

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche



Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**“Impatto dell’età alla diagnosi sulla sopravvivenza e
sull’efficacia delle terapie anti-HER2 in pazienti con carcinoma
mammario precoce HER2-positivo: risultati dallo studio
APHINITY.”**

Relatore: Prof. Matteo Lambertini

Co- Relatore: Prof.ssa Lucia Del Mastro

Candidato: Sharon Salomoni

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

Sommario

1. INTRODUZIONE	3
1.1 <i>EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA MAMMARIO</i>	3
1.2 <i>BIOLOGIA DEL CARCINOMA MAMMARIO</i>	6
1.2.1 <i>Caratteristiche generali</i>	6
1.2.2 <i>Biologia del carcinoma mammario nelle donne giovani</i>	7
1.3 <i>IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE DEL CARCINOMA MAMMARIO NELLE DONNE GIOVANI</i>	10
1.3.1 <i>Endocrinoterapia</i>	10
1.3.2 <i>Chemioterapia</i>	12
1.3.3 <i>Terapie anti-HER2</i>	13
2.METODI	16
2.1 <i>DISEGNO DELLO STUDIO E CRITERI DI ELEGGIBILITÀ DEI PAZIENTI</i>	16
2.2 <i>PAZIENTI E METODI DELLO STUDIO</i>	17
2.3 <i>OBIETTIVI DELLO STUDIO</i>	18
2.4 <i>ANALISI STATISTICHE</i>	18
3.RISULTATI	20
4.DISCUSSIONE	32
RINGRAZIAMENTI	36
BIBLIOGRAFIA	42

1. INTRODUZIONE

1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA MAMMARIO

Il carcinoma mammario è la neoplasia maligna più diagnosticata a livello mondiale nella popolazione di sesso femminile, rappresentando il 30% delle diagnosi oncologiche nelle donne.

Il tumore al seno femminile ha superato il tumore del polmone come causa principale dell'incidenza globale di cancro nel 2020, con una stima di 2,3 milioni di nuovi casi (l'11,7%), seguita proprio dal tumore del polmone (11%), colon-retto (10%), prostata (7%) e stomaco (5%).

Nelle donne rappresenta la principale causa di morte per cancro con una mortalità del 15,5%, seguita dal tumore del polmone (13%) e del colon-retto (9%).¹

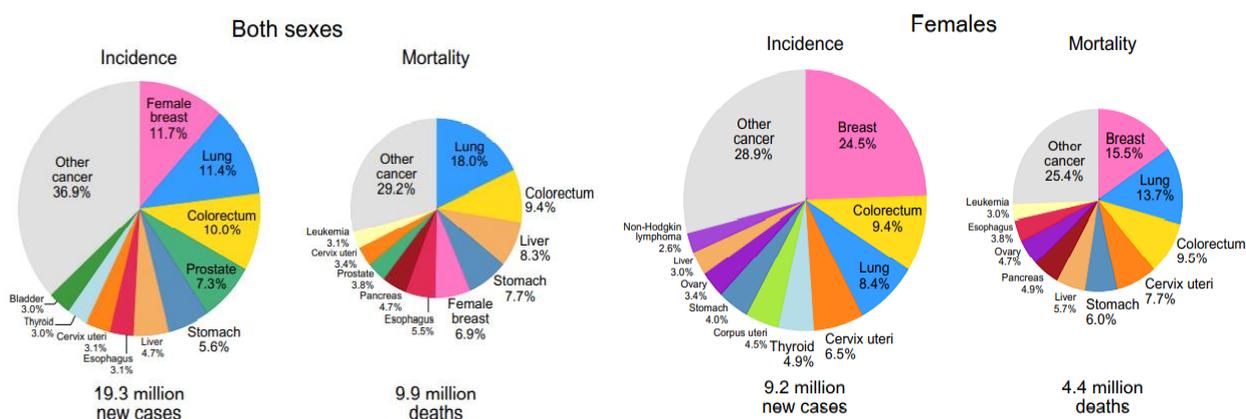


Figura 1. Distribuzione dei casi e dei decessi per i 10 tumori più comuni nel 2020.

Il tumore al seno è principalmente una malattia correlata con l'aumentare dell'età, con soltanto dal 5 al 7% delle pazienti diagnosticate prima dei 40 anni nei Paesi sviluppati.

Nelle regioni meno sviluppate, dove lo screening non viene effettuato di routine e le popolazioni sono in media più giovani, come in Africa e nel Medio Oriente, tale percentuale raggiunge il 20%.

Nonostante il carcinoma della mammella nelle donne giovani sia quindi una malattia rara nei Paesi sviluppati, 1 donna su 68 svilupperà la malattia entro 40 anni di età e 1 su 220 entro i 30 anni.

Dalla metà degli anni '90 il tasso di incidenza è lentamente aumentato (0,2% all'anno) tra le donne con meno di 50 anni, con dati limitati che confermano questa tendenza nelle donne sotto i 40 anni di età.

In generale, i tassi di mortalità sono diminuiti dalla fine degli anni '80 sia nelle donne più giovani che nelle più anziane ma il declino ha mostrato un rallentamento tra le donne sotto i 50 anni dal 2007^{2,3}.

Anche in Italia resta la patologia neoplastica del sesso femminile a più alta prevalenza con 834.154 casi. Tuttavia, la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi, stimata intorno all'87%, è una delle più alte registrate in Europa, grazie al continuo miglioramento delle terapie oncologiche ad oggi disponibili e della diagnosi precoce possibile mediante un programma di screening efficaci.⁴

Il tumore della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nel sesso femminile indipendentemente dall'età: nella fascia 0-49 anni corrisponde al 41% delle diagnosi di cancro, nella classe 50-69 anni il 35%, in quella sopra i 70 anni il 22%.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=15.829	100% n=76.201	100% n=102.724	100% n=29.918	100% n=66.446	100% n=85.493
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 20%	Mammella 41%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Melanomi 10%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 15%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	LNH 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Melanomi 8%	Utero [corpo] 7%	Polmone 8%
4°	Tiroide 8%	Vescica* 9%	Vescica* 11%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	VADS** 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

Figura 2. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e percentuali sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia d'età. Stime per l'Italia 2020.

Nelle donne giovani rappresenta un problema di salute pubblica a causa delle problematiche specifiche legate all'età e delle sostanziali disparità che esistono nella comprensione, gestione ed esiti delle pazienti.⁵

Esse hanno infatti un rischio aumentato di sviluppare forme biologicamente più aggressive e vengono spesso diagnosticate ad uno stadio più avanzato quando la neoformazione ha già raggiunto importanti dimensioni, non avendo ancora iniziato lo screening mammografico. Inoltre, la giovane età è noto essere un fattore prognostico sfavorevole nonostante le donne giovani vengano spesso sottoposte a trattamenti più aggressivi rispetto a quelle più anziane.⁶

Le conseguenze stesse dei trattamenti, comprese la menopausa precoce e la possibile compromissione della fertilità, hanno diverse implicazioni mediche e psicosociali che rendono l'assistenza specializzata multidisciplinare di primaria importanza.

La predisposizione ereditaria, più comune fra le donne giovani, influenza le decisioni della gestione sia della malattia locale che sistemica, con un importante impatto sulla sfera psicosociale. Infatti, le donne portatrici di una mutazione germinale BRCA devono affrontare le sfide aggiuntive del rischio futuro di cancro, che possono includere interventi chirurgici di riduzione del rischio, la valutazione a cascata del rischio familiare e il test gestazionale pre-impianto. Tutte queste decisioni contribuiscono ad incrementare il distress psicopatologico alla diagnosi e nel follow-up a lungo termine delle donne giovani.

Al giorno d'oggi però sono disponibili crescenti risorse che permettono di aiutarle ad affrontare la malattia e la sopravvivenza.⁷

1.2 *BIOLOGIA DEL CARCINOMA MAMMARIO*

1.2.1 *Caratteristiche generali*

Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea. Si distinguono 4 sottotipi di carcinomi invasivi sulla base del profilo di espressione genica dei recettori ormonali per gli estrogeni ed il progesterone, del recettore per il fattore di crescita epidermico umano HER2 e dell'indice di proliferazione delle cellule Ki67:⁸

- Luminale A: esprime i recettori per estrogeni e/o progesterone, HER2 negativo e ha una bassa attività proliferativa con un valore di Ki67 inferiore al 20%;
- Luminale B: tumore con recettori ormonali positivi e, a seconda dell'espressione di HER2, si distingue a sua volta in:
 - Luminale B/HER2-negativo (B1): caratterizzato da negatività di HER2 ed elevato valore di Ki67 (>20%);
 - Luminale B/HER2-positivo (B2): HER2 sovraespresso o amplificato e qualsiasi valore di attività proliferativa;
- HER2-positivo: HER2 è iperespresso o amplificato ed entrambi i recettori ormonali negativi.
- Triplo-negativo: non esprime i recettori ormonali né HER2.

Tali gruppi immunofenotipici hanno un' importante rilevanza sia dal punto di vista prognostico che delle implicazioni terapeutiche.

Il sottotipo luminale A ha una prognosi migliore, un'elevata sensibilità alla terapia endocrina ma minor sensibilità alla chemioterapia.

I tumori luminali B/HER2-negativi si caratterizzano per un fenotipo più aggressivo rispetto ai luminali A, essendo più frequentemente di alto grado e con prognosi peggiore. Alla terapia endocrina si può associare la chemioterapia, da valutare sulla base dei fattori di rischio di ricaduta (T e N), fattori biologici associati (grado, ki67, livelli di ER e/o PgR), istologia (duttale, caratterizzato da una prognosi peggiore rispetto al lobulare), età, comorbidità delle pazienti e profilo di espressione genica.

Per i tumori luminali B/HER2-positivi viene aggiunta la terapia biologica che agisce specificatamente contro HER2 mediante anticorpi monoclonali (per esempio trastuzumab).

I sottotipi tumorali a più alto rischio di recidiva locale e a distanza sono le forme HER2-positivo e Triplo-negativo, quest'ultimo a causa del suo scarso differenziamento e assenza di terapie oncologiche mirate⁹.

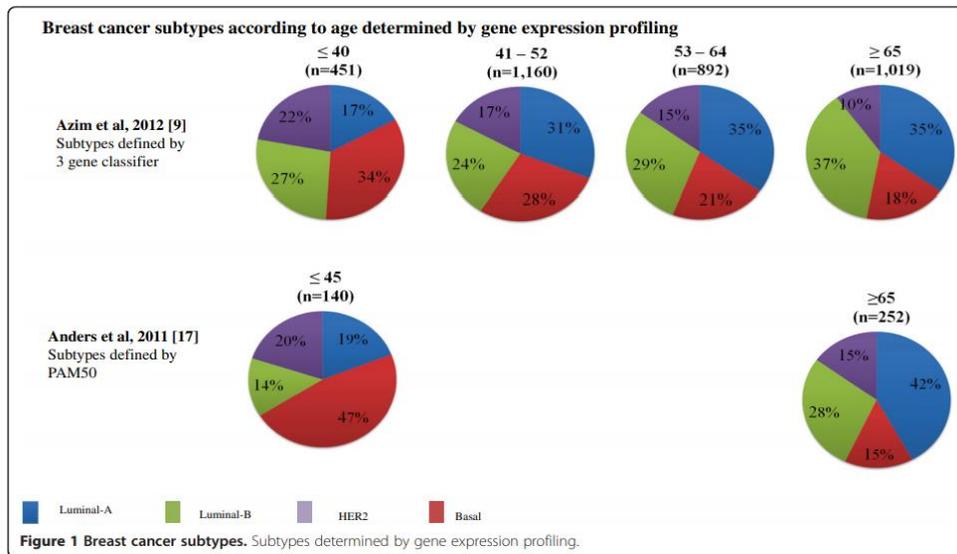
1.2.2 Biologia del carcinoma mammario nelle donne giovani

Diversi studi hanno dimostrato che le pazienti più giovani hanno spesso un decorso di malattia più aggressivo e un esito peggiore rispetto alle donne più anziane. Infatti, la giovane età alla diagnosi di tumore al seno è un fattore indipendente di cattiva prognosi associato ad un più alto rischio di ricaduta e di morte, anche quando sono state somministrate terapie più aggressive.¹⁰⁻¹⁴

Le conoscenze attuali suggeriscono che ci sia una differente biologia dei tumori insorti nelle donne giovani, sia a livello patologico che genomico rispetto a quelli delle donne più anziane.

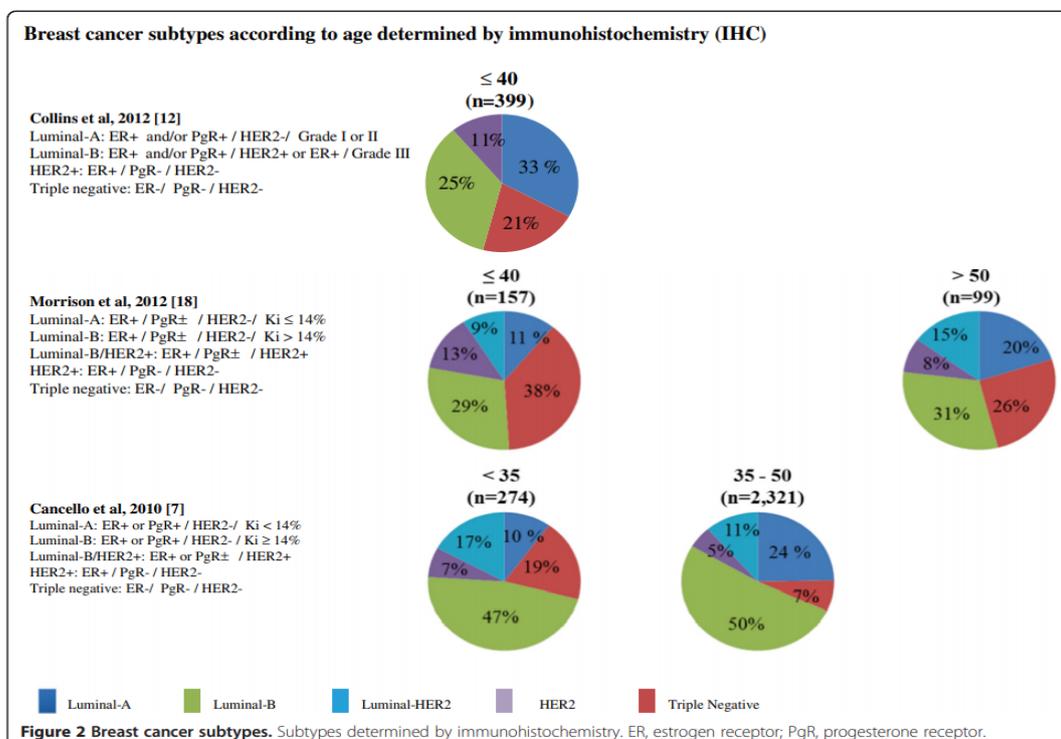
L'espressione dei biomarkers chiave, inclusi i recettori ormonali, HER2 e i markers di proliferazione, è diversa.

La maggior parte dei carcinomi della mammella sono forme Luminali, indipendentemente dalla fascia d'età considerata. Tuttavia, analizzando il profilo di espressione genica dei tumori insorti nelle giovani, è emerso che vi è una maggior percentuale dei sottotipi molecolari più aggressivi, quali i Tripli-negativi e HER2-positivi, e una minor prevalenza dei tumori Luminali ER positivi/HER2-negativi.¹⁴



La figura 3 riassume i due studi che hanno affrontato il modello dei sottotipi molecolari di cancro al seno secondo l'età usando il profilo di espressione genica.^{9,17}

Anche gli studi basati su un'analisi immunohistochemica hanno mostrato queste diverse distribuzioni dei sottotipi tumorali in base all'età alla diagnosi (figura 4)^{12,15,18}



Inoltre, le differenze nello stroma della mammella nelle donne giovani e i comportamenti riproduttivi, quali la gravidanza e l'allattamento, hanno un impatto sulla biologia stessa del tumore.

Dal punto di vista istologico il gruppo più ampio di carcinomi invasivi della mammella è rappresentato dal carcinoma duttale (rappresentando tra il 70 e l'80%), la forma più frequente anche tra le donne giovani.

Queste ultime, tuttavia, sono più comunemente diagnosticate con tumori in stadio più avanzato, quando la neoformazione ha raggiunto grandi dimensioni ed è presente un interessamento linfonodale loco-regionale, in quanto spesso non si sono ancora sottoposte a screening mammografico. Anche lo scarso differenziamento tumorale, l'invasione linfovaskolare e l'infiltrazione linfocitica contribuiscono alla maggior aggressività dei tumori diagnosticati nelle pazienti più giovani.^{10,8}

Diversi studi hanno analizzato le caratteristiche istologiche e l'espressione recettoriale nelle diverse fasce d'età della popolazione premenopausale e collettivamente hanno suggerito che più il paziente è giovane più le caratteristiche del tumore sono aggressive.

Tuttavia, sembra che le differenze siano più sottili nelle donne sotto i 35 e i 40 anni, fatta eccezione della maggior prevalenza di tumori ER negativi, altamente proliferativi (Ki67>30%) e con maggior trend di necrosi tumorale in questo gruppo d'età.^{13,15,16,19}

I tumori insorti nelle donne giovani hanno anche caratteristiche biologiche differenti all'interno degli stessi sottotipi tumorali rispetto a quelli delle donne più anziane.

Infatti, come mostrato da un importante studio di Azim et al.¹⁴, che ha analizzato 3.522 pazienti, indipendentemente dal sottotipo, grado e stadio, queste si caratterizzano per una maggior espressione di RANK ligando, c-kit, cellule staminali mammarie, progenitori luminali e sono arricchiti di fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K). Inoltre, hanno più probabilità di possedere una mutazione BRCA1 e diversi geni correlati all'apoptosi (come FAS).

L'alta espressione di RANKL può essere sfruttata dal punto di vista terapeutico. Infatti, legandosi al suo recettore RANK (receptor activator del fattore nucleare B), stimola l'osteoclastogenesi e bersagliarlo consente di ridurre il rischio di osteoporosi ed eventi scheletrici secondari alle metastasi ossee.²²

Nelle donne giovani, il seno è normalmente composto di una popolazione di cellule mammarie immature (cellule staminali e progenitori), che aumenta durante la gravidanza e l'allattamento sotto regolazione da parte di RANKL. Quest'ultimo, infatti, mediante la modulazione esercitata dal recettore per il progesterone (PgR), è responsabile

dell'espansione delle cellule staminali, aumentando la loro proliferazione e proteggendole in fase di apoptosi.²³

Nei modelli preclinici di cancro al seno, l'inibizione di RANKL ha così arrestato il cancro indotto dal progestinico e ha ridotto la componente delle cellule staminali mammarie.²⁴

Tra le mutazioni germinali, BRCA1 e 2 sono le più comuni, rappresentando fino al 40% dei tumori al seno familiari.²⁵ Il 5% di tutti i casi di carcinoma mammario interessano pazienti con la mutazione dei geni BRCA: questa percentuale raggiunge il 12% nelle pazienti con meno di 40 anni, pertanto è indicato il test genetico in tutte le donne che sviluppano il carcinoma mammario prima dei 40 anni.²⁶

Nonostante la conoscenza sul pattern di mutazioni somatiche nei tumori delle donne giovani sia limitata, sono state riscontrate mutazioni puntiformi nei geni TP53 e PIK3CA (circa il 25% del totale), mediante l'utilizzo di NGS (Next generation sequencing).

Il fatto che le donne con sindromi familiari di cancro al seno sembrano sviluppare la malattia più frequentemente a un'età più precoce aggiunge ulteriore complessità alla composizione biologica del cancro al seno nelle donne giovani.

1.3 IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE DEL CARCINOMA MAMMARIO NELLE DONNE GIOVANI

Il carcinoma mammario HER2-positivo nelle donne giovani può essere sottoposto a un trattamento locoregionale, che si avvale della chirurgia e radioterapia, e di un trattamento sistemico che comprende la terapia endocrina, la chemioterapia e la terapia biologica mirata anti-HER2.²⁷

1.3.1 Endocrinoterapia

La terapia ormonale per i tumori con recettori estrogenici e/o progestinici ostacola lo sviluppo e la crescita tumorale bloccando la funzione o la produzione degli ormoni. Le donne giovani con biologia Luminale hanno una buona sopravvivenza anche con la sola endocrinoterapia adiuvante.²⁸

A seconda del meccanismo d'azione utilizzato si distinguono i farmaci:

- anti-estrogeni: il più utilizzato è il tamoxifene, modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni;

- inibitori dell'aromatasi (AI): bloccano l'enzima presente nel grasso corporeo, muscoli e fegato che converte gli androgeni in estrogeni a livello periferico. Rientrano in questa categoria exemestane, anastrozolo, letrozolo;
- LH-RH analoghi: agiscono a livello ipofisario mediante un'azione agonista sui recettori GnRH. Dopo un'iniziale stimolazione della secrezione delle gonadotropine LH e FSH, desensibilizzano i recettori per la perdita della secrezione pulsatile del GnRH ipotalamico. Si tratta di una soppressione ovarica farmacologica. Il farmaco più utilizzato è la leuprorelina (Enantone).

Le strategie terapeutiche possibili sono tre, a seconda del rischio clinico e biologico, calcolato sulla base delle caratteristiche prognostiche tradizionali (età, dimensione del tumore, stato linfonodale, recettori ormonali ed espressione di Ki67) che combinate definiscono il "rischio composito":

- 1) Tamoxifene da solo nelle donne a basso rischio di ricaduta, per 5 anni o 10 anni se pazienti particolarmente a rischio e sempre se il trattamento è ben tollerato;
- 2) Tamoxifene e LHRH analogo per 5 anni;
- 3) Inibitore dell'aromatasi e LHRH analogo quando vi è un alto rischio, per una durata di 5 anni;

Nello studio SOFT la soppressione della funzione ovarica più tamoxifene ha portato a risultati migliori rispetto alla combinazione con un inibitore dell'aromatasi nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario HER2-positivo/recettori ormonali positivi, con un miglioramento della sopravvivenza globale rispettivamente del 4.3% e 2.2 %.²⁹

Nelle donne in premenopausa gli inibitori dell'aromatasi non possono essere dati da soli, ma necessitano sempre della soppressione ovarica.

Sebbene l'efficacia relativa all'aumento dell'endocrinoterapia sia indipendente dall'età, le donne con meno di 35 anni hanno un maggior beneficio se sottoposte a soppressione ovarica.^{29,30}

Quest'ultima può essere farmacologica, mediante LHRH analogo, o chirurgica con ovariectomia. La scelta, soprattutto per le pazienti giovani, richiede un adeguato bilanciamento dei desideri di preservare la fertilità, la compliance delle frequenti iniezioni per un lungo periodo di tempo e il costo/disponibilità.

Tuttavia, la soppressione ovarica farmacologica non sempre viene raggiunta (fino al 17% delle pazienti dopo 4 anni di trattamento del sotto studio SOFT-EST).³¹ Di conseguenza, risulta fondamentale informare la paziente del possibile fallimento e della necessità di

utilizzare contraccettivi non ormonali per evitare una gravidanza³² ed effettuare uno stretto monitoraggio dei livelli ormonali di FSH, LH ed estradiolo possibilmente presso lo stesso laboratorio³³. Inoltre, le somministrazioni mensili di LHRH analoghi sono preferite rispetto a quelle fatte ogni 3 mesi, specialmente nelle donne con meno di 35 anni e che ricevono gli inibitori dell'aromatasi.³⁴

La soppressione temporanea della funzionalità ovarica con LHRH analoghi durante la chemioterapia consente di preservare la funzione ovarica, senza un impatto significativo sull'esito di malattia.^{35,36}

L'efficacia per la protezione della fertilità è ancora insufficiente, specialmente nei differenti gruppi di età e con diversi regimi di chemioterapia. Bisogna dunque informare le pazienti sulle possibili procedure di criopreservazione oocitaria e/o di tessuto ovarico.³⁷

Un problema associato alla giovane età è la minor aderenza e persistenza all'endocrinoterapia adiuvante, con il risultato di una minor sopravvivenza generale.³⁸

Tra i fattori che determinano l'interruzione si riconoscono gli effetti collaterali, la scarsa percezione del rischio di recidiva di malattia, l'impatto stimato della terapia, il supporto sociale, la relazione medico-paziente e la continuità del follow-up di cura.³⁹ Risulta quindi prioritario riconoscere l'ostacolo all'aderenza della terapia e motivare i pazienti spiegando i benefici attesi dalle diverse opzioni terapeutiche.

1.3.2 Chemioterapia

Resta ancora indeterminato il beneficio aggiuntivo della chemioterapia adiuvante nelle giovani con carcinoma mammario precoce positivo ai recettori per estrogeni e/o progesterone, a basso rischio e sotto adeguata terapia anti-ormonale.^{40,41}

L'età non dovrebbe essere l'unica ragione per prescrivere la chemioterapia adiuvante in donne con meno di 40 anni alla diagnosi, né tantomeno motivo della combinazione di agenti citotossici. L'intervallo ottimale tra l'intervento chirurgico e l'avvio della chemioterapia non è attualmente definito con certezza. La raccomandazione è quella di iniziarla entro le 4 o 8 settimane dall'intervento e non oltre i 90 giorni (30 giorni per tumori HER2+), con una durata che va dai 4 agli 8 cicli.

Il regime chemioterapico (neo)adiuvante ottimale specificatamente nelle donne giovani in termini di efficacia e tossicità a lungo termine è attualmente ancora dibattuto.

Per le pazienti in stadi I-III di malattia, i regimi più utilizzati sono a base di antracicline, agenti alchilanti, e taxani.⁴² Antracicline e taxani vengono somministrati in sequenza o in

combinazione e i regimi sequenziali sono di pari o superiore efficacia dei secondi oltre che essere meglio tollerati.⁴³

L'incorporazione degli agenti del platino per i tumori Triplo-negativi o BRCA mutati, quando indicata la chemioterapia neoadiuvante, consente un aumento del tasso di risposta patologica completa. Qualora quest'ultima non venisse raggiunta è possibile ricorrere alla capecitabina.⁴⁴

1.3.3 Terapie anti-HER2

La terapia biologica è utilizzata contro i tumori HER2-positivi, circa il 15-20% di tutti i carcinomi della mammella. Questo sottotipo aggressivo di malattia è caratterizzato dalla sovraespressione del recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2, noto anche come erbB2), tipicamente attraverso l'amplificazione del proto-oncogene ERBB2. HER2 appartiene a una famiglia di recettori tirosin-chinasici con quattro membri: HER1 (EGFR), HER2, HER3 e HER4. Quando queste proteine vengono attivate si omodimerizzano o eterodimerizzano, innescando cascate di segnalazione intracellulare, comprese le vie PI3K/AKT e RAS/MAPK (ERK), che regolano la proliferazione e la sopravvivenza cellulare. Di conseguenza, HER2 offre un'importante vulnerabilità terapeutica, in quanto i farmaci che riconoscono e colpiscono selettivamente questa proteina presente ad alti livelli sulle cellule tumorali, bloccano la proliferazione cellulare.

Sono state sviluppate diverse classi di agenti anti-HER2:

- gli anticorpi monoclonali, come trastuzumab e pertuzumab, che si legano al dominio extracellulare di HER2;
- gli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) a piccole molecole: lapatinib, neratinib e afatinib, che si legano ai domini tirosin-chinasici intracellulari di HER2 e di altri membri della famiglia HER;
- i coniugati anticorpo-farmaco (ADC): trastuzumab emtansine (T-DM1), composto dall'anticorpo monoclonale legato a un agente citotossico. La loro coniugazione conferisce selettività al DM1 per le cellule tumorali che sovra-esprimono HER2, aumentandone di conseguenza il rilascio intracellulare direttamente alle cellule maligne.⁴⁵

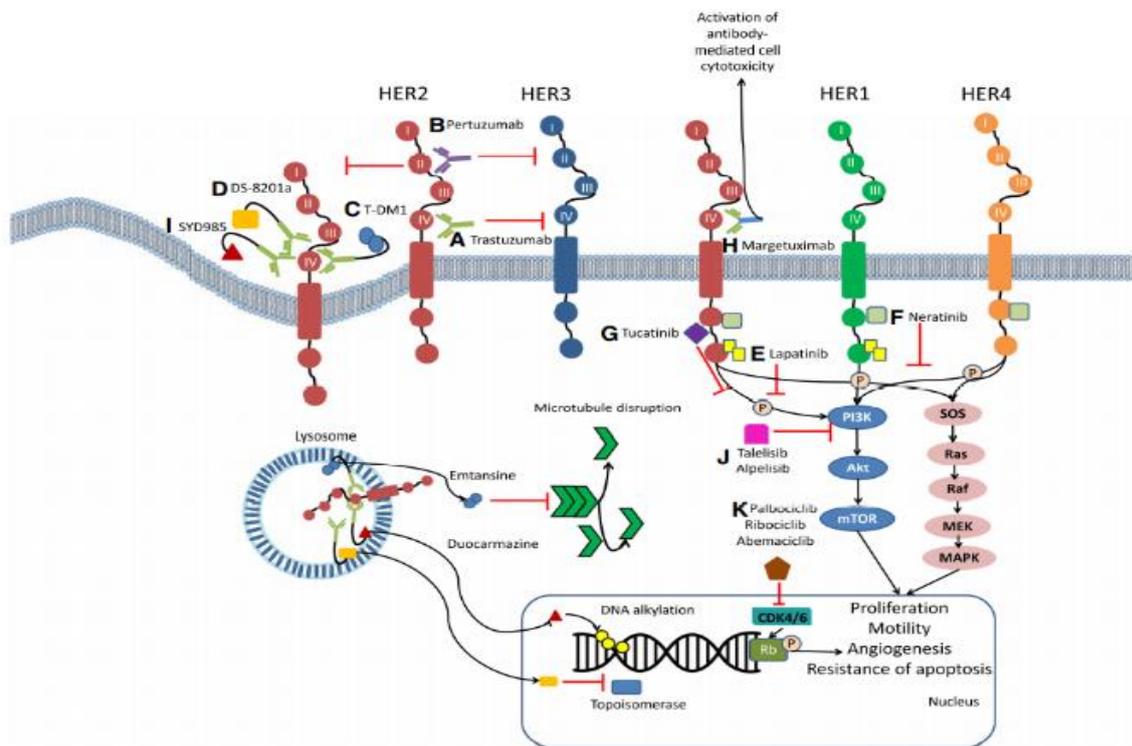


Figura 5. Meccanismo di segnalazione di HER2 e altri membri della famiglia HER e agenti mirati anti-HER2.

Trastuzumab è un anticorpo IgG1 umanizzato ricombinante che si lega con elevata affinità e specificità alla regione perimembranosa del dominio extracellulare di HER2, in particolare al sottodominio IV. Il legame inibisce la segnalazione ligando-indipendente di HER2 e impedisce il clivaggio proteolitico del suo dominio extracellulare, meccanismo responsabile della sua attivazione. Conseguentemente, trastuzumab ha dimostrato di essere in grado di inibire la proliferazione delle cellule tumorali umane che iperesprimono tale proteina.⁴⁶

Pertuzumab è anch'esso un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante che si lega al sottodominio II, bloccando la eterodimerizzazione ligando-dipendente di HER2 con altri membri della famiglia. Questo comporta l'inibizione della segnalazione intracellulare avviata dal ligando attraverso due vie principali, la MAP chinasi e fosoinositide 3-chinasi o PI3K, determinando rispettivamente l'arresto della crescita cellulare e l'apoptosi.

Inoltre, entrambi gli anticorpi si sono rivelati potenti mediatori della citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC).⁴⁷

Il beneficio di trastuzumab nel setting adiuvante appare indipendente dall'età in tutti gli studi pubblicati.⁴⁸ Lo standard di cura è 1 anno di trattamento per le pazienti con tumore HER2-positivo, linfonodi positivi o ad alto rischio con malattia linfonodale negativa, con una frazione di eiezione ventricolare sinistra normale e senza fattori di rischio cardiovascolari.⁴⁹ Per le pazienti ad alto rischio di ricaduta può essere offerto l'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab adiuvante. Infatti, come mostrano i dati dello studio Aphinity, il doppio blocco HER2 comporta un chiaro beneficio nel ridurre le recidive di malattia a distanza nella coorte di pazienti con malattia linfonodale, indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali, senza tuttavia un impatto significativo sulla mortalità.⁵⁰

Purtroppo, mancano dati sull'efficacia di tale combinazione di anticorpi nelle donne giovani che hanno ricevuto il doppio blocco HER2 come terapia neoadiuvante.⁵¹

Nel setting neoadiuvante, l'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab si è dimostrato efficace ma al momento non può essere offerto per motivi regolatori.⁵²

In caso di residuo di malattia dopo chemioterapia neoadiuvante e terapia anti-HER2, il completamento di 1 anno di terapia adiuvante viene effettuato con T-DM1: nell'analisi dello studio Katherine la sopravvivenza libera da malattia invasiva si è dimostrata migliore nei pazienti che ricevevano T-DM1 in post-neoadiuvante rispetto allo standard trastuzumab, indipendentemente dall'estensione della malattia invasiva, stato recettoriale per ormoni e tipo di terapia preoperatoria anti-HER2.⁵³

Nelle pazienti con malattia HER2-positiva ad alto rischio che hanno completato 1 anno di trastuzumab o T-DM1, è inoltre possibile discutere l'uso di neratinib che ha dimostrato un beneficio sull'outcome, specialmente nel sottogruppo HR-positivo. Tuttavia, è associato a una tossicità incrementata che deve essere discussa con le pazienti caso per caso.⁵⁴

2.METODI

2.1 DISEGNO DELLO STUDIO E CRITERI DI ELEGGIBILITÀ DEI PAZIENTI

APHINITY è uno studio internazionale, controllato con placebo, randomizzato in doppio cieco di fase III in pazienti con carcinoma mammario precoce HER2-positivo che ha valutato il beneficio dell'aggiunta di pertuzumab alla chemioterapia adiuvante più trastuzumab.^{51, 55}

I criteri di eleggibilità includevano la diagnosi di carcinoma mammario invasivo HER2-positivo confermata istologicamente e adeguatamente asportato, malattia linfonodale positiva o linfonodale negativa con diametro del tumore superiore a 1,0 cm indipendentemente da altre caratteristiche o tra 0,5 e 1,0 cm e una o più caratteristiche ad alto rischio (grado 3, recettori ormonali negativi e/o età inferiore a 35 anni), e una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) al basale di almeno il 55% senza malattia cardiaca o cardiovascolare preesistente. Dopo che 3.655 pazienti sono stati randomizzati, un emendamento al protocollo ha chiuso il reclutamento nella coorte con linfonodi negativi (protocollo B). I pazienti che avevano ricevuto una terapia neoadiuvante sistemica non erano eleggibili.

La positività di HER2 è stata definita a livello centrale come un punteggio immunohistochimico di 3+ in più del 10% delle cellule o un'amplificazione del gene HER2 mediante ibridazione in situ.⁵⁶

Ai fini della presente analisi, l'intera popolazione di pazienti arruolate nello studio APHINITY è stata divisa in due coorti in base alla loro età al momento della diagnosi di cancro al seno, usando come cut-off i 40 anni. Le pazienti giovani erano quelle con età alla diagnosi di cancro al seno fino a 40 anni (coorte giovane) e sono state confrontate con quelle con più di 41 anni (coorte più anziana).

2.2 PAZIENTI E METODI DELLO STUDIO

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 con un sistema basato sul web per ricevere la chemioterapia più 1 anno di trastuzumab e placebo o 1 anno di trastuzumab e pertuzumab. Utilizzando una procedura di randomizzazione a blocchi permutati, le pazienti randomizzate sono state stratificate secondo la regione geografica, lo stato linfonodale, il tipo di regime di chemioterapia adiuvante, lo stato dei recettori ormonali e la versione del protocollo.

Trastuzumab è stato somministrato a 6 mg/kg (dose di carico di 8 mg/kg) di peso corporeo, mentre pertuzumab nel braccio sperimentale a una dose fissa di 420 mg (dose di carico di 840 mg). Entrambi i trattamenti sono stati somministrati per via endovenosa una volta ogni 3 settimane per 1 anno (corrispondente a 18 cicli) a partire dal primo ciclo di chemioterapia a base di taxani. Erano consentiti due diversi regimi di chemioterapia: trattamento sequenziale a base di antracicline e taxani per 6 o 8 cicli o un regime senza antracicline con 3 settimane di docetaxel più carboplatino per 6 cicli.

La terapia endocrina a partire dal completamento della chemioterapia è stata somministrata per almeno 5 anni ai pazienti con malattia positiva ai recettori ormonali. Lo stato dei recettori ormonali è stato determinato localmente e poi ripetuto in un laboratorio centrale. Come clinicamente indicato in base alle linee guida locali o nazionali, la radioterapia è stata somministrata dopo la chemioterapia e in concomitanza con il trattamento mirato anti-HER2. I pazienti con tumori positivi per i recettori ormonali hanno ricevuto almeno 5 anni di terapia endocrina standard secondo le linee guida locali.

Lo studio APHINITY è stato approvato dai comitati etici di tutti i centri partecipanti. Prima dell'ingresso nello studio, tutti i pazienti hanno fornito un consenso informato scritto. La presente analisi è stata approvata dal comitato direttivo di APHINITY.

2.3 OBIETTIVI DELLO STUDIO

APHINITY mirava a valutare il beneficio dell'aggiunta di pertuzumab alla chemioterapia adiuvante più trastuzumab. L'obiettivo primario era la sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS).

Lo scopo della presente analisi era di studiare il valore prognostico e predittivo della giovane età alla diagnosi sull'endpoint della sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS). I risultati clinici e il beneficio dell'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab sono stati valutati in tutte le pazienti e successivamente, secondo lo stato dei recettori ormonali valutato a livello centrale, confrontando le due coorti di donne giovani e più anziane.

Sono anche state valutate le caratteristiche basali delle pazienti e delle loro neoplasie, nonché la tipologia di recidiva di malattia in base all'età alla diagnosi.

2.4 ANALISI STATISTICHE

La presente analisi, che si concentra sul valore prognostico e predittivo della giovane età alla diagnosi, non era prevista nel protocollo dello studio e la potenza delle analisi statistiche eseguite non era prestabilita. Il database aggiornato dello studio APHINITY con la data cutoff del 19 luglio 2019 è stato utilizzato per tutte le analisi.⁵⁵

Come riportato nell'analisi primaria,⁵¹ la sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) è stata definita come recidiva di carcinoma mammario invasivo omolaterale o locoregionale, carcinoma mammario invasivo controlaterale, recidiva a distanza e morte per qualsiasi causa. I secondi tumori maligni primari non mammari sono stati esclusi da tale definizione.

Le variabili categoriche sono state riassunte con proporzioni (e le differenze testate usando il test del chi-quadrato) quelle e continue con intervallo mediano e suo range interquartile (e le differenze testate usando il test di Wilcoxon rank-sum). Tutte le analisi statistiche sono state effettuate con SAS v 9.4. Tutti i test statistici erano a due lati e la significatività statistica è stata fissata a $\leq 0,05$.

Sono stati utilizzati i modelli di rischio proporzionale Cox univariati per valutare il valore prognostico e predittivo dell'età su IDFS come variabile continua e dicotomica (≤ 40 anni e > 40 anni). Sono stati utilizzati i modelli Cox multivariati che hanno incluso tutti i fattori di stratificazione (regione geografica, stato linfonodale, tipo di regime di chemioterapia adiuvante, stato dei recettori ormonali e versione del protocollo), BMI (sottopeso/normale vs sovrappeso/obeso) e tipo di chirurgia (conservazione del seno vs mastectomia). I modelli sono stati creati per tutte le pazienti (indipendentemente dal braccio di trattamento), e poi separatamente in base allo stato dei recettori ormonali (positivo vs. negativo) e il braccio di trattamento (trastuzumab da solo vs. trastuzumab più pertuzumab).

I modelli di Cox che includevano tutti i pazienti di entrambi i bracci di trattamento sono stati utilizzati per valutare il valore predittivo dell'età sul beneficio dell'aggiunta di pertuzumab al trastuzumab adiuvante (cioè l'interazione tra età ed effetto del trattamento). La stessa analisi è stata condotta per studiare una potenziale interazione tra età ed effetto del trattamento nel sottogruppo di pazienti con malattia positiva e negativa per i recettori ormonali. È stata condotta un'analisi STEPP (subpopulation treatment effect pattern plot) in base all'età con IDFS come outcome per illustrare la possibile eterogeneità dell'effetto del trattamento in base all'età come variabile continua.

3.RISULTATI

Tra novembre 2011 e agosto 2013, sono stati randomizzati 4.805 pazienti nello studio APHINITY e 4.804 sono stati inclusi nella popolazione ITT (intention-to-treat) di cui 768 (16,0%) avevano meno di 40 anni al momento della diagnosi (Tabella 1).

Caratteristiche dei pazienti	Coorte giovane n (%) n=768	Coorte anziana n (%) n=4036	P-value
Età mediana (IQR)	36 (33-39)	54 (48-61)	<.0001
Regioni			
Asia Pacifico	181 (23.6)	926 (22.9)	0.3223
Canada/Europa occidentale/Australia-Nuova Zelanda/Sud Africa	389 (50.7)	2194 (54.4)	
Europa orientale	74 (9.6)	326 (8.1)	
America Latina	21 (2.7)	103 (2.6)	
USA	103 (13.4)	487 (12.1)	
BMI			
Sovrappeso/Obese	224 (29.2)	2028 (50.3)	<.0001
Sottopeso/Normale	540 (70.3)	1995 (49.4)	
Informazione mancante	4 (0.5)	13 (0.3)	
Tipo di chirurgia			
Chirurgia conservativa	282 (36.7)	1912 (47.4)	<.0001
Mastectomia	485 (63.2)	2122 (52.5)	
Informazione mancante	1 (0.1)	2 (0.1)	
Istologia			
Duttale	709 (92.3)	3623 (89.8)	0.1117
Lobulare	16 (2.1)	108 (2.7)	
Misto	17 (2.2)	92 (2.3)	
Altro	26 (3.4)	213 (5.3)	
Dimensione del tumore			
0 - <2	297 (38.7)	1624 (40.3)	0.2183
≥2 - <5	408 (53.1)	2148 (53.2)	
≥5	62 (8.1)	259 (6.4)	
Informazione mancante	1 (0.1)	5 (0.1)	
Stato linfonodale			
Negativo	258 (33.6)	1541 (38.2)	0.0161
Positivo	510 (66.4)	2495 (61.8)	
1-3 linfonodi positivi	289 (37.6)	1518 (37.6)	
≥4 linfonodi positivi	221 (28.8)	977 (24.2)	

Caratteristiche dei pazienti	Coorte giovane n (%) n=768	Coorte anziana n (%) n=4036	P-value
Grading tumorale			
Grado 1	15 (2)	80 (2)	0.8499
Grado 2	234 (30.5)	1295 (32.1)	
Grado 3	489 (63.7)	2508 (62.1)	
Non valutabile/mancante	30 (3.9)	153 (3.8)	
Stato dei recettori ormonali			
Negativo (ER e PgR negativi)	217 (28.3)	1415 (35.1)	0.0003
Positivo (ER e/o PgR positivi)	551 (71.7)	2621 (64.9)	
Versione del protocollo			
Protocollo A	571 (74.3)	3084 (76.4)	0.2192
Modifica protocollo B	197 (25.7)	952 (23.6)	
Tipo di chemioterapia			
Regime contenente antracicline	619 (80.6)	3125 (77.4)	0.0521
Regime non contenente antracicline	149 (19.4)	911 (22.6)	
Tipo di terapia anti-HER2			
Trastuzumab più Pertuzumab	387 (50.4)	2013 (49.9)	0.7938
Trastuzumab più Placebo	381 (49.6)	2023 (50.1)	
Terapia adiuvante endocrina*			
Overall	551	2621	<.0001
No	53 (9.6)	452 (17.2)	
Si	498 (90.4)	2169 (82.8)	
Tipo di terapia endocrina adiuvante**			
Overall	498	2169	<.0001
Soppressione ovarica +AI / AI da solo / Soppressione ovarica da sola	13 (2.6)	885 (40.8)	
SERM da solo	324 (65.1)	976 (45)	
SERM → AI o AI → SERM	9 (1.8)	168 (7.7)	
Soppressione ovarica+ SERM	119 (23.9)	60 (2.8)	
Altro	33 (6.6)	80 (3.7)	

*calcolato sul numero totale di pazienti con cancro al seno positivo per i recettori ormonali

**calcolato sul numero totale di pazienti con cancro al seno positivo per i recettori ormonali che hanno ricevuto la terapia endocrina adiuvante.

Tabella 1. Caratteristiche delle pazienti e dei loro tumori per fascia d'età.

L'età mediana era di 36 anni nella coorte giovane e di 54 anni nella coorte più anziana. Le pazienti della coorte giovane erano meno spesso sovrappeso/obese (29,3% vs. 50,4%; $P < 0,001$), sono state sottoposte più frequentemente a mastectomia (63,2% vs. 52,6%; $P < 0,001$) e avevano tassi più elevati di malattia linfonodale positiva (66,4% vs. 61,8%; $P = 0,016$) e recettori ormonali positivi (71,7% vs. 64,9%; $P < 0,001$) rispetto a quelle della coorte più anziana. La maggior parte delle pazienti in entrambe le coorti, giovane e anziana, ha ricevuto una chemioterapia a base di antracicline (80,6% contro 77,4%; $P = 0,052$). Più pazienti della coorte giovane hanno ricevuto una terapia endocrina adiuvante (90,4% vs. 82,8%; $P < 0,001$) con una differenza nel tipo di terapia endocrina adiuvante ricevuta ($p < 0,001$). Tra le pazienti con malattia positiva ai recettori ormonali che hanno ricevuto una terapia endocrina adiuvante nella coorte giovane, 132 (26,5%) sono state sottoposte a soppressione della funzione ovarica come parte del loro trattamento, mentre 324 (65,1%) solo tamoxifene; il trattamento a base di inibitori dell'aromatasi è stato ricevuto da 22 (4,4%) pazienti.

A un follow-up mediano di 74 mesi (IQR 62-75 mesi), 86 (11,2%) e 422 (10,5%) pazienti nelle coorti giovane e anziana hanno sviluppato un evento IDFS. È stata osservata una diversa distribuzione nel tipo di eventi IDFS con una maggiore incidenza di recidive locoregionali (27,9% vs. 12,6%) e un minor numero di decessi (2,3% vs. 18,0%) nella coorte giovane rispetto alla coorte anziana ($P < 0,001$). Nessuna differenza significativa è stata osservata nel tipo di presentazione metastatica o nel sito metastatico tra le due coorti.

Prima ricorrenza di malattia	Coorte giovane n (%)	Coorte anziana n (%)	P-value
N totale nel gruppo di età	86 (11,2)	422 (10,5)	<.0001
Tipo di eventi IDFS			
Tumore al seno controlaterale	3 (3.5)	25 (5.9)	
Ricorrenza a distanza	57 (66.3)	268 (63.5)	
Ricorrenza locoregionale	24 (27.9)	53 (12.6)	
Morte	2 (2.3)	76 (18.0)	
Tipo di presentazione metastatica - N disponibile (solo ricorrenza a distanza)	57	268	0.6374
Viscerale	36 (63.2)	178 (66.4)	
Non viscerale	21 (36.8)	90 (33.6)	
Sito metastatico - N disponibile (solo ricorrenza a distanza)	57	268	0.7656
Cervello	16 (28.1)	82 (30.6)	
Fegato	8 (14.0)	54 (20.1)	
Polmone	11 (19.3)	40 (14.9)	
Osso	17 (29.8)	71 (26.5)	
Altro	5 (8.8)	21 (7.8)	

Tabella 2. Pattern della prima ricorrenza di malattia nei due gruppi di età.

Il tasso di rischio annualizzato per eventi di IDFS secondo l'età è riportato nella Figura 6.

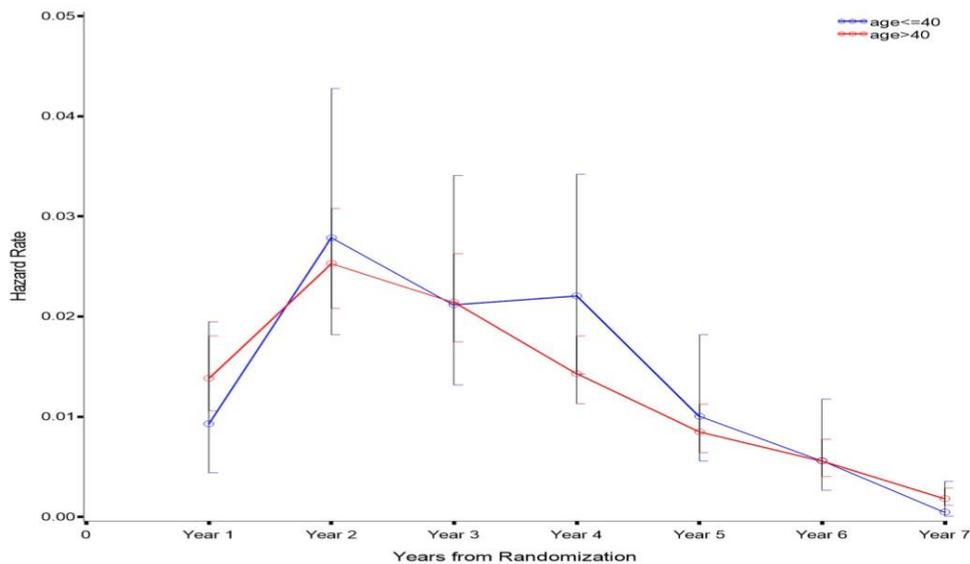


Figura 6. Tasso di rischio annualizzato per IDFS secondo l'età

Nei modelli di rischio proporzionale di Cox univariati e multivariati, l'età alla diagnosi non ha dimostrato alcun valore prognostico né come variabile dicotomica (vs. coorte più anziana: HR non aggiustato 1,06; 95% CI 0,84-1,33; HR aggiustato 1,07; 95% CI 0,84-1,35; Figura 7) né come variabile continua (HR non aggiustato 1,00; 95% CI 1,00-1,01) (Tabella 2).

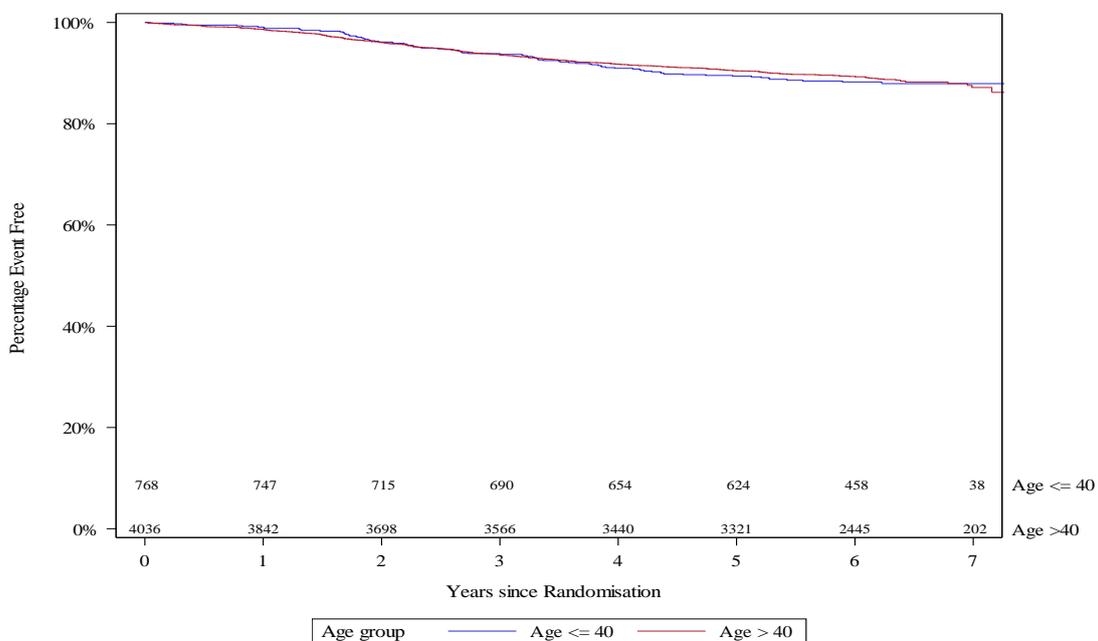


Figura 7. Kaplan-meier: curve di sopravvivenza delle pazienti nelle due coorti.

Caratteristiche dei pazienti	Totale n	Eventi n (%)	HR univariato (95% CI)	HR multivariato (95% CI)
Età	4804	508 (10.6)	1.00 (1.00-1.01)	-
Coorte di età più giovane	768	86 (11.2)	1.06 (0.84-1.33)	1.07 (0.84-1.35)
Coorte di età più anziana	4036	422 (10.5)	1.00	1.00
BMI				
Sottopeso/ Normale	2535	242 (9.5)	1.00	1.00
Sovrappeso/ Obese	2252	264 (11.7)	1.28 (1.07-1.52)	1.32 (1.10-1.59)
Regioni				
Asia Pacifico	1107	121 (10.9)	1.10 (0.88-1.36)	0.99 (0.78-1.24)
Europa Orientale	400	58 (14.5)	1.51 (1.12-1.99)	1.26 (0.94-1.67)
America Latina	124	19 (15.3)	1.57 (0.95-2.42)	1.32 (0.80-2.07)
USA	590	47 (8)	0.84 (0.61-1.14)	0.73 (0.51-1.01)
Canada/Europa occidentale/Australia- Nuova Zelanda/ Sud Africa	2583	263 (10.2)	1.00	1.00
Tipo di chirurgia				
Chirurgia conservativa	2194	172 (7.8)	1.00	1.00
Mastectomia	2607	336 (12.9)	1.74 (1.45-2.09)	1.44 (1.19-1.76)
Istologia				
Duttale	4332	440 (10.2)	1.00	-
Lobulare	124	20 (16.1)	1.65 (1.02-2.51)	-
Misto	109	14 (12.8)	1.27 (0.71-2.07)	-
Altro	239	34 (14.2)	1.44 (1.00-2.01)	-
Dimensioni del tumore				
0 - <2	1921	153 (8)	1.00	-
≥2 - <5	2556	286 (11.2)	1.46 (1.20-1.78)	-
≥5	321	69 (21.5)	2.99 (2.23-3.95)	-
Stato linfonodale				

Caratteristiche dei pazienti	Totale n	Eventi n (%)	HR univariato (95% CI)	HR multivariato (95% CI)
Negativo	1799	96 (5.3)	1.00	1.00
Positivo	3005	412 (13.7)	2.81 (2.26-3.53)	2.56 (2.05-3.24)
Grading tumorale				
Grade 1	95	11 (11.6)	1.25 (0.64-2.19)	-
Grade 2	1529	145 (9.5)	1.00	-
Grade 3	2997	334 (11.1)	1.18 (0.97-1.44)	-
Non valutabile/ Mancante	183	18 (9.8)	1.02 (0.60-1.62)	-
Stato dei recettori ormonali				
Positivo (ER e/o PgR positivi)	3172	320 (10.1)	1.00	1.00
Negativo(ER e PgR negativo)	1632	188 (11.5)	1.16 (0.96-1.38)	1.12 (0.93-1.34)
Versione del protocollo				
Protocollo A	3655	348 (9.5)	1.00	-
Modifica del protocollo B	1149	160 (13.9)	1.67 (1.38-2.01)	-
Tipo di chemioterapia				
Regime contenente antracicline	3744	411 (11)	1.00	1.00
Regime non contenente antracicline	1060	97 (9.2)	0.86 (0.68-1.07)	1.03 (0.80-1.30)
Terapia endocrina adiuvante				
Si	2667	245 (9.2)	1.00	-
No	505	75 (14.9)	2.13 (1.63-2.74)	-

Tabella 3. Analisi univariata e multivariata per iDFS

La mancanza di effetto prognostico dell'età è stata osservata indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali e dal trattamento anti-HER2 somministrato.

Categoria	Totale n	Eventi n (%)	HR univariato (95% CI)	HR multivariato (95% CI)
Recettori ormonali positivi				
Generale	3172	320 (10.1)	1.00 (0.99-1.01)	1.01 (1.00-1.02)
Coorte giovane	551	63 (11.4)	1.17 (0.88-1.53)	1.10 (0.82-1.44)
Coorte più anziana	2621	257 (9.8)	1.00	1.00
Recettori ormonali negativi				
Generale	1632	188 (11.5)	1.01 (0.99-1.02)	1.01 (0.99-1.02)
Coorte giovane	217	23 (10.6)	0.89 (0.56-1.35)	0.99 (0.62-1.50)
Coorte anziana	1415	165 (11.7)	1.00	1.00
Braccio placebo				
Generale	2404	287 (11.9)	1.01 (0.99-1.02)	1.01 (1.00-1.02)
Coorte giovane	381	46 (12.1)	1.00 (0.72-1.35)	0.99 (0.71-1.35)
Coorte anziana	2023	241 (11.9)	1.00	1.00
Braccio pertuzumab				
Generale	2400	221 (9.2)	1.00 (0.99-1.02)	1.00 (0.99-1.02)
Coorte giovane	387	40 (10.3)	1.15 (0.81-1.60)	1.20 (0.84-1.68)
Coorte anziana	2013	181 (9)	1.00	1.00

Tabella 4. Analisi univariata e multivariata per eventi iDFS secondo lo stato recettoriale e il braccio di trattamento

Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa in IDFS tra la coorte giovane e quella più anziana sia per le pazienti con recettori ormonali positivi (vs. coorte anziana: HR non aggiustato 1.17; 95% CI 0.88-1.53; HR aggiustato 1.10; 95% CI 0.82-1.44; Figura 8A) o negativi (vs. coorte anziana: HR non aggiustato 0.89; 95% CI 0.56-1.35; HR aggiustato 0.99; 95% CI 0.62-1.51; Figura 8B) e sia per coloro che hanno ricevuto trastuzumab senza (vs. coorte anziana: HR non aggiustato 1,00; 95% CI 0,72-1,35; aggiustato HR 0,99; 95%

CI 0,71-1,35; Figura 8C) o con pertuzumab (vs. coorte anziana: HR non aggiustato 1,15; 95% CI 0,81-1,60; aggiustato HR 1,20; 95% CI 0,83-1,68; Figura 8D).

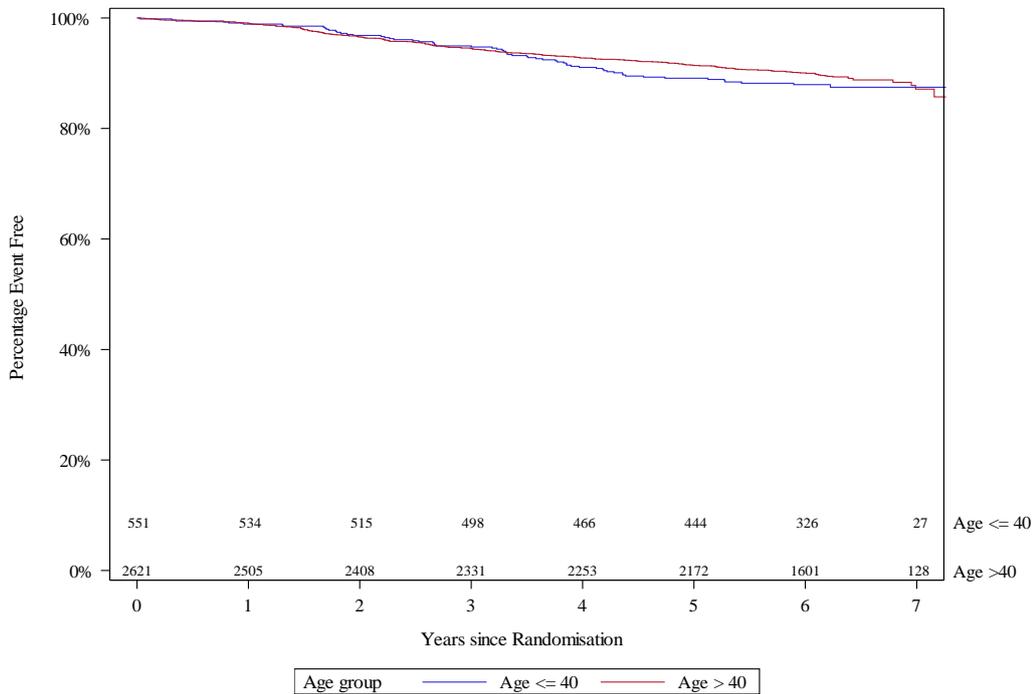


Figura 8A. Kaplan-meier: coorti di pazienti con recettori ormonali positivi.

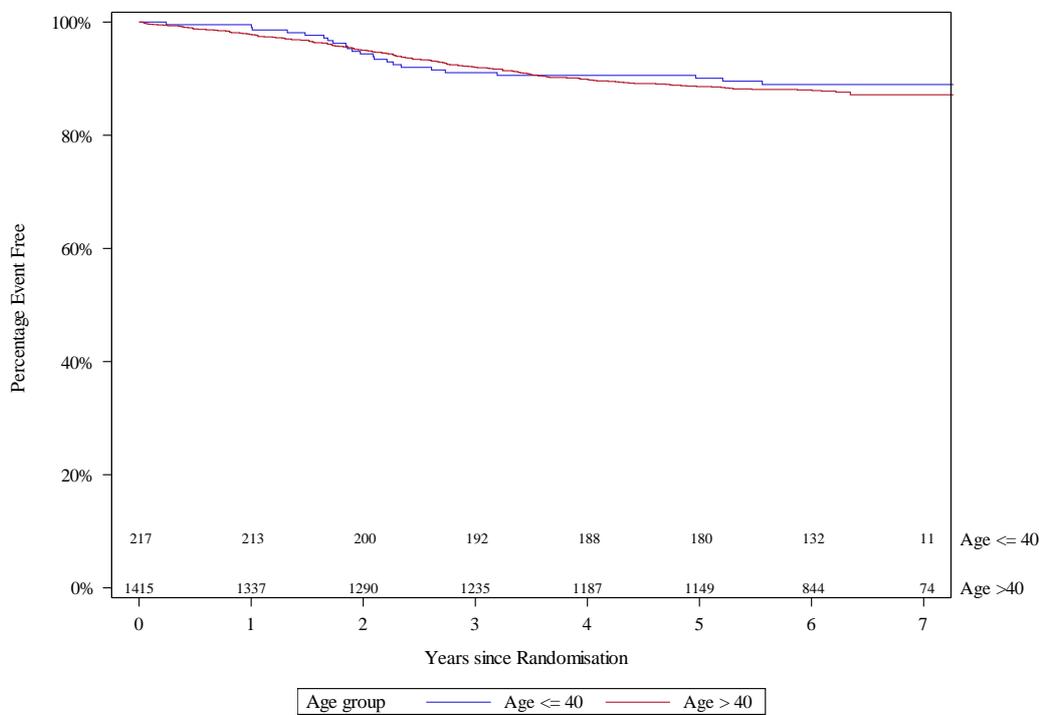


Figura 8B. Kaplan-meier: coorti di pazienti con recettore ormonale negativo.

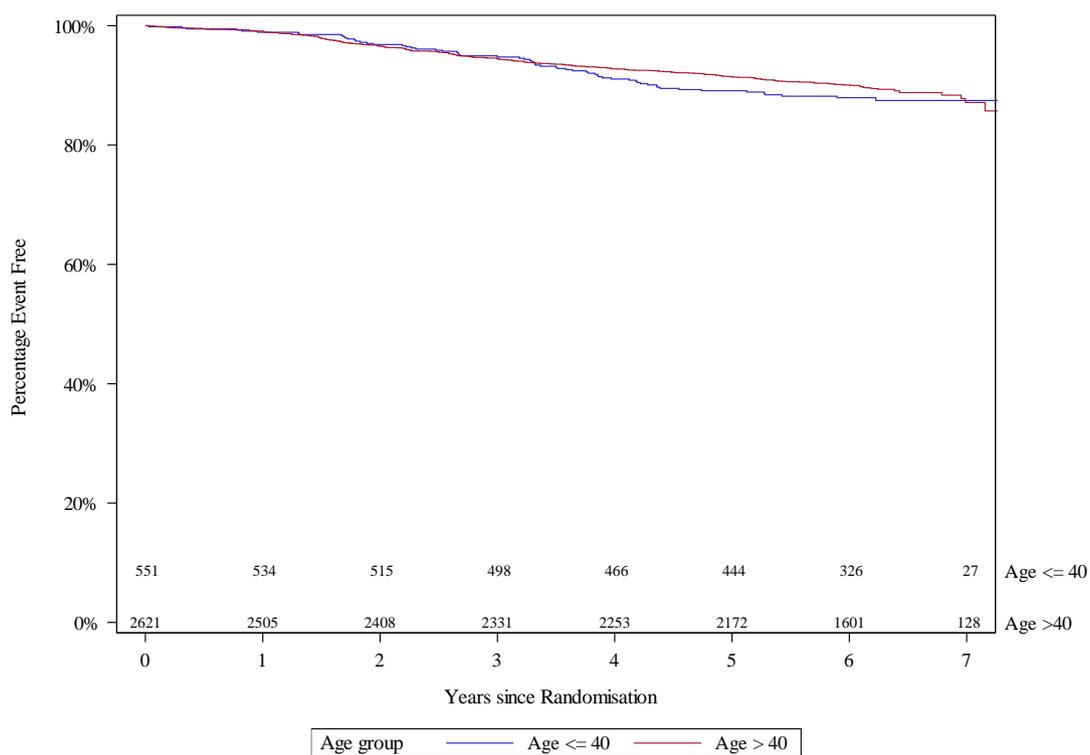


Figura 8C. Kaplan-meier: coorti di pazienti del braccio di trattamento trastuzumab più pertuzumab.

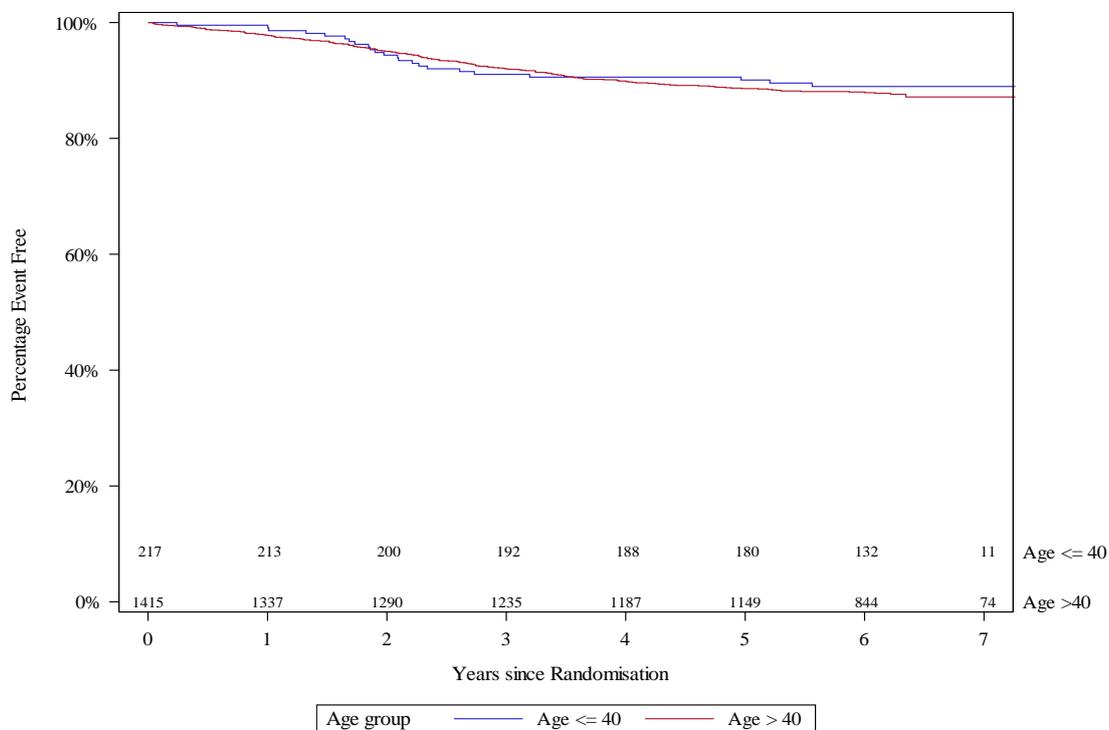


Figura 8D. Kaplan-meier: coorti di pazienti del braccio trastuzumab più placebo.

Non è stata osservata alcuna interazione significativa tra l'età e l'effetto del trattamento (Pinteraction = 0,605). L'aggiunta di pertuzumab ha migliorato l'IDFS sia per le pazienti della coorte giovane (HR non aggiustato 0,87; 95% CI 0,57-1,33; HR aggiustato 0,86; 95% CI 0,56-1,32; Figura 9A) che in quella più anziana (HR non aggiustato 0,75; 95% CI 0,62-0,91; HR aggiustato 0,75; 95% CI 0,62-0,92; Figura 9B).

Analizzando il potenziale valore predittivo dell'età in base allo stato dei recettori ormonali, sono stati osservati risultati simili; c'era solo una tendenza per un apparente minore beneficio del pertuzumab nelle pazienti con malattia ormono-negativa, in particolare nella coorte giovane.

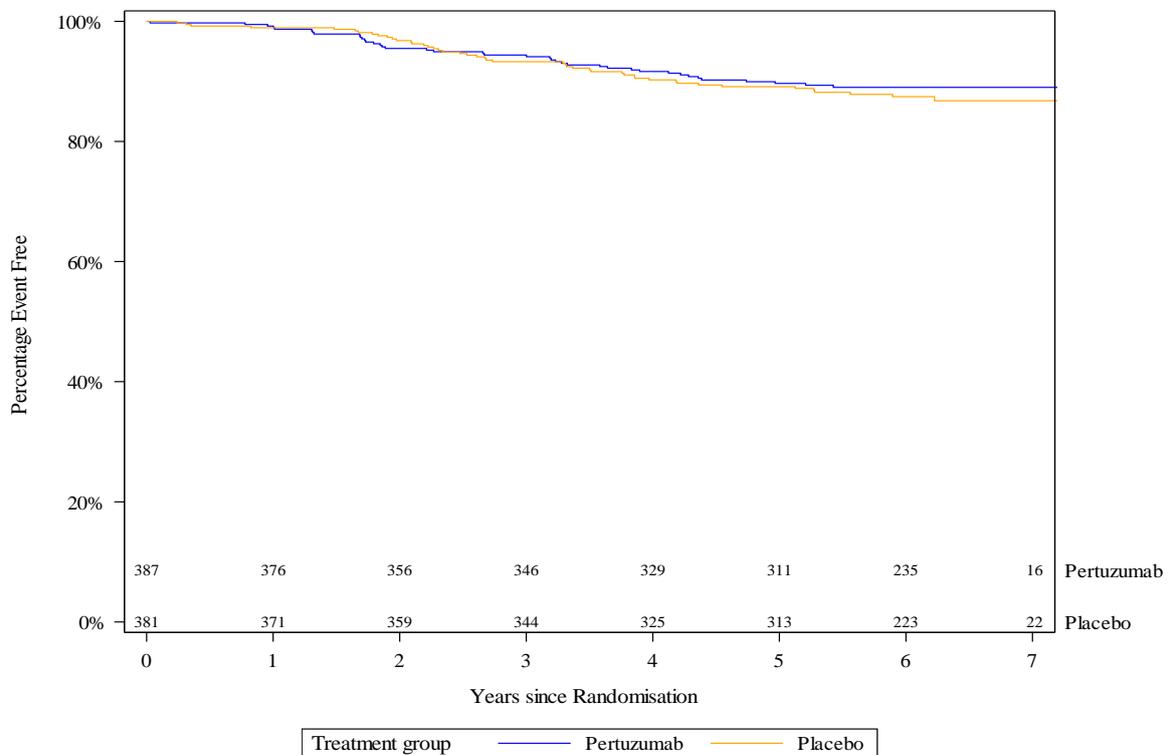


Figura 9A. Kaplan-meier: coorte delle donne giovani.

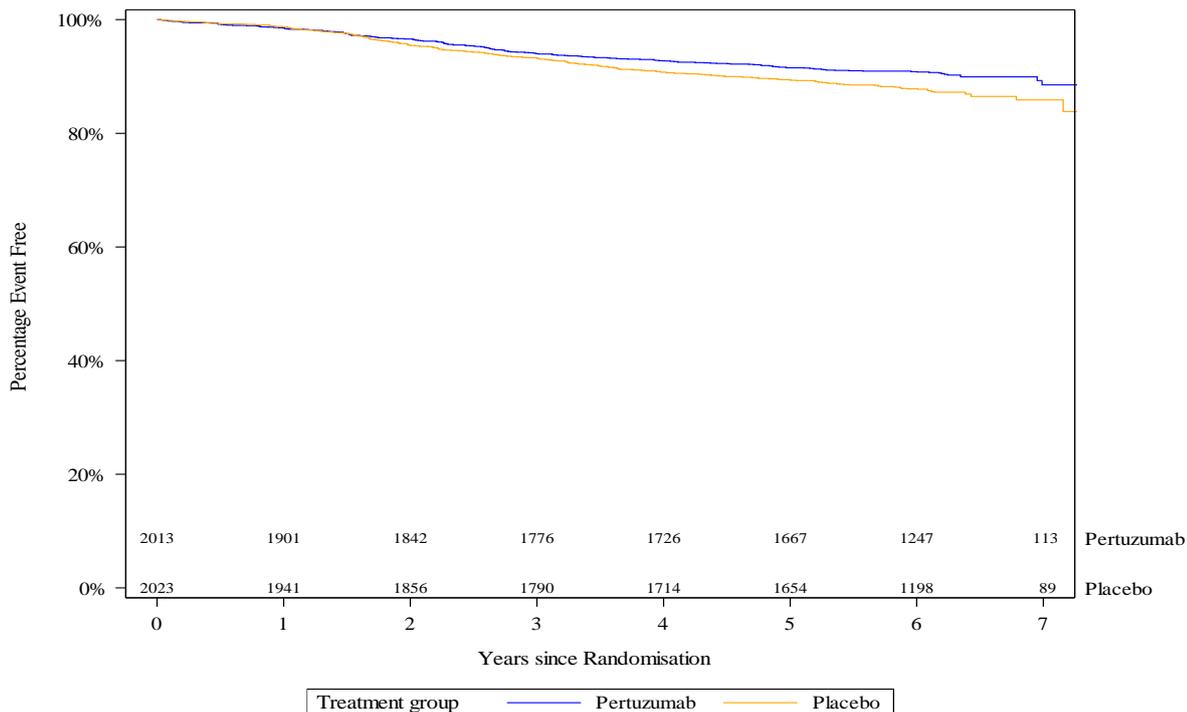
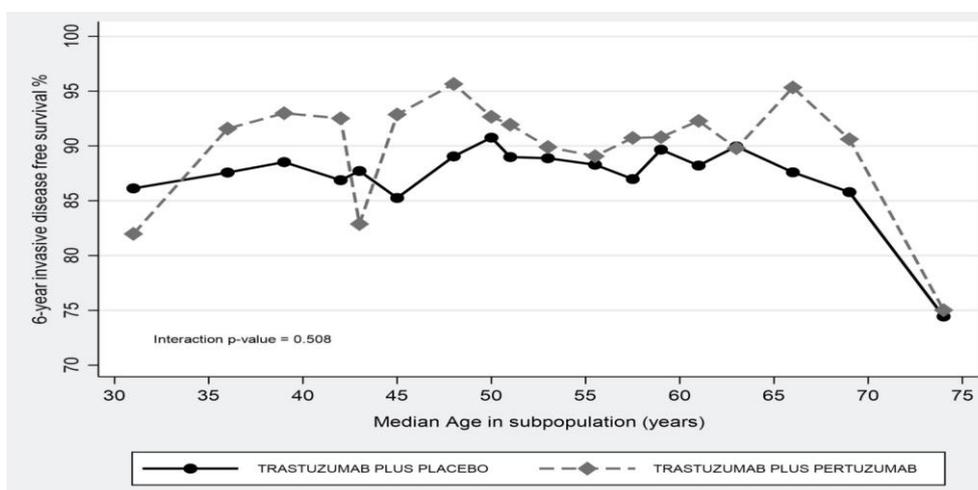


Figura 9B. Kaplan-meier: coorte delle donne più anziane.

L'analisi STEPP mostra le percentuali di IDFS a 6 anni per le sottopopolazioni definite per età separatamente per i due bracci di trattamento (Figura 13). Non è stata osservata alcuna interazione significativa, confermando che il beneficio di pertuzumab è stato riscontrato nelle diverse sottopopolazioni di età. Un'ulteriore analisi STEPP condotta separatamente per stato dei recettori ormonali ha mostrato risultati simili.



4.DISCUSSIONE

Quest'analisi dello studio APHINITY ha permesso una caratterizzazione approfondita del potenziale valore prognostico e predittivo della giovane età alla diagnosi nelle pazienti con carcinoma mammario precoce HER2-positivo trattato con le moderne terapie antitumorali (chemioterapia e terapia anti-HER2 di uso in pratica clinica). L'età non ha mostrato di avere un valore prognostico in questo contesto, indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali e dal trattamento anti-HER2 somministrato. Non è stato osservato alcun valore predittivo dell'età per il beneficio di pertuzumab, con solo una tendenza per un minore beneficio nelle pazienti con malattia negativa per i recettori ormonali, in particolare nella coorte giovane. Questi risultati sono altamente rilevanti per migliorare la cura delle donne giovani con cancro al seno, evidenziando fortemente che, nell'attuale era della medicina di precisione, l'età di per sé non è un motivo per aspettarsi una prognosi e un beneficio dei trattamenti diversi.

I risultati di questa analisi confermano i dati dello studio HERA che hanno dimostrato la mancanza di valore prognostico o predittivo della giovane età nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo sottoposte a chemioterapia da sola o con trastuzumab sequenziale.⁴⁸ A differenza dello studio HERA, tutte le pazienti incluse nello studio APHINITY hanno ricevuto regimi di chemioterapia moderni più trastuzumab (con o senza pertuzumab) e la terapia anti-HER2 è stata somministrata in concomitanza con un trattamento a base di taxani come da pratica clinica corrente. Inoltre, le maggiori dimensioni del campione e il follow-up più lungo della presente analisi hanno permesso per la prima volta di aggiungere importanti informazioni prognostiche e predittive della giovane età nel carcinoma mammario HER2-positivo in base allo stato recettoriale della malattia.

È noto che le giovani pazienti con nuova diagnosi di cancro al seno sono a più alto rischio di sviluppare sottotipi aggressivi di cancro al seno, ma la maggior parte di esse sviluppano tumori ormono-positivi.⁶ All'interno del sottotipo HER2-positivo, la presenza o l'assenza di recettori ormonali classifica due forme distinte di cancro al seno caratterizzate da differenze sostanziali nel comportamento clinico e nella prognosi⁵⁷⁻⁶⁰. Esistono prove limitate sull'impatto dell'età sulla distribuzione della malattia positiva o negativa ai recettori ormonali all'interno del sottotipo HER2-positivo. Nello studio HERA, le giovani donne con malattia

HER2-positiva avevano maggiori probabilità di ricevere una diagnosi di malattia positiva per i recettori ormonali rispetto alle pazienti più anziane, ma non sono state fornite informazioni sul tipo di terapia endocrina adiuvante somministrata.⁵⁰ La presente analisi nello studio APHINITY ha mostrato che la maggior parte dei casi di carcinoma mammario precoce HER2-positivo nelle giovani pazienti erano tumori positivi per i recettori ormonali (71,7%) e la maggior parte di loro (90,4%) ha ricevuto una terapia endocrina adiuvante. Il tamoxifene da solo è stato prescritto alla maggior parte delle donne della coorte giovane (65,1%) e solo il 26,5% delle pazienti è stato sottoposto a trattamento con soppressione della funzione ovarica, somministrata in combinazione con inibitore dell'aromatasi in circa il 4% dei casi. Dati recenti hanno suggerito che le donne in premenopausa con carcinoma mammario HER2-positivo/recettori ormonali-positivi sembrano trarre un beneficio maggiore dall'aggiunta della soppressione della funzione ovarica rispetto a quelle con malattia HER2-negativa/recettori ormonali-positivi.⁶¹ Inoltre, lo sviluppo di amenorrea indotta dalla chemioterapia ha dimostrato di avere un importante ruolo prognostico anche nel carcinoma mammario HER2-positivo.⁶² Sia nell'analisi congiunta degli studi SOFT e TEXT che nello studio HOBOE, la soppressione della funzione ovarica più tamoxifene ha portato a risultati di sopravvivenza migliori rispetto alla soppressione della funzione ovarica più un inibitore dell'aromatasi nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario HER2-positivo/recettori ormonali positivi.^{61,63} Tuttavia, diverse limitazioni di queste analisi di sottogruppo, comprese le piccole dimensioni del campione e la mancanza del trattamento con trastuzumab in una proporzione significativa di pazienti, non consentono di trarre conclusioni forti sul partner ottimale di terapia endocrina orale da combinare con la soppressione della funzione ovarica in questo contesto.⁶⁴ La valutazione del beneficio atteso dalle diverse opzioni di terapia endocrina adiuvante va oltre lo scopo della presente analisi APHINITY. Tuttavia, questi dati evidenziano la necessità di ulteriore attenzione e sforzi di ricerca per studiare la migliore terapia endocrina adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo/recettori ormonali positivi. Un'adeguata analisi per sottogruppi in base all'età è importante da condurre nei prossimi studi che valuteranno i trattamenti mirati in combinazione con la terapia endocrina adiuvante anche nel setting HER2-positivo.⁶⁵

Sebbene molti studi abbiano dimostrato che la giovane età alla diagnosi è un fattore prognostico sfavorevole nel carcinoma mammario,⁶ con una migliore caratterizzazione biologica del carcinoma mammario e la disponibilità di terapie più efficaci, l'importanza

dell'età rispetto alla prognosi dovrebbe diminuire e potenzialmente scomparire.⁶⁶ In linea con i risultati dello studio HERA,⁵⁰ la presente analisi fornisce solide prove per sostenere chiaramente questa osservazione. Nelle pazienti con tumore HER2-positivo, la giovane età non era prognostica anche dopo aver aggiustato l'analisi per i potenziali fattori confondenti e la mancanza di un effetto prognostico negativo è stata confermata indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali e dal trattamento anti-HER2 somministrato. Questa è un'informazione importante per assicurare le giovani pazienti al momento della diagnosi ed è cruciale per evitare il sovra-trattamento in questo contesto basato solo su considerazioni di età.

La cura delle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo si è significativamente evoluta negli ultimi anni in termini sia di escalation sia di de-escalation del trattamento.⁶⁷ Come espresso dalle linee guida e ora sostenuto dai presenti risultati nel setting HER2-positivo, l'età di per sé non dovrebbe essere un fattore per decidere di effettuare una escalation o de-escalation del trattamento proposto. Tra gli sforzi di escalation, sulla base dei risultati dello studio APHINITY,^{51, 55} il pertuzumab adiuvante è ora raccomandato nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo ad alto rischio.⁶⁸ I nostri risultati forniscono prove sull'efficacia del pertuzumab adiuvante nella specifica coorte di pazienti giovani. Non abbiamo osservato alcuna influenza dell'età alla diagnosi sull'effetto del trattamento e sul beneficio atteso dal pertuzumab. Coerentemente con i risultati aggiornati dello studio APHINITY⁵⁵, è stato osservato un maggiore beneficio di pertuzumab nelle pazienti con malattia positiva per i recettori ormonali sia nella coorte giovane che in quella più anziana. Nelle pazienti giovani con malattia negativa per i recettori ormonali, l'HR aggiustato era di 1,03 (95% CI 0,44-2,39), suggerendo un'apparente mancanza di effetto di pertuzumab in questo gruppo. Tuttavia, solo 23 eventi (di cui 11 nella coorte delle pazienti giovani) sono stati osservati in questo sottogruppo. Nel complesso, questi risultati supportano l'attuale raccomandazione, basata sull'opinione di esperti, che le considerazioni sulla prescrizione di terapia anti-HER2 in pazienti giovani dovrebbero essere le stesse di quelle di altri gruppi di età.⁶⁹ Mentre l'età non è un motivo per intensificare il trattamento, la necessità di aumentare il carico di trattamento può porre ulteriori problemi nelle pazienti giovani. Tra i possibili eventi avversi legati all'età, l'impatto dei trattamenti antitumorali sulla funzione gonadica e sui futuri esiti riproduttivi è altamente rilevante per le giovani donne e dovrebbe essere discusso al momento della diagnosi durante il processo decisionale del trattamento.⁷⁰⁻⁷² Gli agenti anti-HER2 non sembrano avere un potenziale

gonadotossico,^{62, 73} e finora non sono stati riportati esiti riproduttivi allarmanti nelle pazienti che hanno concepito dopo il completamento del trattamento con chemioterapia e terapie anti-HER2.^{74,75} Sebbene ci si possano aspettare considerazioni simili a quelle per trastuzumab, non sono disponibili dati per consigliare le giovani pazienti su questi aspetti quando il pertuzumab viene aggiunto come trattamento adiuvante anti-HER2. Dovrebbe essere considerata una priorità includere la salute riproduttiva come parametro da valutare sempre quando si conducono studi su nuove terapie antitumorali che arruolano anche pazienti giovani.^{76, 77}

La principale limitazione della presente analisi è il fatto che non era prevista nel protocollo dello studio e quindi deve essere considerata esploratoria. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando la definizione IDFS dello studio APHINITY che è diversa da quella classica che include anche le seconde neoplasie primarie non mammarie.⁷⁸ Tuttavia, questo grande studio randomizzato di fase III con un follow-up relativamente lungo ha rappresentato una piattaforma perfetta per condurre quest'analisi che fornisce prove su un argomento così importante all'interno di una popolazione di pazienti trattate secondo lo standard attuale (con l'eccezione di una bassa assunzione della soppressione della funzione ovarica nelle pazienti giovani con malattia positiva ai recettori ormonali).

In conclusione, la giovane età alla diagnosi di carcinoma mammario precoce HER2-positivo non è associata ad alcun valore prognostico negativo e non ha alcuna influenza sul beneficio atteso da pertuzumab nelle pazienti trattate con le moderne terapie antitumorali nell'ambito dello studio APHINITY. Considerando i bisogni particolari delle giovani pazienti con nuova diagnosi di cancro al seno, andrebbero garantite ulteriori analisi pre-pianificate focalizzate su questo gruppo di età all'interno di tutti gli studi futuri che indagheranno nuovi trattamenti antitumorali, al fine di migliorare la cura di queste donne.

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento sincero va al mio relatore, il Professor Matteo Lambertini per avermi accompagnato alla fine di questo percorso aiutandomi nella stesura della tesi. La sua dedizione alla ricerca e alla cura dei suoi pazienti ha contribuito ad aumentare il mio interesse per l'oncologia.

Ringrazio la mia correlatrice, la Professoressa Del Mastro e Luca Arecco per la disponibilità nella correzione del mio elaborato.

È sì, sono arrivata alla fine di questi sei anni e ancora non me ne rendo conto. Come quando arrivati in cima a una montagna viene spontaneo guardarsi indietro per vedere da dove si è partiti, e quasi ci si stupisce di quanta strada si è fatta, voglio girarmi un attimo indietro prima di rimettermi lo zaino in spalla e ripartire.

Tutta questa felicità non sarebbe stata possibile e non avrebbe avuto lo stesso significato senza l'affetto delle persone che ho sempre portato con me e a cui è rivolto il mio pensiero di ringraziamento.

A voi nonni, che siete le mie radici.

A te nonno Berto,

che quando tornavo da Genova eri la prima persona che doveva sopportare tutti i miei racconti. Bastava un tuo "Ciao belii, allora raccontami" per farmi iniziare a parlare per ore. Era come se rifacessi due volte le interrogazioni. Vedere quanto eri fiero di me mi dava una carica enorme e una voglia di fare e di migliorarmi che mi faceva appassionare sempre di più alle cose che stavo facendo e alla medicina. So quanto ci tenevi a riuscire ad arrivare a questo giorno, e sai cosa ti dico? Ci siamo arrivati, insieme.

Nel mio zaino porterò un' po' della tua sensibilità, l'empatia e il sapersi commuovere.

A te nonno Felice,

che sei sempre stato la forza della famiglia. Ammetto che il tuo “ Studia miga, chi troppo studia matto diventa” qualche volta mi ha fatto pensare che cavoli, forse hai proprio ragione. Quando in alcuni momenti questo percorso mi sembrava faticoso, pensavo a te, instancabile lavoratore, per rendermi conto che non so manco cosa sia la vera fatica.

Di te, nel mio zaino, metterò un po' della tua forza d'animo, il coraggio silenzioso e il sapersi dedicare alle persone care.

A te nonna Ire,

che non ti accorgi di che stupenda persona sei e di quanto ci assomigliamo. Adesso devo trovare qualcosa d'altro per farmi dire il tuo “brrrraaavissssima” di quando ti chiamo dopo gli esami. In questi anni ho pensato più volte a quel bigliettino di auguri che mi avevi dato con scritto “mi raccomando, diventa un bravo dottore.” Ti prometto che ci proverò.

Però a una condizione, per te rimango la stordita spampanata di sempre così non rischiamo che ce l'avrai con me come con quasi tutti i dottori che ti hanno fatto tribolare.

Nel mio zaino porterò un po' della tua umiltà, la tua semplicità e la tua dolcezza.

A te nonna Marina,

che sei così piccolina ma grande allo stesso tempo. Tu non lo sai di quanto sono felice quando vedo che sei orgogliosa di me e di tutti i tuoi nipoti. Mi hai insegnato che ogni strada presa è quella giusta se ti fa star bene e sorridere, e oggi più che mai posso dirti che è la miglior scelta che potessi fare.

Potrei portarti tutta nel mio zaino (tanto ci stai), ma se dovessi scegliere porterei la tua tranquillità e il tuo ottimismo, come dici tu “anche oggi abbiamo mangiato, domani si vedrà”.

A te Noe,

che quando torno mi fai sentire davvero a casa e quella di sempre. In questi anni ho capito quanto un vero legame non ha bisogno di parole ma di sguardi per rafforzarsi. Anche se non avevi voglia (giustamente) di sentirmi ripetere, ti ringrazio, perché anche se non te l'ho mai detto, nei momenti più difficili ho pensato “meno male c'è Noe”.

Nel mio zaino porto di te la tua solarità contagiosa.

Se ho raggiunto questo traguardo oggi è solo grazie a voi, mamma e papi, che invece che farvi una vita più tranquilla facendo un solo lavoro vi siete fatti e vi state facendo un mazzo tanto per poterci far realizzare i nostri sogni, anche quando questi sembrano così grandi.

A te mamma,

che ci sei sempre anche se siamo lontane. Vorrei tanto avere anche solo un po' della tua determinazione nel fare il proprio mestiere mettendoci il massimo e allo stesso tempo essere presente per la famiglia. Grazie perché mi hai trasmesso la voglia di fare e far sempre meglio, e per avermi insegnato che per le persone che hai a cuore si può fare di tutto e il non avere tempo non conta più.

A te papi,

con cui è iniziato questo grande capitolo portandomi qui il primo giorno a Genova. Sembra ieri, quando entrambi abbiamo pensato "ma dove siamo finiti?". È grazie a te se so dare il giusto peso alle cose e se ho vissuto questo percorso con tranquillità, senza ansie inutili. Alla fine "cosa vuoi che sia un esame se sei maestra di sci". Posso dire che quando mi dicevi "bisogna avere carattere" l'ho preso alla lettera, e anzi ho preso proprio il tuo, per fortuna aggiungerei.

A te Micio,

con cui sono cresciuta e continuo a crescere. In questi anni sei stata una certezza nei vari cambiamenti della mia vita. Nonostante abbiamo preso strade diverse mi hai sempre supportata (anche con il tuo capsuzki, exwuaengin e mielinski) e ricordato il fine ultimo dello studiare quando avrei preferito fare altro. Grazie perché con te non esiste un tempo ed è un attimo tornare a essere cappellino nero e bianco.

Devo tanto alla mia seconda casa genovese fatta di persone bellissime che questo cammino mi ha fatto incontrare. Se da una parte sono contenta di essere arrivata alla fine, dall'altra è colpa loro se mi diventano gli occhi lucidi a pensare che tutto questo cambierà.

Alle mie coinquiline, Ire e Sara a cui devo davvero tanto.

Mi fa strano chiamarvi coinqui perchè dire che è riduttivo è poco. Vi ho trovato per caso: chi l'avrebbe mai detto che quell' annuncio mi avrebbe portato così tanta fortuna?

A te Sara,

con cui mi sono legata sempre di più nel tempo. Le tue pause tra una frase e l'altra quando ci confidiamo sono consigli silenziosi che valgono più delle parole. Mi hai capita quando manco mi capivo io. Abbiamo condiviso un periodo non facile come la quarantena, con risate, il tuo limoncello, serate di deliri, riki, una camminata vera all'ultimo me l'hai pure concessa ma aspetto la barca sappilo. Mi è difficile nascondere il magone nel pensare che tornerai nella tua amata Toscana.

A te Ire,

che sai già. Siamo partite insieme dal primo giorno in università ed eccoci qua, al misfatto. Noi, che di parlare come dottorini non ce ne è mai fregato. Il problema di sentirsi all'altezza di affrontare gli esami non ce lo siamo manco poste più di tanto, l'importante sono i colpi di scena. Sempre insieme, medicina, scappatelle, pianti e risate. Senza di te questo percorso non avrebbe avuto la stessa freschezza. Il saper vivere è un valore non da tutti, grazie per averlo condiviso con me.

A te Ire (veneta),

così complicata ma così vera. Tra le poche persone che sanno mettere alla prova la mia pazienza ma che sai bene che lo spronarsi è servito più a me che a te. Il tuo essere riflessiva mi ha aiutato a saper gestire la mia impulsività quando mi si sarebbe rivolta contro. Ci sei sempre stata per me e te ne sono davvero riconoscente.

A te Fra,

che siamo nate nello stesso giorno e abbiamo rischiato di lasciarci le penne pure insieme. Hai sempre una parola di conforto da dare anche quando ne avresti bisogno tu. La gentilezza che ti contraddistingue è una mano sicura sempre tesa verso l'altro. Rimani bionda, principessina, come sei.

A te Eli,

che con la tua semplicità mi hai colpita sin da subito. Mi hai insegnato che si può arrivare al punto senza tanti giri di parole e che con la determinazione e perseveranza si può ottenere

quello che si vuole. È vero, non sei tanto più vecchia di me (non prendertela dai) eppure la tua maturità è stata un esempio.

A te Gre,

che con il tuo essere ironica e scherzosamente (a volte un po' meno) critica nei confronti dei poco svegli mi fai morire dal ridere così come i tuoi amori impossibili e i tuoi deboli condivisibili (Damianooooo).

A te Tami,

che è stato amore a prima vista il primo giorno di reparto insieme. La tua spontaneità e allegria è contagiosa e ammetto che son state causa della mia risata sguaiata. Mi mancheranno le scarrozzate in moto, i pit stop dove tiro la corda dell'allarme e i tentativi di arrampicata.

A te Luca,

che ci basta una camminata a Boccadasse per ritrovarci e riflettere sulla nostra vita fino psicanalizzarci, per poi ridere e piangere in un'unica sera.

A te Davide,

perché il tuo non saper nascondere quello che pensi dietro a delle smorfie trattenute mi hanno reso le lezioni più divertenti. Per le consulenze mediche sappi che sei il prescelto.

A voi, amici storici di infanzia, adolescenza e stupidera:

Marti, Franci, Tania, che mi ricordate come le diverse esperienze non ci fanno cambiare il rapporto e quando ci rivediamo dopo tanto tempo siamo sempre le stesse.

A te Vero,

la mia vera prima coinquilina, che mi hai visto piangere di felicità quando ho passato il test, e mi hai fatto un corso accelerato sulla tua città che ora è un po' anche mia.

A Silvia,

con cui non ridere è impossibile e che con un tuo Boba capisco che è in arrivo qualche tuo casino.

A te Gabri, che sai capirmi con uno sguardo e sai darmi consigli sinceri. Il tuo dir sempre quello che pensi è ciò che più apprezzo. Le incomprensioni e discussioni ci hanno rafforzato. Grazie per tutte le nostre serate, le chiacchierate fino a tardi, le risate, le tisanine e perché no i findus.

Ringrazio tutti i miei zii, i miei cugini, Vivi e Sandro che mi hanno ognuno a loro modo fatto credere in quello che stavo facendo.

Ringrazio coloro che ci son stati anche per poco nella mia vita, chi di passaggio e chi per sbaglio, ma che hanno comunque lasciato un segno e hanno contribuito a rendermi la persona che sono oggi.

Ad maiora semper

BIBLIOGRAFIA

1. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries" *CA CANCER J CLIN* 2021;0:1–41
2. "Breast Cancer under 40 Years of Age: Increasing Number and Worse Prognosis" Ágnes Dobi, Gyöngyi Kelemen, László Kaizer, Roland Weiczner, László Thurzó & Zsuzsanna Kahán *Pathology & Oncology Research*. 2011; 425–428.
3. "Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty". *British Journal of Cancer*. 2007; 96: 1743–1746. C Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen HM, et al.
4. I numeri del cancro in Italia. AIOM, 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf
5. Rosenberg SM, Newman LA, Partridge AH. *Breast Cancer in Young Women: Rare Disease or Public Health Problem?* *JAMA Oncol*. 2015;1(7):877–8.
6. Hatem A Azim Jr^{1*} and Ann H Partridge² "Biology of breast cancer in young women", *Breast Cancer Res*. 2014;16(4):427.
7. ESOeESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4): 21-26.
8. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. "A gene-expression signatures as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 3,47:1999-2009.
9. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. «Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications» *Proc Natl Acad Sci*, 2001: 98(19):10869–74).
9. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA: Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009, 208:341–347.
10. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H: Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009, 4:e7695

11. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, Veronesi P, Torrioni R, Montagna E, Luini A, Intra M, Gentilini O, Ghisini R, Goldhirsch A, Colleoni M: Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2010, 21:1974–1981
12. Han W, Kang SY: Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010, 119:193–200
13. Azim HA Jr, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, Haibe-Kains B, Piccart MJ, Sotiriou C, Loi S: Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2012, 18:1341–1351.
15. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kereakoglow S, Brachtel EF, Schapira L, Come SE, Winer EP, Partridge AH: Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012, 131:1061–1066.
16. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R, Catalano G, Galimberti V, Nolé F, Martinelli G, Goldhirsch A: Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002, 13:273-279.
17. Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, Klauber-Demore N, Perou CM: Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol* 2011, 29: e18–e20.
18. Morrison DH, Rahardja D, King E, Peng Y, Sarode VR: Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer. *Br J Cancer* 2012, 107:382–387
19. Canello G, Maisonneuve P, Mazza M, Montagna E, Rotmensz N, Viale G, Pruneri G, Veronesi P, Luini A, Gentilini O, Goldhirsch A, Colleoni M: Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: how much is 'very young'? *Breast* 2013, 22:1046–1051.
20. Criscitiello C, Azim HA Jr, Schouten PC, Linn SC, Sotiriou C: Understanding the biology of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012, 23:vi13–vi18.
21. Lim E, Vaillant F, Wu D, Forrest NC, Pal B, Hart AH, Asselin-Labat ML, Gyorki DE, Ward T, Partanen A, Feleppa F, Huschtscha LI, Thorne HJ, ConFab K, Fox SB, Yan M, French JD, Brown MA, Smyth GK, Visvader JE, Lindeman GJ: Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers. *Nat Med* 2009, 15:907–913.
22. Azim H, Azim HA Jr: Targeting RANKL in breast cancer: bone metastasis and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013, 13:195–201.

23. Asselin-Labat ML, Vaillant F, Sheridan JM, Pal B, Wu D, Simpson ER, Yasuda H, Smyth GK, Martin TJ, Lindeman GJ, Visvader JE: Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. *Nature* 2010, 465:798–802.
24. Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, Jones J, Miller R, Roudier-Meyer MP, Erwert R, Pinkas J, Branstetter D, Dougall WC: RANK ligand mediates progesterin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 2010, 468:103–107.
25. Shuen AY, Foulkes WD: Inherited mutations in breast cancer genes - risk and response. *J Mamm Gland Biol Neoplasia* 2011, 16:3–15
26. Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, Gelber S, Schapira L, Come S, et al. «BRCA 1 and BRCA2 Mutation Testing in Young Women With Breast Cancer» *JAMA Oncol.*, 2016: 2(6):730– 6.
27. ESOeESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4) S. Paluch-Shimon^{1*}, F. Cardoso^{2y}, A. H. Partridge^{11y}, O. Abulkhair³, H. A. Azim Jr⁴, G. Bianchi-Micheli⁵, M.-J. Cardoso^{2,20}, G. Curigliano^{6,7}, K. A. Gelmon⁸, N. Harbeck⁹, J. Mershdorf¹⁰, P. Poortmans¹², G. Pruneri¹³, E. Senkus¹⁴, T. Spanic¹⁵, V. Stearns¹⁶, Y. Wengström¹⁷, F. Peccatori^{18z} & O. Pagani^{19z}
28. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:107e118.
29. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379: 122e137
30. Saha P, Regan MM, Pagani O, et al. Treatment efficacy, adherence, and quality of life among women younger than 35 years in the international breast cancer study group TEXT and SOFT adjuvant endocrine therapy trials. *J Clin Oncol.* 2017: JCO2016720946
31. Bellet M, Gray K, Francis P, et al. Abstract P4-14-01: estrogen levels in premenopausal patients (pts) with hormone-receptor positive (HRp) early breast cancer (BC) receiving adjuvant triptorelin (Trip) plus exemestane (E) or tamoxifen (T) in the SOFT trial: SOFT-EST substudy final analysis. *Cancer Res.* 2019;79:P4eP14.
32. Hill N, Madarnas Y. Failure of ovarian ablation with goserelin in a pre-menopausal breast cancer patient resulting in pregnancy: a case report and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 129:265e268.
33. Rosner W, Hankinson SE, Sluss PM, et al. Challenges to the measurement of estradiol: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1376e1387.
34. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression. *J Clin Oncol.* 2016;34:1689e1701.
35. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast

cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol.* 2018;36:1981e1990.

36. Chen H, Xiao L, Li J, et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD008018

37. Lambertini M, Anserini P, Fontana V, et al. The PREgnancy and FERtility (PREFER) study: an Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2017;17(1):346. doi:10.1186/s12885-017-3348-8

38. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:529e537.

39. Lambert LK, Balneaves LG, Howard AF, et al. Understanding adjuvant endocrine therapy persistence in breast Cancer survivors. *BMC Cancer.* 2018;18:732.

40. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379: 122e137

41. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol.* 2015; 26:313e320.

42. aiom. LINEE GUIDA NEOPLASIE DELLA MAMMELLA | AIOM

43. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:3877e3884.

44. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376: 2147e2159.

45. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer

Kristina Goutsouliak, Jamunarani Veeraraghavan, Vidyalakshmi Sethunath, Carmine De Angelis, C Kent Osborne, Mothaffar F Rimawi, Rachel Schiff.)

46. Herceptin, INN-trastuzumab (europa.eu)

47.https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_it.pdf)

48. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:2692e2698.

49. Inno A, Barni S, Ghidini A, et al. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173:247e254.
50. "Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up" Martine Piccart, Marion Procter, Debora Fumagalli, Evandro de Azambuja, Emma Clark et al.
51. E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377:122e131
52. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:791e800
53. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380:617e628.
54. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18:1688e1700.
55. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol* JCO2001204, 2021
56. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al: Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31:3997–4013, 2013
57. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, et al: Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 14: R129, 2012
58. Vaz-Luis I, Winer EP, Lin NU: Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: does estrogen receptor status define two distinct subtypes? *Ann Oncol* 24:283–291, 2013
59. Yang H-Y, Ma D, Liu Y-R, et al: Impact of hormone receptor status and distant recurrence-free interval on survival benefits from trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer. *Sci Rep* 7:1134, 2017
60. Lambertini M, Campbell C, Gelber RD, et al: Dissecting the effect of hormone receptor status in patients with HER2-positive early breast cancer: exploratory analysis from the ALTTO (BIG 2-06) randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* 177:103–114, 2019
61. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al: Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 379:122–137, 2018
62. Lambertini M, Campbell C, Bines J, et al: Adjuvant Anti-HER2 Therapy, Treatment-Related Amenorrhea,

- and Survival in Premenopausal HER2-Positive Early Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 111:86–94, 2019
63. Perrone F, De Laurentiis M, De Placido S, et al: Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBEO phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 118:178–186, 2019
64. Lambertini M, Blondeaux E, Perrone F, et al: Improving Adjuvant Endocrine Treatment Tailoring in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 38:1258–1267, 2020
65. Agostinetti E, Debien V, Marta GN, et al: CDK 4/6 and PI3K inhibitors: a new promise for patients with HER2-positive breast cancer. *Eur J Clin Invest* e13535, 2021
66. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et al: Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol* 34:3308–3314, 2016
67. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, et al: Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 39:685–693, 2021
68. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, et al: Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 36:2433–2443, 2018
69. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al: ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol* 31:674–696, 2020
70. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al: Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 36:1994–2001, 2018
71. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al: Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol* 31:1664–1678, 2020
72. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, et al: ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020: hoaa052, 2020
73. Ruddy KJ, Guo H, Barry W, et al: Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel–trastuzumab (APT trial). *Breast Cancer Research and Treatment* 151:589–596, 2015
74. Azim HA, Metzger-Filho O, de Azambuja E, et al: Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 133:387–391, 2012
75. Lambertini M, Martel S, Campbell C, et al: Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. *Cancer* 125:307–316, 2019
76. Anderson RA, Clatot F, Demeestere I, et al: Cancer survivorship: Reproductive health outcomes should be included in standard toxicity assessments. *Eur J Cancer* 144:310–316, 2021
77. Cui W, Francis PA, Loi S, et al: Assessment of Ovarian Function in Phase 3 (Neo)adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: A Systematic Evaluation. *J Natl Cancer Inst*, 2021

78. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al: Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 25:2127–2132, 2007