): a 8 anni dalla diagnosi, rispettivamente +6% (16% vs 10%) e +14% (37% vs 23%). **Oggi lo standard terapeutico in prima linea** prevede la **combinazione di trastuzumab e pertuzumab con chemioterapia o terapia endocrina**, e una terapia di mantenimento con trastuzumab e pertuzumab più eventuale terapia endocrina. (**CC**)

Lo studio clinico di fase 3, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, a tre bracci **DESTINY-Breast09** è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan (T-DXd, un ADC umanizzato anti-HER2 della classe delle IgG1, coniugato al chemioterapico deruxtecan, inibitore della topoisomerasi I): il primo trattato con T-DXd e placebo; il secondo con T-DXd e pertuzumab; e il terzo braccio con la terapia standard, trastuzumab + pertuzumab + docetaxel o paclitaxel.

I risultati finora raggiunti dallo studio fanno intravedere la possibilità di una terapia in prima linea senza chemioterapia, dopo attenta valutazione del singolo caso, utilizzando la combinazione di pertuzumab + T-DXd e +/- gli inibitori CDK4/6 (ER+) o PI3K (PIK3CAmut), con probabili benefici in termini di qualità di vita per il-la paziente.

SECONDA LINEA

Sulla base dello studio di fase 3 randomizzato, multicentrico **DESTINY-Breast03, T-DXd** ha ottenuto da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) l'innovatività piena e la rimborsabilità a luglio 2023 con l'indicazione per il trattamento in **monoterapia del carcinoma mammario non resecabile o metastatico HER2+ in pazienti precedentemente trattati-e con regimi anti-HER2 (trastuzumab e taxano)**, stabilendo un **nuovo paradigma terapeutico**.⁵ Lo studio, a due bracci, con 524 pazienti arruolati-e, aveva dimostrato di migliorare la PFS di quasi 2 anni (22 mesi), quadruplicandola rispetto allo standard terapeutico con T-DM1 (trastuzumab emtansine, ADC umanizzato della classe delle IgG1 legato in modo covalente a DM1, un inibitore dei microtubuli). Nello studio anche l'OS era aumentata in modo statisticamente e clinicamente significativo (77,4% vs 69,9%), con una riduzione del rischio di morte del 36% rispetto al trattamento con T-DM1.

L'efficacia di T-DXd nel mBC HER2 è stata confermata anche dallo studio clinico prospettico di fase 2 **DAISY**, in aperto, che ha valutato T-DXd in tre coorti di pazienti affette-i da carcinoma mammario avanzato HER2: prima coorte di 72 pazienti, con espressione HER2+; seconda coorte di 74 pazienti, con espressione HER2- e terza coorte di 40 pazienti, con espressione HER2-null (0), per un totale di 186 pazienti arruolate-i. Gli esperti hanno ricordato l'importanza del monitoraggio, controllo e gestione degli effetti avversi (AEs) durante tutte le fasi del percorso terapeutico. Circa gli AEs correlati alla somministrazione di T-DXd, è stata segnalata in particolare la polmonite interstiziale, che va costantemente monitorata con imaging appropriato. (**FA**)

SECONDA LINEA CON BMs ATTIVE

Il BC rappresenta la seconda neoplasia più frequentemente associata al rischio di sviluppare metastasi cerebrali: nel sottotipo HER2+ si verificano nel **30-50% dei casi**, compaiono più frequentemente al quarto stadio della malattia e generalmente prevedono un **trattamento locale** – con chirurgia, radioterapia panencefalica e/o radioterapia stereotassica –, e una **terapia sistemica**.

5. G.U. Serie Generale n. 153 del 3 luglio 2023.

Lo studio di fase 3 **HER2CLIMB**, randomizzato, a due bracci, ha indagato l'efficacia e la sicurezza di **tucatinib** (un inibitore tirosin-chinasico reversibile, potente e selettivo per HER2) nel trattamento di pazienti con **mBC HER2+ con metastasi cerebrali** (BMs) – precedentemente trattate e stabili, o precedentemente trattate e in progressione, o non trattate (e considerate attive secondo i criteri FDA). Il braccio trattato con **tucatinib in combinazione con trastuzumab e capecitabina** ha mostrato una netta superiorità rispetto al braccio trattato con trastuzumab, capecitabina e placebo: PFS mediana 7,6 vs 4,9 mesi; OS mediana 24,7 vs 19,2 mesi, consolidando lo standard di cura in seconda linea nel caso di BMs attive.

È stata poi citata un'analisi tratta dall'ultimo congresso ESMO 2023 di Madrid sull'efficacia di T-DXd nella cura del mBC con metastasi intracraniche, in base alle evidenze emerse dagli studi clinici internazionali **DESTINY-B01** (pazienti eleggibili con BMs precedentemente trattate e stabili), **-B02** e **-B03** (inizialmente eleggibili i-le pazienti con BMs non trattate precedentemente; dopo modifica del protocollo, inclusi-e solo i-le pazienti con BMs precedentemente trattate, sia stabili che in progressione).⁶ **(GG)**

I diversi studi, finalizzati a verificare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci in sperimentazione – somministrati sia in monoterapia che in combinazione –, hanno mostrato come la barriera emato-encefalica (BBB, *blood-brain-barrier*) spesso ostacoli la diffusione intracerebrale, rendendo difficoltosa la corretta assunzione e l'efficacia di un trattamento; comprendere i meccanismi di resistenza degli ADC diventa cruciale per ottimizzare la strategia di sequenza. **(GG, FA, CC)** Al contrario, tucatinib e lapatinib – somministrato in alcuni casi sia in monoterapia che in combinazione con capecitabina –, grazie alla piccola dimensione della loro struttura molecolare, riescono ad attraversare la BBB. Un altro fronte di ricerca da presidiare sarà quello dell'implementazione dello screening tramite risonanza cerebrale con mezzo di contrasto per intercettare tempestivamente i-le pazienti ad alto rischio, che saranno poi costantemente monitorati-e per seguire l'andamento della malattia. **(GG)**

TERZA LINEA

I paradigmi terapeutici in terza linea si confermano essere **T-DM1** se non somministrato precedentemente; o **tucatinib in combinazione con trastuzumab e capecitabina**, un chemioterapico; oppure **T-DXd** se non somministrato precedentemente.⁷ Alcuni studi clinici retrospettivi hanno mostrato una maggiore efficacia di tucatinib in combinazione, in un setting real-world, rispetto a T-DM1, dopo precedente trattamento con T-DXd.^{8,9}

OLTRE LA TERZA LINEA

Sono diversi gli algoritmi consigliati, che includono **T-DM1 se non utilizzato in precedenza; trastuzumab + lapatinib e terapia endocrina**; o **trastuzumab + un chemioterapico** non utilizzato precedentemente – anche come terapia di mantenimento; oppure **lapatinib + capecitabina** come ultima linea di trattamento per pazienti affetti-e da mBC HER2+, in progressione dopo trattamento con antracicline, taxani e trastuzumab.¹⁰

Il significato della survey: il valore del team multidisciplinare

Per tenere sotto controllo la malattia, in particolare nel complesso contesto clinico delle metastasi cerebrali, è fondamentale una **valutazione multidisciplinare** che veda coinvolti l'oncologo medico, il neurochirurgo, il radioterapista.

6. Hurvitz SA et al. 2023 (v. bibliografia).

7. Nader-Marta G et al. 2022 (v. bibliografia).

8. Anders C et al. EBCC 2024, Poster 20; Kaufman PA et al. 2023 (v. bibliografia).

9. Frenel JB et al. 2023 (v. bibliografia).

10. Kaufman PA et al. 2023.

Secondo **FD**, il neurochirurgo valuta se, sulla base della propria esperienza clinica, il-la paziente è operabile – e se, nel caso di specie, è preferibile affrontare la-le lesioni cerebrali con la chirurgia invece che con radioterapia seguita da chemioterapia, dopo il confronto con il collega radioterapista. Tuttavia, secondo l'esperto – utilizzando la metafora dell'orchestra – la direzione, la scelta interpretativa dell'esecuzione della partitura spetta al direttore d'orchestra, ovvero all'oncologo medico (*“si badi bene: direttore, non solista”*). È l'oncologo che in genere presenta il-la paziente al neurochirurgo, ed è quindi l'oncologo che – dopo un confronto con il team e l'analisi della malattia extracranica e intracranica, e soprattutto dopo l'ascolto del-la paziente – può consigliare alla persona il percorso di cura più indicato.

Secondo **IM**, non c'è un unico direttore d'orchestra: tutto il team collabora passo a passo alla valutazione del caso e alla scelta del percorso terapeutico. L'istituzione delle **Breast Unit** ha finora consentito al nostro Paese di raggiungere **standard di cura molto elevati**; tuttavia, ancora oggi, resta decisivo capire quando partire, quale algoritmo terapeutico adottare, quale sequenza, con quale timing. Un altro ambito di ricerca è quello rivolto all'individuazione dei driver che influenzano la prognosi – spesso mancano le informazioni: la malattia intracranica c'era già o è invece una recidiva? È meglio un trattamento chirurgico e/o radiante oppure il farmaco innovativo che sappiamo essere efficace? Le opzioni terapeutiche, e le tecniche radiochirurgiche, oggi sono molteplici, ma spesso non si conosce l'impatto dell'approccio adottato.

Anche secondo **AB**, oggi si è sempre più vicini a un'oncologia di precisione, ma tuttora non si conoscono molti dati. L'oncologo sa che oggi c'è un farmaco efficace per il mBC con BMs, ma va analizzata la metastasi, perché l'espressione HER2+ è diversa da HER2-; inoltre occorre conoscere se la metastasi è attiva o stabile; quali e quante linee di trattamento sono già state effettuate; se può essere più ragionevole proseguire con un trattamento sistemico, o va modificata la terapia, oppure se è più indicato un trattamento locoregionale (e quale?); quali sono i cut-off, sulla base del numero delle lesioni o sulla loro dimensione. È il neurochirurgo che valuta quanto è estesa la malattia, dove si estende, qual è il rischio e cosa è opportuno proporre al-la paziente, considerando un valore la sua QoL.¹¹ (con **GG, CC, MVD**)

FD ha confermato che per il neurochirurgo ci sono dei cut-off che considerano la dimensione e la posizione della metastasi, e che possono orientare la scelta verso un trattamento radiante e/o neurochirurgico tradizionale e/o radiochirurgico: e.g. la vicinanza alla dura madre o alla fossa cranica posteriore, una localizzazione molto profonda, etc. Il limite dimensionale per il trattamento radiochirurgico (e.g. con tecnica LITT, *laser interstitial thermotherapy*) è di 2-2,5 cm, che può sconfinare a 3. Il confronto con il radioterapista e il team multidisciplinare è dunque fondamentale. L'imaging è cruciale: l'esperto esegue anche una PET/CT cerebrale con 18F-FDG che fornisce maggiori informazioni, oltre a una risonanza (RMN) e una perfusione (PWI, *perfusion-weighted imaging*), per capire se la metastasi esprime una malattia in progressione o è la conseguenza di un precedente trattamento radiante.

Secondo **MVD**, in un prossimo futuro (*“tomorrow”*) occorrerà giocare d'anticipo e ricercare i fattori di rischio, ovvero quali sono i rischi individuali che favoriscono lo sviluppo di metastasi cerebrali come prima ripresa, primo segnale di recidiva della malattia.

Secondo **GG**, non tutte le oligoprogressioni sono uguali, inoltre va sempre ascoltato-a il-la paziente: e.g. con la radioterapia stereotassica si possono trattare molte lesioni, ma può essere che la persona non voglia affrontare questo percorso. Le preferenze della persona pesano sulla scelta terapeutica. Nel team l'oncologo è il portavoce sia del paziente che del gruppo di professionisti sanitari.

11. Botticelli A et al. 2024 (v. bibliografia).

MD ha illustrato lo strumento del PRO (patient-reported outcomes, gli esiti riferiti dal paziente) e la sua utilità a supporto delle RWE (Real World Evidence) e della compliance del-la paziente al trattamento; **NF** ha parlato della digital pathology e dell'impatto dell'AI sul lavoro del patologo – entrambi gli esperti moderati da **MVD** e **CD**.

Secondo **MD**, i **PROs**, ovvero gli **esiti di una terapia direttamente riportati dal-la paziente** senza essere mediati o modificati dal professionista sanitario, attraverso questionari e comunicazione diretta, sono oggi considerati dall'FDA e da EMA il **gold standard** per la **valutazione dei sintomi soggettivi**, sia nella pratica clinica che nella sperimentazione.

Gli esiti riferiti dal-la paziente – attraverso l'ascolto da parte del medico e i questionari somministrati – sono importanti durante la sperimentazione di un nuovo farmaco, ma anche durante il percorso di cura, e hanno un impatto significativo sulla QoL della persona. Anche AEs minori, se riportati e gestiti tempestivamente, possono migliorare l'adesione del-la paziente al trattamento, con un vantaggio terapeutico evidente e un suo maggiore benessere. La **QoL come endpoint di valutazione di un trattamento** può dunque fornire un'informazione fondamentale sul valore del percorso terapeutico; **MD** ha citato un lavoro di revisione sistematica di 446 studi (oncologici) randomizzati e pubblicati dal 2012 al 2018 su 11 riviste scientifiche: solo 5 la consideravano endpoint primario, e quasi la metà non la considerava né endpoint secondario né endpoint esplorativo.¹² I limiti degli studi registrativi che portano all'approvazione di un farmaco sono noti da tempo e oggi costituiscono un tema controverso – in particolare, l'eccessiva selezione dovuta ai criteri di eleggibilità dei pazienti e la frequente difficoltà nel trasferire nella pratica clinica e nella realtà organizzativa le condizioni degli studi, che li rendono parziali nel rappresentare le RWE; basti pensare, ad esempio, all'età dei pazienti nel RW: +5 anni rispetto all'età dei pazienti inclusi negli studi, il 17% di età ≥65 anni. Nel prossimo futuro l'Italia, che è già in alto nella classifica dei Paesi che valorizzano le RWE nella pratica clinica, deve investire di più nella ricerca in questo ambito e incoraggiare studi non solo retrospettivi come finora è stato fatto, bensì prospettici – che producano RWE di alta qualità, con maggiore diffusione a livello internazionale e impact factor significativi. Restano tuttavia alcuni **punti critici (crucial issues)** da superare – per esempio le **differenze fra regioni in termini di organizzazione e risorse sanitarie**, sia finanziarie che professionali; la difformità delle cartelle cliniche fra i diversi centri e le strutture ospedaliere; la presenza o meno di alcuni strumenti tecnologici, con le relative competenze per utilizzarli.

Secondo **NF**, **le applicazioni dell'AI nella patologia del BC sono molteplici**: possono contribuire a una maggiore accuratezza diagnostica, accelerare e rendere più efficiente il lavoro di analisi del biomateriale da parte del patologo (soprattutto oggi con un numero di specialisti in calo – **MVD**), fornire modelli predittivi, accrescere l'integrazione con la genomica, assolvere anche una funzione di aggiornamento per il medico, in modalità di educazione permanente. L'AI non sostituisce il patologo, ma può assisterlo nella sua attività di refertazione, nella classificazione molecolare (e.g. la distinzione fra HER2 low e ultra-low), e può migliorare la qualità del suo lavoro. L'esperto ha citato i tre gradi di autonomia dell'AI: da quello meramente riproduttivo a quello in grado di apprendere sulla base di enormi e strutturati data base, fino al cosiddetto *machine learning*, dove il sistema è dotato di un sistema neuronale artificiale ed è in grado di apprendere con una qualche forma di autonomia. **NF** ha tuttavia posto in evidenza che la digitalizzazione della patologia non è un processo semplice né a basso costo: **creare un archivio digitale è complesso e costoso**, presenta problemi di carattere gestionale, informatico, di sicurezza (dei pazienti e dei professionisti sanitari), oltre che legale. Per questo diventa cruciale inserire all'interno del team multidisciplinare anche dei data scientists e degli esperti di cybersecurity.

12. cit. in: **Di Maio M.** 2020 (v. bibliografia).

Alcuni temi centrali sono emersi nel corso di una **tavola rotonda conclusiva**, moderata da **MVD** e **CD**, su cui gli esperti coinvolti (**GA**, **RD**, **NF** e **AT**) hanno espresso un **consensus**:

1. La **qualità della comunicazione** fra medico/personale sanitario e il-la paziente/*care-giver* è importante.
2. Le **informazioni condivise** devono essere **chiare e comprensibili**, a prescindere dal grado di conoscenza o dal livello sociale del-la paziente.
3. La qualità della comunicazione e la chiarezza e comprensibilità delle informazioni ricevute sono condizioni essenziali perché il-la paziente possa esprimere un **consenso responsabile** in merito al percorso terapeutico da intraprendere.
4. Il **tempo del setting** va modificato: per conoscere la situazione del-la paziente e comprendere i suoi bisogni e le sue preferenze, 15-20 minuti non sono sufficienti.
5. La **formazione del professionista sanitario** – specifica, mirata, pratica – è un prerequisito per ottimizzare gli esiti terapeutici.
6. La **voce del-la paziente** è importante. Includere le RWE e i PROs negli studi clinici è utile anche nel processo autorizzativo di un nuovo farmaco.

In particolare, gli esperti hanno sottolineato i seguenti aspetti:

GA: Il medico non è al centro della scelta e del percorso terapeutico, mentre lo è il-la paziente, che vive la malattia sulla propria pelle e ha il diritto di capire quali sono le opzioni di cura disponibili e le conseguenze di ogni trattamento. Può infatti accadere che un aumento della sopravvivenza non accompagnata da qualità e pienezza di vita non abbia alcun significato per il-la paziente. **Le diverse opzioni terapeutiche vanno sempre discusse con il-la paziente**, che deve essere ascoltato-a e la cui volontà va rispettata.

CD ha parlato di **“libero arbitrio consapevole”** da parte del-la paziente rispetto alle diverse opzioni disponibili e ai rischi correlati.

AT: Il medico sa cosa significa un determinato biomcatore, se ha un valore diagnostico, prognostico, predittivo o farmacodinamico; così come il-la paziente ha contezza della propria vita, dei propri desideri, dei propri obiettivi, ed è solo lavorando insieme – medico e paziente – che si possono raggiungere i migliori risultati in termini di efficacia terapeutica.

NF: Il patologo è consapevole del peso che assume il suo referto sulla vita del-la paziente. Oltre alla responsabilità di fornire il maggior numero di informazioni all'oncologo e al chirurgo, che a loro volta devono interpretare correttamente le informazioni ricevute, deve potersi confrontare continuamente con i colleghi del team multidisciplinare. Di fatto, il ruolo del patologo è oggi cruciale in ogni fase del percorso diagnostico e terapeutico del mBC.

È attraverso il confronto, il dialogo e il networking che diventa possibile proporre il percorso terapeutico migliore, quello in grado di rispondere nel modo più efficace ai bisogni di cura del-la paziente.

L'esperto ha nuovamente ricordato che l'istituzione delle **Breast Unit** per la gestione del carcinoma alla mammella, dalla diagnosi al follow-up, ha posto le basi organizzative del lavoro in team multidisciplinari, rappresentando un **modello di best practice** non solo a livello nazionale.

RD: Il modo in cui il-la paziente affronta la malattia oggi è molto diverso rispetto a qualche decennio fa. Citando la mia esperienza diretta come paziente oncologica, 30 anni fa mi ero affidata completamente al medico, era lui ad avere il controllo totale delle decisioni e delle scelte. Per noi, personalizzare la medicina significa considerare **non (solamente) i biomarcatori, ma la volontà del-la paziente**. Oggi il-la paziente è al centro del processo diagnostico, e come associazione lavoriamo sul suo graduale *empowerment*. L'esperta ha inoltre ricordato alcune ultime cifre a dimostrazione della vitalità dell'associazione di pazienti che rappresenta, nata nel 1994: 300 ore di formazione erogate, 3.621 persone coinvolte, 260 docenti.

AT: Con AIOM giovani abbiamo affrontato il tema della difficoltà di un approccio condiviso. C'è il **problema del tempo** da un lato, ma c'è anche la difficoltà della gestione dell'empatia, del **transfer**, che richiede una formazione specifica del medico. È più semplice per noi medici mantenere un atteggiamento distaccato, più tecnico e meno empatico. Si lasciano, in un certo senso, fuori dalla porta i dubbi, le paure, i sentimenti del-la paziente, perché per farli entrare all'interno della relazione medico-paziente occorre essere opportunamente formati.

MVD: Una decina di anni fa ero nell'AIOM giovani e alcune nostre iniziative che già miravano a un approccio meno conservativo e più condiviso erano state accolte positivamente. Oggi c'è bisogno di **medici informati e aggiornati** sui nuovi armamentari e algoritmi terapeutici, sulle diverse combinazioni e sequenze, ma anche **formati** sul tema della comunicazione e della gestione delle emozioni, sia del-la paziente che proprie, per lavorare meglio assieme.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCE

AIOM-AIRTUM (2022). I numeri del cancro in Italia.

https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf

André F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. (2019). Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *NEJM*; 380(20):1929-40. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.

Botticelli A, Caputo R, Scagnoli S et al. (2024). Real-World Outcomes of Trastuzumab Deruxtecan in patients With HER2+ Metastatic Breast cancer: The DE-REAL Study. *The Oncologist*; 29:303-10. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad308>

Di Maio M (2020). Gli esiti riferiti dal paziente: strumento per il rispetto dei diritti del malato e di coinvolgimento nella ricerca. *Recenti Progr Med*; 111(11):685-89. doi: 10.1701/3474.34575.

Di Maio M (2017). Quality of life: an important element of treatment value. *Lancet Oncol*; 18:1557-8.

Frenel JS, Zeghondy J et al. (2023). Efficacy of tucatinib+trastuzumab +capecitabine (TTC) after trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) exposure in Her2-positive breast cancer: a French multicentre retrospective study. *J Clin Oncol*; 41(16 suppl):1014-14.

Del Bene M, **DiMeco F**, Unsgård G (2021). Editorial: Intraoperative Ultrasound in Brain Tumor Surgery: State-Of-The-Art and Future Perspective. *Front Oncol*; 11:780517. doi: 10.3389/fonc.2021.780517.

Prada F, Del Bene M, Mattei L, **DiMeco F** et al. (2015). Pre-operative magnetic resonance and intra-operative ultrasound fusion imaging for real-time neuronavigation in brain tumor surgery. *Ultraschall Med*; 36(2):174-86. doi:10.1055/s-0034-1385347.

Faggioni G (2018). Buon controllo di metastasi cerebrali diffuse con lapatinib più capecitabina in paziente con carcinoma mammario HER2-positivo. *About Open*; 4(1):39-45. doi:10.19156/aboutopen.2018.0038.

Frascarelli C, **Fusco N**, Vago G (2024). Artificial Intelligence in diagnostic and predictive pathology. In AAVV. *Artificial Intelligence for Medicine*, Elsevier, Chapter 7, pp. 81-90.

Fusco N, Sajjadi E, Venetis K, Gaudio G, Lopez G, Corti C, Guerini Rocco E, **Crisciello C** et al. (2020). PTEN Alterations and Their role in Cancer Management: Are We Making Headway on Precision Medicine? *Genes*; 11(7):719. doi: 10.3390/genes11070719.

Fusco N (2020). Inibitori di PI3K nella cura del carcinoma mammario: quando una mutazione diventa bersaglio. *Onccommunity, PathologyForOncology*. <https://4oncommunity.com/2020/07/11/inibitori-di-pi3k/>

Giordano G, **Griguolo G**, Landriscina M, **Meattini I**, Carbone F, Leone A, Del Re M, Fogli S, Danesi R, Colamaria A, **Dieci MV** (2023). Multidisciplinary management of HER2-positive breast cancer with brain metastases: An evidence-based pragmatic approach moving from pathophysiology to clinical data. *Elsevier, Critical Reviews in Oncology/Hematology*; vol. 192:104185.

Grinda T, Antoine A, Jacot W et al. (2021). Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open*; 6(3):100114. doi: 10/1016/j.esmoop.2021.100114.

Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP et al. (2023). Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet*; 401(10371):105-17. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5.

Kaufman PA, Neuberger E, Schwartz NMR et al. (2023). Real world patient characteristics, treatment patterns, and clinical outcomes associated with tucatinib therapy in HER2-positive metastatic breast cancer. *Front Oncol*; 13:1263861. doi: 10.3389/fonc.2023.1264861.

Nader-Marta G, Martins-Branco D, de Azambuja E (2022). How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *ESMO Open, Cancer Horizons*; 7(1). <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100343>

Saggia C (2018). Carcinoma mammario HER2-positivo con metastasi cerebrali, lungorispondente alla terapia con lapatinib. *About Open*; 4(1):59-61. doi: 10.9156/aboutopen.2018.00.0042.

SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità), AIOM. Linea Guida Carcinoma mammario avanzato, ed. 2023. Roma, 16 ottobre.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*; 71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.

Progetto realizzato grazie al contributo non condizionante di

