



Marcella Marconi
Tecnico Sanitario Laboratorio Biomedico
Anatomia Patologica IRCS Sacro Cuore
Don Calabria di Negrar

CARCINOMA TRIPLO NEGATIVO DELLA MAMMELLA: NUOVO VALORE PER I TEST IMMUNOISTOCHIMICI

Un test diagnostico è una metodica che, generalmente, viene utilizzata per determinare la presenza, possibilmente quantificandola, di un biomarcatore (indicatore biologico) in grado di fornire informazioni diagnostiche, prognostiche e terapeutiche per una data malattia.

Biomarcatori con queste caratteristiche vengono definiti “teragnostici”.

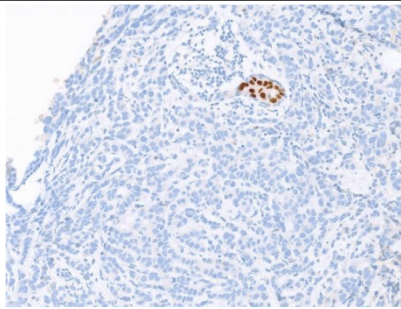
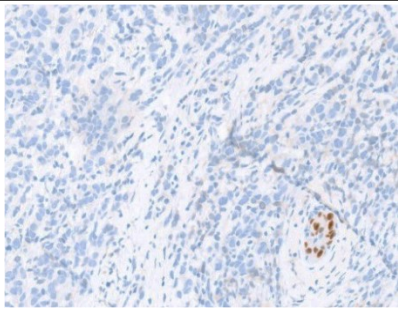
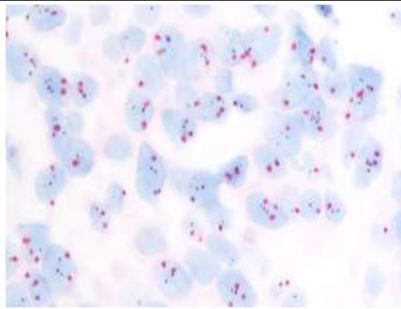
A partire dal 2016, con l’avvento dell’immunoterapia e dei test ad essa associati, FDA (Food and Drug Administration) ha distinto i test diagnostici in *companion* e *complementary*: *companion* è un test la cui esecuzione è necessaria per l’eventuale prescrizione del farmaco, *complementary* è un test la cui esecuzione non è necessaria per la prescrivibilità del farmaco, ma fornisce informazioni utili al clinico per la decisione terapeutica.

Gli strumenti che il patologo ha a disposizione per la determinazione di biomarcatori utili nella pratica clinica sono tecniche speciali come l’immunoistochimica e la biologia molecolare, tuttavia, l’esame morfologico resta ancora essenziale.

Questo consente, infatti, di formulare la diagnosi, “*conditio sine qua non*” per l’avvio di un qualunque trattamento terapeutico, fornisce informazioni prognostico predittive (definizione di alcuni istotipi, grading, TILs) ed è una sorta di mappa che consente di selezionare le aree più idonee per le indagini immunofenotipiche e molecolari.

Tre test immunoistochimici consentono di definire alcuni carcinomi della mammella come *triplo negativi*: sono i test per il Recettore Estrogeno (ER), per il Recettore Progesterone (PR) e per la proteina HER2.

Un tumore è definito *triplo negativo* (TNBC) quando risulta negativo a tutti e tre questi biomarcatori e, più precisamente, con valore di ER e PR inferiore all’1% e con valutazione di HER2 0/1+ oppure 2+ ma con successivo test di ibridazione in situ (ISH) con assenza di amplificazione del gene HER2 (non amplificato).

		
<i>ER: cellule tumorali negative (controllo di reazione positivo in ghiandola normale)</i>	<i>PR: cellule tumorali negative (controllo di reazione positivo in ghiandola normale)</i>	<i>HER2 DD-ISH: non amplificato</i>

Questa definizione dicotomizza il valore di questi biomarcatori anche se sappiamo che in realtà si tratta di variabili continue.

La dicotomizzazione è una semplificazione utile, a volte necessaria, nella pratica clinica, ma può essere poco rappresentativa della realtà.

Infatti, recentemente, è stata introdotta una classificazione tripartita di questi biomarcatori aggiungendo il concetto di *low*.

Per *ER low* si intende un carcinoma della mammella con espressione di ER compresa tra 1-9%; per *HER2 low* si intende un carcinoma della mammella con espressione di HER2 1+ o 2+/ISH non amplificato.

Ma, mentre il carcinoma della mammella *HER2 low* viene incluso nei TNBC, quello *ER low* fa parte dei carcinomi luminali.

Questo, tuttavia, è una sorta di paradosso: infatti analisi molecolari hanno confermato che nella maggior parte dei casi questi tumori appartengono alla categoria dei basal like.

Questa classificazione pone per l'oncologo il problema di non poter trattare questi carcinomi come dei TNBC, essendo quindi impossibilitato ad utilizzare farmaci indicati in questo tipo di tumori come ad esempio gli inibitori di checkpoint immunitari (ICI) o il sacituzumab govitecan.

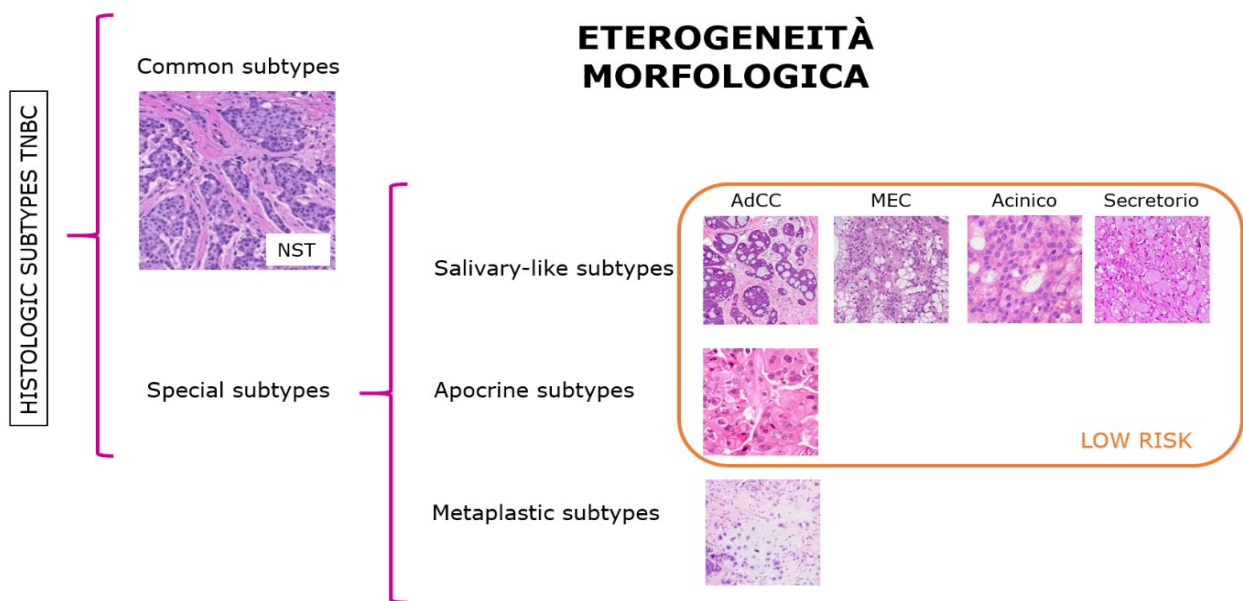
Il test per HER2 è diventato un test companion, in quanto necessario per l'indicazione all'uso di trastuzumab deruxtecan, un farmaco del gruppo dei farmaci anticorpo-coniugati (ACD): si tratta di farmaci costituiti da un agente citotossico, coniugato, tramite un ligante, ad un anticorpo diretto contro un antigene idealmente espresso solo o prevalentemente dal tumore.

Alla stessa categoria di farmaci appartiene il sacituzumab govitecan, il cui anticorpo è diretto contro TROP2, una glicoproteina di membrana espressa dalle cellule trofoblastiche e da numerosi tumori solidi tra cui i tumori mammari.

Sebbene il test immunoistochimico per TROP2 non sia necessario per la prescrivibilità del farmaco, numerosi lavori hanno dimostrato che esiste una correlazione diretta tra l'efficacia del farmaco e i livelli di espressione immunoistochimica di TROP2.

Come abbiamo visto, la definizione di TNBC è una definizione in negativo, che non si riferisce quindi ad una precisa entità nosologica, ma piuttosto ad un gruppo eterogeneo di tumori.

Questa eterogeneità si esprime sia a livello morfologico che molecolare: accanto al carcinoma di tipo non speciale (NST), fanno parte dei TNBC numerosi istotipi speciali. Tra questi ve ne sono alcuni (salivary-like, apocrino) che si distinguono per un basso rischio biologico, contrariamente al TNBC NST.



La biologia molecolare ci permette di evidenziare l'eterogeneità dei TNBC NST, distinguendo quattro sottogruppi molecolari: LAR, BLIA, BLIS, MES, ciascuno caratterizzato per l'attivazione/blocco di determinate pathways o espressione di biomarcatori.

I tumori appartenenti al gruppo LAR si caratterizzano per l'espressione immunoistochimica del recettore per gli androgeni (AR): questo potrebbe diventare un potenziale biomarcatore per farmaci inibitori di androgeni.

La classificazione dei TNBC NST tiene in considerazione, non solo la componente tumorale, ma anche il microambiente, in particolare la cellularità infiammatoria, dividendo, per esempio, i tumori basal-like in immunosoppressi (BLIS) ed immunoattivati (BLIA).

I tumori appartenenti al gruppo BLIS si caratterizzano per la frequente alterazione della pathway della ricombinazione omologa.

La mutazione germinale di BRCA1-2, determinata con metodiche molecolari, è una condizione necessaria per la terapia con PARP Inibitori dei TNBC: per questo il test deve considerarsi companion.

La mutazione somatica di BRCA1-2, o di altri geni implicati nella ricombinazione omologa, potrebbero diventare ulteriori biomarcatori per la terapia con questa classe di farmaci.

I tumori appartenenti al gruppo BLIA rappresentano oggi i tumori di maggior interesse nell'ambito dei TNBC, in quanto suscettibili di terapia con ICI, che nell'ultimo decennio hanno potentemente arricchito lo scenario terapeutico antitumorale.

La maggior parte dei farmaci utilizzati sono diretti contro il checkpoint PD1-PDL1 (Atezolizumab, Avelumab e Durvalumab: anti-PDL1. Nivolumab e Pembrolizumab: anti-PD1).

L'efficacia di questi farmaci è stata, per certi versi, sorprendente, tuttavia limitata ad un certo gruppo di pazienti: da qui la necessità di selezionare i pazienti potenzialmente "responders" per evitare effetti collaterali, anche pesanti, in pazienti non suscettibili di beneficio.

Quindi sono stati effettuati numerosi trials clinici con questa categoria di farmaci per diversi tipi di tumore, la maggior parte associati ad un test per valutarne il potere predittivo e, conseguentemente, i pazienti candidabili a terapia.

Se il test genericamente più utilizzato è stato la determinazione immunofenotipica di PDL1, vi è stata un'ampia variabilità nell'uso di piattaforme, cloni anticorpali, scoring e soglie.

Ad oggi esistono due piattaforme di immunoistochimica e quattro cloni anticorpali approvati da FDA, tre tipi di scoring (TPS: cellule tumorali positive su cellule tumorali totali x100, espresso in percentuale; IC: area occupata da cellule immunitarie positive su tutta l'area tumorale x 100, espresso in percentuale; CPS: cellule tumorali positive + cellule immunitarie positive su tutte le cellule tumorali x 100, non espresso in percentuale e teoricamente con possibile valore superiore a 100), e diverse soglie (tra le più utilizzate nei diversi trials abbiamo: 1, 5, 10, 25 e 50).

Per quanto riguarda i TNBC, il primo ICI FDA approvato è stato Atezolizumab, che si è dimostrato efficace come farmaco di prima linea in carcinomi metastatici con una espressione di PDL1 $\geq 1\%$, con scoring IC: il test è companion, ma è legato ad una particolare piattaforma immunistoichimica e al relativo anticorpo.

FDA ha, successivamente, approvato un altro ICI (Pembrolizumab) nello stesso setting metastatico di prima linea dei TNBC, per tumori con PDL1 ≥ 10 valutato con scoring CPS.

La stessa FDA ha ammesso la determinazione di PDL1 con metodica "FDA approved".

Pertanto, la domanda che sorge spontanea è: a seconda del farmaco a cui un paziente può essere candidato, si rende necessaria la scelta di una determinata piattaforma immunoistochimica e/o di un determinato anticorpo, oppure, viceversa, in base al test immunoistochimico disponibile si può candidare un paziente ad una terapia piuttosto che all'altra?

Concludendo possiamo affermare che, in generale, i test immunoistochimici companion e complementary hanno assunto un'importanza sempre crescente negli ultimi anni e, ad oggi, sono sempre più discriminanti nella scelta della terapia per un determinato tumore e/o paziente.

Per quanto riguarda il TNBC, l'uso di questi test ne permettono la definizione come tale, nonché l'ulteriore classificazione vista finora per una candidatura corretta ad una terapia efficace, in un tumore che sappiamo rappresentare il 15-20% di tutti i tumori mammari ed essere particolarmente aggressivo.

BIBLIOGRAFIA

https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG_260_mammella_agg2021.pdf

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097070/>

PD-L1 Immunohistochemistry Assay Comparison in Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel-Treated Advanced Triple-Negative Breast Cancer

Hope S Rugo et al.

