

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA



**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Il percorso delle pazienti affette da tumore
mammario con recettori ormonali-positivi/HER2-
negativo dagli inibitori di cicline al trattamento di
seconda linea: un'analisi real-world su 701 pazienti
arruolate nello studio GIM14/BIOMETA.**

Relatrice:

Professoressa Lucia Del Mastro

Correlatrice:

Dottorssa Chiara Molinelli

Candidata:

Jasmine Bascetta

Anno accademico 2023-2024

*A chi non c'è più ma mi guarda dall'alto.
Nonna Enza, nonno Benito, Enrico, Gianni.*

INDICE

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE AL TUMORE DELLA MAMMELLA.....	3
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	3
1.2 FATTORI DI RISCHIO	3
1.3 STADIAZIONE DEL TUMORE MAMMARIO	12
1.4 DIAGNOSI DI TUMORE METASTATICO	17
1.5 CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE	19
1.6 BIOMARCATORI PREDITTIVI	22
CAPITOLO 2: TERAPIA DEL TUMORE MAMMARIO METASTATICO RECETTORI ORMONALI-POSITIVI/HER2-NEGATIVO.....	24
2.1 TERAPIA DI PRIMA LINEA	24
2.2 TERAPIA DI II LINEA.....	26
CAPITOLO 3: IL PERCORSO DELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO CON RECETTORI ORMONALI-POSITIVI/HER2-NEGATIVO DAGLI INIBITORI DI CICLINE AL TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA: UN'ANALISI REAL-WORLD SU 701 PAZIENTI ARRUOLATE NELLO STUDIO GIM14/BIOMETA.....	30
3.1 MATERIALI E METODI	30
3.1.1 Disegno dello studio e popolazione di pazienti	30
3.1.2 Raccolta dati	30
3.1.3 Obiettivi dello studio.....	31
3.1.4 Analisi statistica.....	31
3.2 RISULTATI.....	32
3.2.1 Valore prognostico dello stato HER2-low nei pazienti trattati con CDK 4/6 inhibitors	32
3.2.2 Efficacia di CDK 4/6 inhibitors in base all'endocrino resistenza/sensibilità	35
3.2.3 Trattamento di seconda linea	37
3.3 DISCUSSIONE.....	41
3.4 CONCLUSIONI.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	44
RINGRAZIAMENTI	49

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE AL TUMORE DELLA MAMMELLA

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il cancro è la seconda causa di morte per frequenza dopo le malattie cardiovascolari, in particolare il tumore della mammella è la prima causa di morte oncologica nel sesso femminile (17%).¹

In Italia, secondo le stime AIOM-AIRTUM, nel 2023 sono state stimate circa 55.900 nuove diagnosi di tumore della mammella nelle donne. Attualmente il numero di donne viventi in Italia che hanno avuto nel corso della vita una diagnosi di tumore della mammella è 834.200. Ad oggi la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è pari all'88%.²

Si è stimato che il numero assoluto annuo di nuove diagnosi di malattie neoplastiche aumenterà di circa 1,3% all'anno per gli uomini e del 0,6% per le donne con un aumento del solo tumore della mammella pari a +0,2% per anno.³

Questo aumento dell'incidenza del tumore della mammella, però, è accompagnato anche da una diminuzione della mortalità costante dagli anni Novanta ad oggi (-0,8%/anno), grazie alla maggiore diffusione dei programmi di screening, fondamentali per diagnosticare precocemente la malattia, e ai progressi in ambito terapeutico.³

1.2 FATTORI DI RISCHIO

L'incidenza e la mortalità relative al carcinoma mammario sono in declino in paesi in cui la ricerca su questa patologia è particolarmente sviluppata rispetto ai paesi di basso livello socioeconomico e questo pattern è legato alla differente possibilità di accesso alla diagnosi precoce e a terapie efficaci.⁴

Un ruolo chiave nello sviluppo di questo tipo di tumore è giocato dalla familiarità e dalla genetica ma essi non sono gli unici fattori di rischio da tenere in considerazione; la patogenesi del tumore della mammella, infatti, è multifattoriale e definita da una commistione di fattori genetici e ambientali.⁵

Si riporta di seguito un elenco dei principali fattori di rischio, modificabili e non modificabili, che è dimostrato abbiano un ruolo nella carcinogenesi del tumore della mammella:

- **Sesso** → il sesso è un fattore di rischio non modificabile.

Il cancro alla mammella è un tumore che interessa soprattutto la popolazione femminile; sono rari i casi di pazienti maschi diagnosticati con tumore alla mammella, risultando meno dell'1% dei casi di carcinoma mammario.⁶

- **Età** → L'età è un ulteriore fattore di rischio non modificabile di particolare rilevanza dal momento che l'incidenza e la mortalità del tumore della mammella aumentano proporzionalmente all'aumentare dell'età stessa della paziente e il tasso di incidenza raggiunge il suo picco nell'età della menopausa per poi rallentare o mantenersi costante.⁷

La probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,3% fino all'età 49 anni (1 su 43 donne), del 5,4% nella fascia di età 50-69 anni (1 su 18 donne) e del 4,5% nella fascia di età 70-84 (1 su 22 donne).⁸

Questa correlazione con l'età sembrerebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni in combinazione al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazione dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori.⁸

La curva di incidenza cresce esponenzialmente fino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau negli anni successivi, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni. Questo specifico andamento è dovuto sia alla storia endocrinologica della donna sia alla presenza e alla copertura dei programmi di screening mammografico.⁸

Nella donna viene più frequentemente diagnosticato tra i 55 e i 64 anni, con un'età mediana alla diagnosi di 61 anni.⁴

Sulla base di questo dato, ma non solo, in Liguria è indicata l'esecuzione di una mammografia (esame radiologico che permette di identificare precocemente noduli anche di piccole dimensioni non percepibili al tatto) come screening per la diagnosi precoce del tumore mammario in donne di età compresa tra i 50 e i 69 anni con cadenza di esecuzione ogni 2 anni.⁹

Etnia → L'incidenza e la mortalità del tumore alla mammella sono differenti a seconda dell'etnia: secondo le Breast Cancer Statistics americane l'incidenza è maggiore nelle donne bianche (133.7 su 100.000) seguite dalle donne nere (127.8 su 100.000) con valori ancora inferiori per le donne latine. Nonostante questo, la mortalità è maggiore per le donne nere rispetto alle donne bianche del 40% (27.6 su 100.000 contro 19.7 su 100.000). Tale disparità di incidenza e mortalità è più importante in riferimento alle donne di giovane età e tende a decrescere con l'avanzare dell'età stessa; ad esempio, il tasso di mortalità delle donne nere è

1.8-2.4 volte maggiore delle donne bianche di età tra 20-49 anni rispetto a 1.1-1.2 volte maggiore nella popolazione di età maggiore di 70 anni. ¹⁰

La sopravvivenza a 5 anni delle donne nere è la minore rispetto a qualunque altro gruppo etnico per ogni sottotipo molecolare e stadio (a eccezione dello stadio 1) con la maggiore disparità rispetto alle donne bianche per quanto riguarda i tumori recettori ormonali-positivi/HER2-negativi (88% vs. 96%) e recettori ormonali negativi/HER2-positivi (78% vs. 86%). Questo è un dato verosimilmente attribuibile a una condizione socio-economica inferiore e difficoltà di accesso alle cure. ¹⁰

L'incidenza cambia inoltre in relazione al sottotipo tumorale diagnosticato; in caso di tumore recettori ormonali-positivo/HER2-negativo l'incidenza è maggiore nelle donne bianche (141 casi su 100.000) rispetto alle donne nere (112 casi su 100.000). Nel caso di tumori triplo negativi, ovvero recettori ormonali-negativi e HER2-negativi, questi risultano essere più comuni nelle donne nere. Infine, i tumori HER2-positivi hanno un'incidenza simile tra le diverse etnie. ¹⁰

- **Familiarità** → il 15-20% dei tumori alla mammella viene definito familiare poiché il nucleo familiare presenta più di un componente affetto da questa patologia, in assenza di mutazione genetica; la familiarità prevede una componente genetica condivisa tra i componenti della famiglia (background genetico) non riconducibile alle mutazioni ereditarie note e uno stile di vita e fattori ambientali condivisi che aumentano il rischio di incidenza di carcinoma mammario. ^{11,12,13}

Una storia familiare si definisce positiva quando vi sono stati 2 o più casi in parenti donne sotto i 50 anni di età oppure 3 o più casi in parenti donne di qualsiasi età. Il rischio, in caso di familiarità non associata a mutazione genetica nota, aumenta di undici volte rispetto a quello della popolazione generale. ⁶

Da linee guida, il trattamento di pazienti con storia familiare positiva non differisce da pazienti che non presentano tale fattore di rischio. ⁶

È possibile proporre alla donna ad alto rischio per storia familiare controlli strumentali a partire dai 25 anni di età o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane. ¹⁴

- **Ereditarietà** → con ereditarietà si intende un rischio direttamente collegato ad un difetto genetico che può essere trasmesso alle generazioni successive. ¹³

I geni, e in particolare la mutazione di alcuni protooncogeni e oncosoppressori presenti all'interno del DNA, hanno un ruolo rilevante nella genesi e nella progressione del tumore al seno.¹⁵

Solo una piccola percentuale, circa il 5-10% dei tumori della mammella, è legata all'ereditarietà di geni mutati; due tra i più importanti, sono Breast Cancer Gene 1 (BRCA1) sul cromosoma 17 e Breast Cancer Gene 2 (BRCA2) sul cromosoma 13 che sono causa di circa il 3% dei tumori al seno.^{4,5}

Tali geni non solo aumentano il rischio di sviluppare tumore mammario ma anche tumore all'ovaio e al pancreas, e nell'uomo tumore prostatico.⁴

La trasmissione del gene BRCA è di tipo autosomico dominante e comporta un rischio di circa il 60% nei portatori di BRCA1 e del 45% nei portatori di BRCA2 di sviluppare tumore della mammella entro i 70 anni di età.⁶

È importante sottolineare che tale mutazione può essere acquisita anche sporadicamente e non solo in forma ereditaria.

Gli oncosoppressori sono geni fondamentali per la regolazione e l'inibizione della proliferazione cellulare: se presentano una mutazione (nel caso di BRCA1 e BRCA2 si parla di loss of function), questi produrranno una proteina disfunzionale e non più in grado di svolgere correttamente la sua funzione con abolizione dei corretti processi di regolazione della proliferazione cellulare.

In particolare, la cellula con mutazione di BRCA va incontro a impossibilità di correzione del DNA sfuggendo ai corretti controlli della proliferazione, con conseguente iperproliferazione e accumulo di mutazioni – processi alla base della carcinogenesi.⁴

Caratteristiche spesso associate a mutazione BRCA sono: diagnosi del tumore al seno prima dei 50 anni, tumore a entrambe le mammelle, presenza sia di tumore al seno che di tumore all'ovaio, presenza di storia familiare positiva e anamnesi personale positiva.⁴

È possibile proporre alle pazienti in cui si sospetta la positività di tali geni mutati la consulenza genetica.

Il test genetico per BRCA1 e BRCA2 può essere richiesto da parte di genetisti, oncologi e chirurghi senologi per pazienti con caratteristiche cliniche associate a un'aumentata probabilità di variante patogenetica (VP) di BRCA1/2, indipendentemente dalla storia familiare, quali:

- donna con neoplasia sia mammaria che ovarica;
- donna con carcinoma mammario ≤ 40 anni;

- donna con carcinoma mammario triplo negativo (qualsiasi età);
- donna con carcinoma mammario bilaterale ≤ 50 anni;
- uomo con carcinoma mammario.

Se eseguito in urgenza è necessario per stabilire il trattamento locoregionale (mastectomia/chirurgia conservativa) e/o sistemico (in caso di tumore mammario metastatico). In caso di riscontro di variante (patogenetica o di incerto significato, VUS) deve essere prontamente attivata la consulenza genetica oncologica. Nelle pazienti senza VP BRCA accertata devono essere definiti criteri e percorsi per l'eventuale valutazione di altri geni di predisposizione (testati in parallelo con BRCA o analizzabili successivamente).¹⁴

Può essere inoltre richiesto dall'oncologo a per pazienti senza caratteristiche cliniche associate a un'aumentata probabilità di VP BRCA, ma eleggibili a trattamenti specifici in caso di VP germinale:

- paziente con carcinoma mammario in stadio iniziale a recettori ormonali positivi e ≥ 4 linfonodi positivi;
- paziente con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi con precedente CT neoadiuvante, residuo di malattia e CPS/EG score ≥ 3 ;
- paziente con carcinoma mammario metastatico recettori ormonali positivi/HER2-negativo già sottoposta a chemioterapia con antracicline/taxani e trattamento endocrino (qualora possibili), in progressione dopo inibitori di CDK 4/6 per la malattia avanzata.¹⁴

Infine, può ancora essere richiesto per pazienti con storia familiare associata a un'aumentata probabilità di VP BRCA un percorso di counseling genetico tradizionale per la ricerca della mutazione secondo alcuni criteri, ovvero:

- a. Pazienti di 41-50 anni con storia personale di carcinoma mammario e familiarità di primo grado (presenza di un familiare di primo grado, genitore/fratello/sorella/figlio, con le caratteristiche di malattia specificate. Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado) per:
 - carcinoma mammario < 50 anni;
 - carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età;
 - carcinoma mammario bilaterale; carcinoma mammario maschile;
 - carcinoma del pancreas;
 - carcinoma della prostata.

- b. Pazienti con storia personale di carcinoma mammario >50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, pancreatico in 2 o più parenti in primo grado tra loro (di cui uno in primo grado con lei).
- c. VP nota in un familiare.

In questo caso il test genetico deve essere effettuato prima di tutto su un componente della famiglia che abbia già sviluppato la malattia (caso indice). Alternativamente, in caso di non disponibilità ad eseguire il test da parte del caso indice, si può offrire l'analisi ad un parente sano che abbia una probabilità di mutazione maggiore del 10%.¹⁴

Nelle donne ad alto rischio portatrici di mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA2, come nelle donne con storia familiare positiva, i controlli strumentali vengono a iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane.¹⁴

Tali controlli sono preferibilmente basati sull'utilizzo di risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto (MdC) a cadenza annuale; eseguendo questa indagine strumentale il contributo della mammografia in termini di detection è molto limitato, soprattutto per quanto riguarda le portatrici di mutazione BRCA1. Questo porta ad evitare l'uso della mammografia se si esegue la RM, nelle donne di età inferiore a 35 anni. Analogo discorso per l'ecografia, questa non apporta guadagno diagnostico rispetto alla RM, anche se eseguita a cadenza semestrale. È però opportuna la combinazione di mammografia e ecografia nelle donne ad alto rischio che non possono sottoporsi a RM.¹⁴

È possibile proporre alle pazienti portatrici di BRCA un intervento di mastectomia bilaterale profilattica o ovariectomia profilattica. Questo è l'unico approccio dimostratosi efficace nel ridurre significativamente il rischio di sviluppare il tumore al seno. L'intervento di mastectomia bilaterale profilattica è in grado di ridurre il rischio di sviluppo di neoplasia mammaria del 90-100%.¹⁴

Come detto precedentemente, la mutazione BRCA1 e BRCA2 aumentano il rischio anche per il tumore ovarico, in questo caso nonostante sia inferiore a quello di sviluppo di carcinoma mammario, si propone comunque un intervento quale la salpingo-ovariectomia profilattica per la mancanza di metodi affidabili di diagnosi precoce e la prognosi infausta che tale tumore presenta se diagnosticato in fase avanzata. L'intervento di salpingo-ovariectomia bilaterale in donne BRCA-mutate è inoltre correlato anche con una riduzione del rischio di carcinoma mammario del 50% circa in relazione alla diminuita esposizione ormonale che segue la rimozione chirurgica delle ovaie.¹⁴

BRCA1 e BRCA2 sono i geni più conosciuti e studiati ma non sono gli unici che possono essere coinvolti nello sviluppo del tumore della mammella; varianti patogenetiche di PALB2 sono associate con un rischio moderato (OR 3.83; 95% CI, 2.68 to 5.63).¹⁶

Varianti patogenetiche invece in BARD1, RAD51C e RAD51D sono associate ad un aumentato rischio di tumori recettori ormonali-negativo e triplo negativo mentre varianti quali ATM, CDH1 e CHEK2 si associano ad un aumentato rischio di tumore recettori ormonali-positivo.¹⁶

Esistono inoltre sindromi ereditarie che predispongono al carcinoma mammario come, ad esempio, la sindrome di Li Fraumeni con mutazione della p53, la sindrome di Cowden con mutazione PTEN e sindrome di Peutz-Jeghers con mutazione STK11/LKB. Anche per questi geni, come per BRCA1 e BRCA2, è consigliata consulenza genetica e sorveglianza precoce.

14

- **Anamnesi personale positiva** → pazienti che hanno già avuto diagnosi di tumore alla mammella hanno un rischio aumentato di sviluppo. È possibile sia che si presenti nella stessa mammella sia in quella controlaterale.⁵

Il rischio è maggiore se la prima diagnosi è avvenuta sotto i 40 anni d'età della paziente.⁴

- **Lesioni precancerose** → questi sono ulteriori fattori di rischio per il carcinoma della mammella; in particolare le lesioni precancerose, come carcinoma duttale in situ e carcinoma lobulare in situ, aumentano rispettivamente di 10 e 12 volte il rischio di sviluppare neoplasia invasiva. Un ulteriore fattore di rischio risulta essere la presenza di iperplasia duttale atipica e iperplasia lobulare atipica che aumentano di cinque volte il rischio di carcinoma mammario. È importante sottolineare che queste variazioni del rischio sono strettamente legate all'età della paziente, scendendo nelle donne post menopausa.⁶

- **Fattori endocrini e riproduttivi** → un ulteriore importante fattore di rischio risultano essere gli estrogeni, endogeni ed esogeni. Principale fonte ormonale degli estrogeni endogeni è l'ovaio. Ormoni esogeni invece sono legati all'uso di contraccettivi orali e terapia sostitutiva in menopausa con un aumento del rischio di sviluppo del tumore alla mammella.⁴

Il meccanismo con cui gli estrogeni favoriscono lo sviluppo di cancro al seno è legato al controllo che questi impongono sul tasso mitotico delle cellule epiteliali mammarie.

Un alto tasso di replicazione mitotico comporta un aumentato rischio di mutazioni e di replicazione del DNA prima che queste possano essere corrette favorendo il processo di

carcinogenesi. Tra i principali estrogeni gioca un ruolo chiave l'estradiolo e i suoi metaboliti.
17

Il rischio è aumentato dall'età precoce del menarca e da una menopausa tardiva mentre invece è ridotto dalla gravidanza, in particolare il rischio scende in correlazione con una gravidanza in età giovanile e con un maggior numero di gravidanze.¹⁷

Donne che hanno un menarca precoce e una menopausa tardiva sono sottoposte a un'esposizione più ampia nel tempo agli estrogeni endogeni.^{8,5}

Il ruolo della gravidanza è legato a fattori ormonali tra cui il fatto di sospendere il ciclo ovarico per tutta la sua durata, inoltre l'età della prima gravidanza acquisisce un ruolo nel ridurre il rischio di tumore così come il numero di gravidanze intraprese.⁴

Un altro fattore protettivo è l'allattamento al seno, con una riduzione del rischio pari al 10% per tumori con recettori ormonali-negativi.¹⁸

L'uso di contraccettivi orali è associato a un maggior rischio di sviluppo di tumore al seno rispetto a donne che non ne hanno mai fatto utilizzo; tale rischio aumenta all'aumentare del tempo del loro uso. Tuttavia, l'aumento assoluto del rischio è ridotto per quanto riguarda i contraccettivi ormonali contemporanei.¹⁹

Per finire, un ultimo fattore di rischio ormonale esogeno è la terapia ormonale sostitutiva assunta dalle donne in menopausa. Ne esistono due forme: la terapia con estrogeno e progesterone o solo estrogeno, la prima si associa a un rischio aumentato di sviluppo di tumore al seno pari all'8% annuo mentre la seconda porta ad un aumento del rischio pari all'1% annuo.^{4,5}

- **Fattori metabolici e nutrizionali** → tra i fattori di rischio rientrano anche fattori correlati allo stile di vita e la propria salute, in particolare tra questi citiamo l'obesità.

L'obesità aumenta il rischio nelle donne in menopausa, secondo diversi studi le donne in menopausa che non hanno mai assunto terapia ormonale e con body mass index (BMI) maggiore di 31.1 hanno un rischio di 2.5 volte maggiore rispetto alle donne con BMI sotto 22.6.⁵

Tale rischio è legato alla conversione da parte del tessuto adiposo degli androgeni in estrogeni per l'azione dell'aromatasi periferica, che stimolano la proliferazione cellulare e comportano un aumentata probabilità di sviluppo di tumore al seno.⁵

Così come il diabete anche la sindrome metabolica (caratterizzata dalla compresenza di almeno tre delle seguenti caratteristiche: obesità addominale, alterato metabolismo glucidico,

elevati livelli di lipidi, ipertensione arteriosa) aumenta il rischio di carcinoma mammario. Nel dettaglio, il rischio sembrerebbe correlato alla presenza di resistenza insulinica associata ad un aumento dei livelli di quest'ultima come risposta dell'organismo alla resistenza stessa. L'insulina agisce sul recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R), attivando le vie del segnale intracellulare fondamentali per la crescita neoplastica.⁸

Ulteriori fattori protettivi sono l'attività fisica regolare e una corretta nutrizione, in particolare ricca di frutta e verdura. Una nutrizione bilanciata associata a uno stile di vita sano riduce il rischio di carcinogenesi, nonché previene l'insorgenza di patologie quale la sindrome metabolica.²⁰

Scendendo nel dettaglio della dieta alcuni nutrienti sono considerabili fattori di rischio, tra questi da citare per la loro rilevanza vi sono: la carne rossa (soprattutto in associazione ad una scorretta cottura) e l'alcol. Anche carboidrati e grassi saturi aumentando i livelli di estrogeni circolanti, IGF-1 e citochine pro-infiammatorie assumono un ruolo nell'aumentare il rischio. L'alcol è sicuramente una delle varianti nutrizionali che gioca un ruolo più prominente nel rischio del tumore al seno. In particolare, una meta-analisi dose-risposta per le donne in premenopausa (n = 4.227 casi) e in post-menopausa (n = 35.221 casi) ha dimostrato che per ogni 10g di etanolo consumato giornalmente il rischio aumentava del 5% nelle donne in premenopausa e del 9% successivamente alla menopausa.²⁰

Una delle modalità cruciali con cui l'alcol parteciperebbe al processo di carcinogenesi è legato al fatto che chi ne fa uso cronico generalmente ha uno scarso intake di nutrienti fondamentali, tra cui i folati, cruciali per la sintesi e la riparazione del DNA.²⁰

I risultati invece sul rischio associato al caffè ad oggi sono inconclusivi.⁶

- **Precedente irradiazione** → la radioterapia a mantellina per linfoma di Hodgkin o per masse mediastiniche in infanzia aumenta il rischio di sviluppare carcinoma della mammella.

Tale incidenza si stima essere tra il 5% e il 14% nella popolazione femminile intorno alla quarta decade.²¹

Il rischio aumenta anche in relazione al volume che è stato irradiato, in particolare è maggiore per volumi più grandi a dosi minori rispetto a dosi maggiori ma volumi più piccoli. In particolare, l'irradiazione polmonare (whole lung irradiation) emerge comportare il maggior rischio di tumore al seno.²¹

È quindi raccomandato alle donne che hanno subito radioterapia al torace prima dei 30 anni di età con dose cumulativa ≥ 10 Gy partecipare a screening annuale con mammografia o risonanza magnetica a partire dai 25 anni o 8 anni dopo l'ultimo trattamento subito.¹⁴

- **Fumo** → per concludere, altro fattore di rischio è il fumo che ha un impatto soprattutto sulle donne premenopausa in particolare se hanno iniziato a fumare prima della prima gravidanza (aumento del 21% del rischio) o nelle donne long-term smokers (più di 40 pacchetti/anno).⁴

Esistono inoltre una serie di fattori di rischio minori, tra cui ad esempio un sonno inferiore alle 8h, l'inquinamento ambientale o lo status socioeconomico.⁶

Per concludere, vi sono dei tool online che permettono di stratificare il rischio di una donna per tumore al seno, tra questi il Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT) o modello di Gail può essere utilizzato per calcolare il rischio di una donna di sviluppare il cancro al seno a cinque anni e nel corso della vita.²²

1.3 STADIAZIONE DEL TUMORE MAMMARIO

Classificazione clinica

Tumore primitivo (T)	
Tx: tumore primitivo non definibile	
T0: non evidenza del tumore primitivo	
Tis: carcinoma in situ	Tis (DCIS): carcinoma duttale in situ Tis (Paget): malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante
T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm	T1mi: microinvasione <1 mm T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 1 mm e 5 mm (arrotondare misurazioni comprese tra 1,0 e 1,9 mm a 2 mm) T1b: tumore dalla dimensione >5 mm e <10 mm T1c: tumore dalla dimensione >10 mm e <20 mm

T2: tumore superiore a 20 mm ma non superiore a 50 mm nella dimensione massima	
T3: tumore superiore a 50 mm nella dimensione massima	
T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei)	<p>T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)</p> <p>T4b: ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio</p> <p>T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b</p> <p>T4d: carcinoma infiammatorio</p>
Linfonodi regionali (N)	
Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati)	
N0: linfonodi regionali liberi da metastasi (agli esami strumentali e all'esame clinico)	
N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II) cN1mi: micrometastasi (approssimativamente 200 cellule, deposito maggiore di 0,2 mm, ma nessuno maggiore di 2,0 mm)	
N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari	<p>N2a: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture</p> <p>N2b: metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali e in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari (livello I-II)</p>
N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi	<p>N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali</p> <p>N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari</p>

mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni	N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari
Metastasi a distanza (M)	
Mx: metastasi a distanza non accertabili (ma la diagnostica per immagini non è richiesta per assegnare la categoria M0)	
M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza	cM0(i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi
M1: metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm (pM)	

I1: classificazione clinica AJCC 2017 (8a edizione).¹⁴

Classificazione patologica

pT: Tumore primitivo	
La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica	
pN: Linfonodi regionali	
pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio: non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)	
pN0: non metastasi nei linfonodi regionali identificate istologicamente o presenza di sole cellule tumorali isolate (ITC)	<p>pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia (con colorazione standard ematossilina-eosina), negativo il metodo immunohistochimico</p> <p>pN0 (i+): presenza di cellule maligne (ITC) nei linfonodi regionali non superiori a 0,2 mm (evidenziate con ematossilina-eosina o con l'immunohistochimica)</p> <p>pN0 (mol-): non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate, RT-PCR (real time- polymerase chain reaction) negativa</p> <p>pN0 (mol+): RT-PCR positiva ma non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia o all'immunohistochimica; non identificate ITC</p>
pN1: micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi (micro- o macro-) nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili	<p>pN1mi: micrometastasi (aggregato di cellule tumorali contigue di dimensioni superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm)</p> <p>pN1a: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massime superiori a 2 mm</p> <p>pN1b: metastasi nei linfonodi mammari interni, ITC escluse</p> <p>pN1c: combinazione di pN1a e pN1b</p>

<p>pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali agli esami strumentali in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari</p>	<p>pN2a: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm</p> <p>pN2b: metastasi clinicamente rilevabili(f) nei linfonodi mammari interni, con o senza conferma istologica, in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari</p>
<p>pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali evidenti all'indagine strumentale in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili(f); o metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali</p>	<p>pN3a: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sottoclavicolari (linfonodi ascellari III livello)</p> <p>pN3b: pN1a o pN2a in presenza di cN2b (linfonodi mammari interni omolaterali positivi all'analisi strumentale), o pN2a in presenza di pN1b</p> <p>pN3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali</p>

I2: classificazione patologica AJCC 2017 (8a edizione).¹⁴

Le variabili descritte nelle tabelle 2 e 3 vengono poi combinate al fine di categorizzare il tumore in uno dei quattro stadi riportati nella tabella seguente.

stadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1 mi	
	T1	N1 mi	
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Ogni T	N3	M0
IV	Ogni T	Ogni N	M1

I3: classificazione in stadi del carcinoma mammario - AJCC 2017 (8a edizione).¹⁴

La mia tesi sarà incentrata sul tumore di stadio IV, nello specifico di tipo luminale, sottotipo tumorale che verrà descritto successivamente.

1.4 DIAGNOSI DI TUMORE METASTATICO

Nel 6-7% dei casi il tumore della mammella si presenta già alla diagnosi in fase avanzata.² Il processo diagnostico delle pazienti con carcinoma mammario avanzato viene innescato o dalla presenza di

segni e sintomi caratteristici o dal riscontro di elementi sospetti agli esami clinici, laboratoristici e/o strumentali.²³

Fondamentale è quindi intraprendere un percorso diagnostico che ha inizio con una accurata anamnesi della paziente sia personale che familiare associata all'esame obiettivo della mammella e dei tessuti circostanti compresi i linfonodi e all'esame obiettivo generale. Saranno necessari, inoltre, esami ematochimici quali emocromo con formula e profilo biochimico al fine di valutare l'idoneità della paziente a ricevere trattamento oncologico e per valutare la presenza di disfunzioni d'organo e comorbidità associate.²³

La biopsia in caso di malattia metastatica de novo è necessaria per poter giungere alla diagnosi istologica, se possibile è necessario farla su lesione primitiva, nel caso non fosse realizzabile allora può essere svolta su lesione secondaria. In caso invece di recidiva di malattia può essere utile svolgere la biopsia della lesione secondaria, in precedenza già svolta su tumore primitivo in stadio precoce, con l'obbiettivo di confermare la diagnosi e aggiornare il profilo biologico tumorale.²³

In caso di recidiva o progressione di malattia lo status di recettori ormonali e/o di HER2 può modificarsi in circa il 20% e 10% dei casi, rispettivamente. Tuttavia, non esiste un consenso univoco sul valore predittivo di un'eventuale modifica di tali parametri.²³

Gli **esami strumentali**²³ necessari per la stadiazione delle pazienti con tumore mammario avanzato sono:

1. Tomografia computerizzata (TC) del torace e dell'addome;
2. Scintigrafia ossea preferibilmente con tomografi ibridi SPECT/TC per la maggior specificità d'indagine;
3. tomografia a emissione di positroni (PET) con 2-fluoro-2deossi-D-glucosio (18F-FDG) da utilizzare qualora le metodiche convenzionali non siano conclusive per la maggior accuratezza di diagnostica nella ricerca delle metastasi a distanza a livello scheletrico e viscerale (ad eccezione dell'encefalo);
4. Nel sospetto di coinvolgimento del midollo spinale la RM del rachide può essere indicata al fine di definire necessità, tempistiche e tipologia di eventuale trattamento locale;
5. Nella pratica clinica è possibile per i sottotipi tumorali più predisposti a disseminazione encefalica, quali forme HER2 positive e triplo negative, o in caso di sintomatologia suggestiva richiedere un'espansione della TC toraco-addominale all'ambito encefalico o richiedere RM encefalica.

La scelta su una metodica di stadiazione rispetto ad un'altra non ha un vantaggio in termine di sopravvivenza pertanto è a discrezione del medico richiedente, è però fondamentale che il metodo scelto venga usato anche nelle successive valutazioni per garantirne la confrontabilità.²³

Presso l'Ospedale Policlinico San Martino lo stadio di malattia viene di solito valutato con TC total body e scintigrafia ossea.

Il **monitoraggio per la risposta al trattamento** a oggi non presenta un'indicazione standardizzata, l'algoritmo più diffuso prevede una valutazione periodica clinico-laboratoristica ed esami strumentali con il fine di individuare reperti indicativi di progressione della malattia, di limitare gli effetti avversi di terapie inefficaci e di evitare l'interruzione di quelle efficaci.

Nella pratica clinica il monitoraggio viene svolto ogni 3-4 mesi ma le tempistiche possono essere modificate sulla base della singola paziente e della sua storia clinica tenendo in considerazione anche la cinetica di malattia, l'estensione, le sedi coinvolte ed il tipo di trattamento.²³

1.5 CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE

Tramite la biopsia è possibile stratificare il tumore suddividendolo in sottotipi sulla base delle caratteristiche molecolari studiate tramite tecniche di immuno-istochimica (IHC) e ibridazione in situ (ISH).

Le caratteristiche molecolari studiate tramite IHC e ISH necessari alla suddivisione in sottotipi sono:

1. **Ki67**: antigene espresso dalla cellula in ciascuna delle fasi del ciclo cellulare ad eccezione di G0; è indice di attività proliferativa delle cellule tumorali. Assume valenza prognostica e predittiva di risposta alla chemioterapia. Generalmente, si parla di velocità di replicazione bassa se il suo valore è <20%, alta se >20%.^{10,24}
2. **Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)**: nelle pazienti che presentano sovraespressione di questa proteina è possibile intervenire con terapie mirate anti-HER2, assumendo la definizione di fattore predittivo (fattore che correlato all'eventuale efficacia di un trattamento antitumorale), per questa classe di farmaci. All'IHC è possibile individuare 4 livelli di positività di espressione di questa proteina classificati da 0 a 3+:
 - I tumori HER2 3+ vengono considerati HER2-positivi;

- Se lo score risulta 2+ vengono considerati dubbi e in questo caso è necessario studiare la presenza di amplificazione genica all'ISH per poter poi stratificare il tumore come HER2-positivo o HER2-negativo;
- Vengono considerati HER2-negativi se lo score è 0 o 1+ o 2+ con ISH non amplificata.

All'interno dei tumori HER2-negativi circa la metà esprime bassi livelli di HER2, ovvero HER2 1+ o 2+ con ISH negativa, ed è pertanto definita HER2-low.²³

Ad oggi i tumori HER2-low, protagonisti della ricerca oncologica degli ultimi anni, non devono essere considerati un'entità molecolare distinta quanto un gruppo eterogeneo di tumori, la cui biologia è guidata principalmente dall'espressione dei recettori ormonali.²⁵

Recentemente la definizione dello status HER2-low ha acquisito importanza in quanto predittivo di risposta a nuovi anticorpi farmaco-coniugati anti-HER2 quali il trastuzumab deruxtecan (T-DXd).²³

Dal punto di vista prognostico invece lo status di HER2-low non sembra avere valore, molti studi infatti non hanno identificato un differenze significative in termini di sopravvivenza tra HER2-negativi e HER2-low con stessa espressione dei recettori ormonali.²⁵

3. **Recettori ormonali (ER e PgR):** i recettori estrogenici (ER) e progestinici (PgR) possono essere iperespressi a livello delle cellule tumorali e sono predittivi di risposta alla terapia anti-ormonale. Questi recettori vengono studiati con IHC e la positività è definita per livelli di immuno-reattività nucleare compresi tra 1% e 100%. Nonostante la soglia inferiore di positività sia dell'1% i dati a supporto di impiego di endocrinoterapia nei pazienti con valori tra 1 e 10% sono limitati e controversi.²³

Sulla base della diversa espressione di tale profilo recettoriale è possibile suddividere le neoplasie mammarie in quattro sottotipi, riportati nell'elenco puntato sottostante, fondamentali per inquadrare il tumore, intraprendere il corretto percorso terapeutico e poter prevedere la prognosi della paziente.

- **LUMINALI A:** sono caratterizzati dalla positività dei recettori ormonali, HER2 negativi e bassa attività proliferativa con Ki67 < 20%. Sono le neoplasie a prognosi migliore tra i 4 sottotipi.¹⁴
- **LUMINALI B:** si dividono a loro volta in due sottogruppi ovvero i **luminali B/HER2 positivi** che presentano recettori ormonali positivi, HER2 positivo (quindi con score 3+ o

2+ con amplificazione all'ISH) e qualsiasi valore di Ki67 e di conseguente attività proliferativa e i **luminali B/HER2 negativi** a recettori positivi, HER2 negativo e alta attività proliferativa. Sono forme prognosticamente peggiori rispetto ai luminali A, presentando un rischio di recidiva elevato. ¹⁴

- **HER2 POSITIVI (NON LUMINALI)**: in questa forma vi è iperespressione di HER2 e recettori ormonali negativi. ¹⁴
- **TRIPLO NEGATIVO**: sono tumori che non presentano positività di nessuno dei marker precedentemente descritti. Insieme ai precedenti (non luminali) sono quelli a prognosi peggiore. ¹⁴

Gruppo immunofenotipico	Caratteristiche immunofenotipiche
Luminali A	ER +, PgR + HER2 – Ki67 basso
Luminali B HER2 negativi	ER + HER2 – PgR – e/o Ki67 alto
Luminali B HER2 positivi	ER + HER2 + PgR +/- Ki67 basso/alto
HER2 positivi (non luminali)	ER/PgR – PgR – HER2 +
Triplo negativo	ER – PgR – HER2 –

14: sottotipi molecolare del carcinoma della mammella. ¹⁴

Per quanto concerne i sottotipi biologici, le forme luminali (positive per i recettori ormonali) costituiscono circa il 70% dei carcinomi, le forme HER2+ il 10-20% e infine le triplo negative 10-15%.²³

1.6 BIOMARCATORI PREDITTIVI

Come precedentemente indicato i marcatori descritti per la suddivisione dei sottotipi tumorali sono anche i principali fattori predittivi necessari per definire la strategia terapeutica nel carcinoma mammario avanzato, in particolare assumono un ruolo rilevante nella decisione terapeutica lo status di ER, PR e HER2.²³

Così come indicato nell'ambito della diagnosi del tumore metastatico a pag. 17, laddove possibile, in pazienti con recidiva o progressione di malattia, la biopsia di un sito metastatico andrebbe eseguita al fine di rivalutare il profilo biologico. Infatti, in caso di recidiva/progressione, lo status di recettori ormonali e/o di HER2 può modificarsi in circa il 20% e 10% dei casi, rispettivamente. Tuttavia, non vi è un consenso univoco in merito al valore predittivo di un'eventuale modifica di tali parametri.²³

Tra i markers necessari alla suddivisione in sottotipi ricordiamo assumere un ruolo anche di fattore predittivo i **recettori ormonali** predittivi di beneficio della terapia anti-ormonale, **HER2** predittivo di target therapy anti-HER2 e **HER2-low** predittivo di risposta ai nuovi anticorpi farmaco-coniugati anti-HER2 come il T-DXd.²³

Altri tra i marker predittivi più rilevanti ai fini terapeutici sono il (programmed death-ligand 1) PD-L1, le mutazioni a carico della subunità catalitica alfa della fosfatidil-inositolo 3-chinasi (PIK3CA) e le mutazioni germinali di BRCA1/2.²³

Il **PD-L1** viene valutato con IHC su campione bioptico ed è predittivo di risposta al trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari utilizzati in pazienti con carcinoma triplo negativo in stadio avanzato.²³

L'espressione di questo marker è soggetta a variabilità temporale e spaziale, difatti ha tendenzialmente una maggior espressione nel tumore primitivo rispetto alle lesioni metastatiche e tra le stesse metastasi presenta un'espressione variabile con livelli più bassi in sede ossea ed epatica e più alti in sedi quali i linfonodi e i polmoni. La diversa distribuzione spaziale suggerisce che è preferibile eseguirne la valutazione su tessuto tumorale primitivo o, nel caso questo non fosse possibile, su campioni di lesioni metastatiche preferendo sedi che mostrano tipicamente maggior espressione.²³

Le **mutazioni di PIK3CA** rappresentano markers predittivi di risposta all'inibitore α -selettivo di PI3K alpelisib in pazienti con carcinoma mammario recettori ormonali-positivi/HER2-negativo, generalmente in questo tumore la mutazione di PIK3CA si riscontra nel 30-40% dei casi.

Questa mutazione può essere studiata con reazione a catena della polimerasi (PCR) sia su DNA tumorale circolante (biopsia liquida) sia su campione tissutale. Generalmente viene studiata a partire dalla biopsia liquida, nel caso risultasse negativa è possibile ripetere il test su tessuto tumorale.²³

La valutazione delle **mutazioni germinali di BRCA1/2** in pazienti con carcinoma mammario avanzato HER2-negativo è indicata per valutare la candidabilità al trattamento con inibitori della poli-(ADP-ribosio)-polimerasi (PARP), indipendentemente dall'età o dalla familiarità. Il riscontro di una variante patogena germinale di BRCA1/2 consente l'accesso al trattamento con olaparib o talazoparib in pazienti con tumore mammario triplo negativo e a talazoparib in pazienti con patologia HR+/HER2-.²³

Per le indicazioni complete all'esecuzione del test genetico BRCA1/2 si rimanda a pagina 6.

Infine, le mutazioni a carico del **gene del recettore per gli estrogeni alfa (ESR1)** sono associate a una ridotta sensibilità al trattamento con inibitori dell'aromatasi in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-.²³

CAPITOLO 2: TERAPIA DEL TUMORE MAMMARIO METASTATICO RECETTORI ORMONALI-POSITIVI/HER2-NEGATIVO

2.1 TERAPIA DI PRIMA LINEA

Come precedentemente accennato la mia tesi è incentrata sui tumori luminali recettori ormonali-positivi/HER2 negativi metastatici.

La terapia di prima linea per questi tumori secondo le linee guida ESMO-AIOM prevede come standard l'utilizzo della combinazione degli inibitori CDK4/6 (CDK4/6i) e terapia endocrina (ET).²³

La chemioterapia rappresenta invece un'opzione terapeutica di I linea solo nei casi di imminente pericolo di insufficienza d'organo o crisi viscerale.²³

Gli **inibitori di CDK4/6** attualmente in uso sono 3: palbociclib, ribociclib e abemaciclib.

Complessivamente, i dati disponibili in questo setting mostrano che i tre inibitori di CDK4/6 hanno simile efficacia in termini di risposta clinica, controllo di malattia, sopravvivenza libera da progressione, ritardo nell'utilizzo della chemioterapia, e impatto sulla qualità di vita, sebbene si caratterizzino per spettri di tossicità differenti.²³

Negli studi di prima e seconda linea che utilizzavano ribociclib (Monaleesa 2, 7 e 3) e in uno studio di seconda linea che utilizzava abemaciclib (Monarch-2), è stato osservato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza globale (overall survival, OS) (HR 0,72-0,76). I due studi di fase III che hanno utilizzato palbociclib (Paloma-2 e -3) non hanno riportato un beneficio significativo in termini di OS nella popolazione di pazienti, sebbene entrambi fossero chiaramente positivi per l'endpoint primario, ovvero la sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS). Ciò potrebbe essere dovuto a una selezione meno rigorosa dei pazienti reclutati, a una minore potenza di questo farmaco nell'inibire CDK 4/6 o a fattori correlati alla post-progressione della malattia con palbociclib.²⁶

Nel caso di intolleranza a uno di questi farmaci l'AIFA consente il passaggio a un'altra molecola della stessa classe pur mantenendo immutata l'endocrinoterapia associata.²³

Dal punto di vista biologico nel tumore della mammella i recettori ormonali promuovono la progressione nel ciclo cellulare sovra regolando la produzione di ciclina D, fattore chiave del passaggio dalla fase G1 di latenza alla fase S di attiva sintesi di DNA, RNA e proteine. La ciclina D attivata forma un complesso con le chinasi CDK4/6, questo ultimo agisce fosforilando Rb, una

proteina soppressore tumorale. Rb fosforilata facilita l'espressione di geni coinvolti nella transizione cellulare alla fase S rilasciando il fattore di trascrizione E2F normalmente soppresso da Rb.²⁷

L'utilizzo di CDK4/6i deprime l'attivazione di questo processo e previene la proliferazione cellulare. I meccanismi con cui questi farmaci inducono l'arresto cellulare in G1 possono essere diversi, tra cui quiescenza, senescenza o autofagia. Una caratteristica riscontrata in diversi studi è la capacità di abemaciclib e palbociclib di arrestare il ciclo cellulare e inoltre di favorire l'immunogenicità delle cellule tumorali richiamando cellule immunitarie nel microambiente tumorale.²⁷

Prima di poter parlare delle scelte in termini di farmaci appartenenti alla categoria dell'endocrinoterapia è bene distinguere tra malattia endocrino-sensibile, endocrino resistente primaria ed endocrino resistente secondaria.

malattia endocrino-sensibile	Paziente endocrino-naïve o ricaduta dopo più di 12 mesi dall'interruzione dell'inibitore dell'aromatasi impiegato nel trattamento dello stadio precoce.
Endocrino-resistenza primaria	Recidiva di malattia nel corso dei primi due anni di trattamento endocrino adiuvante, o progressione entro i primi 6 mesi di trattamento endocrino per la malattia avanzata.
Endocrino-resistenza secondaria	Recidiva di malattia in corso di trattamento endocrino adiuvante dopo i primi due anni dall'inizio dello stesso, o recidiva entro 12 mesi dal completamento dell'endocrinoterapia adiuvante o progressione dopo 6 mesi dall'avvio di un trattamento endocrino per la malattia avanzata.

I4: definizioni secondo la 5a consensus Advanced Breast Cancer (ABC5).²³

Il meccanismo alla base dell'endocrino-resistenza è dovuto generalmente o ad alterazione del pathway dei recettori ormonali o per l'alterazione di pathway di segnalazione di fattori di crescita a monte.²⁸

Uno dei meccanismi di resistenza primaria è la perdita di espressione dei recettori ormonali da parte delle cellule tumorali, questa conversione è stata osservata nel 10-20% dei casi e questo sottolinea l'importanza di rivalutare i marker tumorali in seguito a progressione di malattia. Alcune delle

modalità alla base di questo processo sono alterazioni epigenetiche, ipossia, sovraespressione di HER2 e attivazione della via della mitogen-activated protein kinase (MAPK) la quale si associa alla repressione trascrizionale del gene ER con conseguente resistenza endocrina. A differenza della resistenza secondaria, nella primaria le mutazioni del gene recettore estrogenico alfa (ESR1) sono rare.²⁸

ESR1 codifica per ERalfa, la mutazione di questo gene è frequente nelle pazienti metastatiche trattate con gli inibitori dell'aromatasi e secondo gli studi SoFEA e EFACT risulta essere, se espresso, un predittore negativo di risposta a questo tipo di terapia.²⁸

Nella scelta della terapia endocrina da associare all'inibitore di CDK4/6, un inibitore dell'aromatasi è da prediligersi nei casi di malattia metastatica de novo, nei casi in cui l'inibitore dell'aromatasi non sia stato utilizzato come trattamento neo-/adiuvante o quando la ricaduta è avvenuta dopo più di 12 mesi dall'interruzione dell'inibitore dell'aromatasi impiegato nel trattamento dello stadio precoce (endocrino-sensibilità). In quest'ultimo caso, non è emerso alcun vantaggio nel preferire l'utilizzo del fulvestrant all'inibitore dell'aromatasi in associazione a inibitore di CDK4/6, come supportato dallo studio di fase II PARSIFAL.²³

In caso di ricaduta precoce in corso di endocrinoterapia adiuvante o entro i 12 mesi dalla sua interruzione, l'associazione con fulvestrant è invece lo standard di trattamento.²³

L'endocrinoterapia di prima linea senza associazione a inibitore di CDK4/6 dovrebbe essere impiegata solo in rari casi selezionati, in pazienti con performance status scadente o con comorbidità che, a giudizio clinico, ne controindichino l'utilizzo.²³

2.2 TERAPIA DI II LINEA

La progressione del paziente a inibitori di ciclina rappresenta una difficile sfida per l'oncologo. Il trattamento di II linea, infatti, è molto meno standardizzato e le diverse opzioni disponibili devono essere attentamente valutato.

La scelta è più semplice nelle pazienti che presentano una mutazione target: elacestrant è indicato nel soggetto con mutazione di ESR1²⁹, mentre le pazienti con mutazione di BRCA possono essere avviate a talazoparib, appartenente alla categoria degli inibitori di PARP³⁰. Definire quale trattamento clinico sia migliore è invece molto più complesso nelle pazienti senza alcuna mutazione target.

Esistono infatti le seguenti opzioni terapeutiche:

- **Everolimus ed exemestane:** questa associazione prevede un farmaco inibitore di mechanistic target of rapamycin (mTOR), protein-chinasi che favorisce crescita e proliferazione cellulare, e un inibitore dell'aromatasi (endocrinoterapia).

La combinazione di everolimus ed exemestane è stata approvata in seguito ai risultati dello studio BOLERO-2. Tale studio ha randomizzato 724 pazienti con tumour mammario luminal-like refrattario a letrozolo o anastrozolo a ricevere everolimus ed exemestane o placebo ed exemestane.

L'aggiunta di everolimus ha determinato un incremento della PFS da 2.8 mesi a 6.9 mesi, nonché un miglioramento dell'OS da 4.1 mesi a 10.6 mesi.³¹

L'assunzione di questi farmaci avviene per via orale, le rispettive compresse (everolimus 10 mg/die ed exemestane 25mg/die) devono essere assunte una volta al giorno. Tra gli effetti collaterali i più rilevanti da citare sono la stomatite, rash cutaneo, riduzione dell'appetito e iperglicemia. Altri effetti collaterali sono fatica, diarrea, nausea e vomito, tosse, disgeusia, cefalea, perdita di peso, dispnea, artralgia, epistassi, edema periorale, piressia, incremento dell'aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT), stipsi, polmoniti, trombocitopenia, astenia, prurito, insonnia e lombalgia.³¹

Al fine di prevenire l'insorgenza di mucositi orali in pazienti trattati con everolimus, la profilassi con collutori a base di desametasone è incoraggiata nella pratica clinica.²³

Everolimus può provocare iperglicemia e iperinsulinemia in particolare durante i primi 3 mesi di terapia.³²

Questo effetto collaterale sembra essere dovuto alla compromissione della funzione delle cellule β pancreatiche, aumento della degradazione del glicogeno nel fegato e resistenza all'insulina, che compromette l'assorbimento del glucosio nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo.³²

- **Capecitabina:** farmaco chemioterapico somministrato per via orale a una dose di 1,250mg/m² per due settimane e sospeso per una settimana per poi riprendere il ciclo. È controindicato in pazienti con insufficienza renale severa, insufficienza epatica, storia di reazioni avverse a farmaci 5-FU-type, severa leucopenia/neutropenia/trombocitopenia o deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD).

Pertanto, per poter prescrivere questo farmaco è fondamentale valutare geneticamente la presenza di mutazioni di DPD per valutare eventuale riduzione di dose o per evitarne la somministrazione in rari casi di mutazione in omozigosi.³³

È un farmaco generalmente ben tollerato, la maggior parte degli eventi avversi è di basso o medio grado di intensità e gestibile con la riduzione di dose del farmaco o eventuale sospensione.

In particolare, uno studio multicentrico di fase II aveva valutato l'efficacia e la sicurezza della capecitabina nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico precedentemente trattate con una chemioterapia a base di taxano. In tale studio, risalente al 2003, il tempo medio alla progression risultava essere 3.5 mesi, con un OS di 10.1 mesi. ³⁴

Tra gli effetti collaterali in ordine di frequenza si annoverano: eritrodissiestesia palmo-plantare, diarrea, nausea e vomito. ³⁴

- **Chemioterapia a base di taxano:** la somministrazione di questi farmaci avviene per infusione endovena, è indicato prima dell'inizio della terapia la premedicazione a base di desametasone per prevenire nausea e vomito, effetto collaterale tipico della chemioterapia. ³⁵

Una metanalisi del 2015 comprendente 28 studi per un totale di 6871 pazienti, ha valutato l'efficacia dei regimi chemioterapici a base di taxano rispetto a regimi non contenenti questo agente. I risultati mostrano un incremento in termini di OS a favore dei soggetti trattati con paclitaxel o docetaxel (hazard ratio combinato 0.93, 95% CI 0.88 to 0.99, p = 0.002) . ³⁶

Gli effetti collaterali più frequenti sono neurotossicità e caduta dei capelli, meno frequenti invece la nausea e il vomito, più rilevanti in altri regimi chemioterapici. Non differisce invece da altri regimi chemioterapici per il rischio di leucopenia. ³⁶

La neurotossicità è legata alla minor protezione del sistema nervoso periferico rispetto al centrale, per cui i farmaci chemioterapici possono avere un effetto diretto e indiretto, tramite reazioni infiammatorie associate, sui neuroni periferici e sui nervi portando allo sviluppo di una neuropatia periferica chemioterapia-indotta. I sintomi acuti si manifestano entro ore o giorni dall'infusione venosa mentre sintomi persistenti si manifestano nel 68% dei casi a un mese dal completamento della chemioterapia e nel 30% dei casi a 5 mesi. I sintomi più frequenti sono sensitivi, in particolare dolore neuropatico, allodinia e iperalgesia. Inoltre, i taxani possono causare reazione allergica, motivo per cui vengono somministrati con infusione lenta durante le prime somministrazioni ³⁷

Nello specifico la neuropatia da taxani coinvolge fibre di piccolo diametro, alterando la propriocezione e manifestandosi come parestesie, disestesie e intorpidimento con distribuzione a calza (distale). Questa manifestazione è legata sia ad una azione diretta sui microtubuli, con alterazione del trasporto assonale e degenerazione distale del nervo, che ad uno stimolo indiretto del sistema immunitario e conseguente reazione infiammatoria locale. ³⁷

Un ulteriore effetto collaterale che ha impatto sulla qualità di vita delle pazienti sono i cambiamenti delle unghie sia alle mani che ai piedi, presente nel 34.9% dei casi nelle pazienti in terapia con docetaxel e 43.7% in terapia con paclitaxel. Le alterazioni ungueali sono il risultato di effetti citotossici diretti sulle cellule della matrice, che interessano la lamina ungueale, il letto ungueale, i

vasi sanguigni e il tessuto periungueale. L'utilizzo di oli e terapie topiche sembra prevenire e rallentare il coinvolgimento delle unghie.³⁸

- **Fulvestrant in monoterapia:** il fulvestrant è un farmaco antiestrogeno, la cui somministrazione avviene tramite iniezione intramuscolare da eseguire una volta ogni 28 giorni (eccetto la dose carico, che viene somministrata ogni 14 giorni unicamente durante il primo ciclo) con formulazione a lento rilascio, che lo rende di facile gestione.³⁹

Gli effetti collaterali non sono molti e tra questi i più frequenti sono artralgia (73%), vampate di calore (17%), fatica (11%), nausea (11%), lombalgia (9%), incremento della ALT (7%), mialgia (7%), ipertensione (7%), insonnia (7%), diarrea (6%), stipsi (6%), dolore alle estremità (6%), incremento della AST (5%), tosse (5%), anemia (4%), dispnea (4%) e edema periorale (4%), secondo la safety analysis dello studio registrativo FALCON per una dose di 500mg di Fulvestrant su 228 pazienti. Tale studio ha randomizzato 462 pazienti a ricevere fulvestrant 500 mg i.m. (ogni 14 giorni per il primo ciclo e ogni 28 dal ciclo successivo) o anastrozolo 1 mg al giorno con somministrazione orale. I risultati mostrano una migliore PFS nel braccio con fulvestrant (PFS mediana 16.6 mesi vs. 13.8 mesi nel braccio con anastrozolo), con particolare beneficio nelle pazienti senza metastasi viscerali.⁴⁰

Non esistono attualmente confronti head-to-head tra questi quattro schemi terapeutici.

Per questo, sono estremamente importanti gli studi di real-world per capire quale sia il trattamento più adeguato per ogni paziente.

CAPITOLO 3: IL PERCORSO DELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO CON RECETTORI ORMONALI-POSITIVI/HER2-NEGATIVO DAGLI INIBITORI DI CICLINE AL TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA: UN'ANALISI REAL-WORLD SU 701 PAZIENTI ARRUOLATE NELLO STUDIO GIM14/BIOMETA

3.1 MATERIALI E METODI

3.1.1 Disegno dello studio e popolazione di pazienti

La nostra analisi è stata condotta nell'ambito di uno studio multicentrico osservazionale retrospettivo/prospettico del Gruppo Italiano Mammella (GIM) (GIM14/BIOMETA study, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02284581).

Questo studio mira a valutare i pattern di trattamento e gli esiti in termini di sopravvivenza delle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico all'interno degli Istituti di ricerca appartenenti al GIM. La coorte prospettica include pazienti con diagnosi di tumore alla mammella metastatico successiva all'inizio dello studio per ogni centro (Aprile 2016 per il centro coordinatore, l'Ospedale Policlinico San Martino), mentre la coorte retrospettiva include pazienti con diagnosi di tumore metastatico da gennaio del 2000 fino all'inizio dello studio.

Per questa analisi, abbiamo selezionato i dati retrospettivi/prospettici delle pazienti trattate con inibitori CDK4/6 di I linea in combinazione a terapia endocrina tra maggio 2014 e giugno 2023. Le pazienti sono state trattate secondo pratica clinica in ogni istituto partecipante allo studio GIM14/BIOMETA.

Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico di riferimento di ogni istituto partecipante; il consenso informato scritto è stato richiesto alle pazienti incluse nella parte di studio prospettico, in accordo con le leggi italiane.

Lo stato di HER2 è stato valutato localmente su biopsia in stadio avanzato se disponibile, nel caso di indisponibilità la valutazione è avvenuta sui campioni di tumore primario.

3.1.2 Raccolta dati

Tutti i dati usati per la presente analisi sono stati desunti dal database elettronico GIM14/BIOMETA. Per ogni paziente sono state raccolte informazioni sul trattamento neo-/adiuvante, recidiva a distanza e sulla storia terapeutica per la malattia avanzata. La risposta tumorale all'imaging è stata valutata localmente. Lo stato dei recettori ormonali, Ki67 e l'espressione di HER2 è stato determinato dai

patologi di ogni sede. Lo stato dei recettori ormonali e di HER2 è stato valutato secondo le linee guida dell'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists in vigore al momento della valutazione.⁴¹ Lo stato di HER2-low è definito come uno score di 1+ o 2+ con ISH non amplificata. I tumori con score 0 sono stati definiti HER2-zero. La resistenza endocrina primaria e secondaria è stata definita secondo le linee guida dell'ESO-ESMO international consensus per il tumore della mammella metastatico. Nel dettaglio, la resistenza endocrina primaria è stata definita come recidiva durante i primi 2 anni di trattamento endocrino adiuvante. La resistenza endocrina secondaria è definita come una ricaduta durante il trattamento endocrino adiuvante successiva ai primi 2 anni o una ricaduta entro 12 mesi dal completamento del trattamento endocrino adiuvante.⁴²

3.1.3 Obiettivi dello studio

Obiettivo primario del nostro studio è stimare l'efficacia dei CDK4/6i in associazione alla terapia endocrina a seconda dello stato di HER2 e della sensibilità o resistenza (primaria/secondaria) endocrina. Per tanto gli endpoint primari sono definiti come la sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) e la sopravvivenza globale (overall survival, OS).

L'obiettivo secondario dell'analisi è valutare l'efficacia dei diversi trattamenti di seconda linea. L'endpoint secondario è quindi la sopravvivenza libera da progressione per la seconda linea di terapia (II line PFS).

3.1.4 Analisi statistica

La PFS è definita come il tempo tra l'inizio della terapia e la progressione o il decesso o l'ultima valutazione per le pazienti vive in assenza di progressione. L'OS è definita come il tempo tra la diagnosi di tumore metastatico e la morte della paziente.

Il follow-up mediano (median follow up, mFU) è stato calcolato con il metodo di Kaplan-Meier.

La PFS di seconda linea è definita come il tempo tra l'inizio della terapia di seconda linea e la progressione o il decesso. Il metodo di Kaplan-Meier è stato usato per stimare le curve di PFS in sottogruppi predefiniti; il confronto è stato effettuato tramite log-rank test. I sottogruppi predefiniti sono stati identificati secondo lo stato di HER2 (low o zero) e la endocrino-resistenza/sensibilità. Gli hazard ratio (HR) con gli intervalli di confidenza al 95% (CI) sono stati calcolati con i modelli di regressione di Cox univariati. Tutti i test condotti sono two-sided e un P value < 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

Le analisi statistiche sono state condotte con Stata, software version 16.1 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

3.2 RISULTATI

Da novembre 2015 a luglio 2023, 3832 pazienti con tumore della mammella metastatico sono state arruolate in 26 istituti nell'ambito dello studio GIM14/BIOMETA. La data di diagnosi della malattia metastatica doveva essere compresa tra gennaio 2000 e luglio 2023. Tra queste pazienti, 725 sono state trattate in prima linea con CDK4/6i. In totale 24 pazienti sono state escluse a causa di dati mancanti e 701 pazienti sono state considerate idonee per questa analisi; di quest'ultime 531 pazienti (75.7%) sono state arruolate nella coorte prospettica.

3.2.1 Valore prognostico dello stato her2-low nei pazienti trattati con CDK 4/6 inhibitors

Tra le 701 pazienti idonee, 365 (52%) presentavano tumori HER2-zero e 336 (48%) tumori HER2-low. Non sono state osservate differenze significative nelle caratteristiche tumorali tra le pazienti HER2-low e le pazienti HER2-zero (table 1).

	HER2 0 N (%) n=365	HER2 Low N (%) n=336	P value
Age at diagnosis of cancer, median (IQR) years	57 (46-66)	55 (44-66)	0.406
Age at diagnosis of metastatic disease, median (IQR) years	63 (52-71)	60 (51-71)	0.059
Age at diagnosis of metastatic disease			0.198
≤ 50 years	80 (21.9)	83 (24.7)	
51-60 years	79 (21.6)	86 (25.6)	
61-70 years	114 (31.2)	82 (24.4)	
> 70 years	92 (25.2)	85 (25.3)	
Cohort			0.052
Perspective	265 (72.6)	266 (79.2)	
Retrospective	100 (27.4)	70 (20.8)	
Menopausal status at breast cancer diagnosis			0.249
Pre-menopausal	277 (75.9)	262 (78.0)	
Post-menopausal	77 (21.1)	58 (17.3)	
Missing	11 (3.0)	16 (4.8)	
Histology			0.476

Ductal carcinoma	270 (74.0)	257 (76.5)	
Lobular carcinoma	65 (17.8)	53 (15.8)	
Others/missing	30 (8.2)	26 (7.7)	
Hormone receptor status on primary tumour sample			0.957
ER-negative/PR-negative	2 (0.5)	2 (0.6)	
ER-positive/PR-negative	37 (10.1)	34 (10.1)	
ER-negative/PR-positive	1 (0.3)	2 (0.6)	
ER-positive/PR-positive	324 (88.8)	298 (88.7)	
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)	
HER2 status on primary tumour sample			<0.001
HER2 0	335 (91.8)	67 (19.9)	
HER2 Low	29 (7.9)	265 (78.9)	
HER2 3+	1 (0.3)	4 (1.2)	
CDK 4/6 inhibitor used			0.686
Palbociclib	175 (47.9)	158 (47.0)	
Ribociclib	160 (43.8)	144 (42.9)	
Abemaciclib	30 (8.2)	34 (10.1)	
Type of endocrine therapy			0.553
Tamoxifen → AI	1 (0.3)	1 (0.3)	
Letrozole	218 (59.7)	192 (57.1)	
Anastrozole	7 (1.9)	2 (0.6)	
Exemestane	2 (0.5)	2 (0.6)	
Fulvestrant	94 (25.7)	101 (30.1)	
AI + LhRH	43 (11.8)	38 (11.3)	
Presentation of metastatic disease			0.092
Non visceral	38 (10.4)	40 (11.9)	
Bone-only	172 (47.1)	133 (39.6)	
Visceral	147 (40.3)	160 (47.6)	
Missing	8 (2.2)	3 (0.9)	
<i>De novo</i> metastatic disease			0.064
No	247 (67.7)	209 (62.2)	
Yes	108 (29.6)	124 (36.9)	
Missing	10 (2.7)	3 (0.9)	
Year of diagnosis of metastatic disease			0.003
≤ 2017	71 (19.4)	54 (16.1)	
2018-2019	170 (46.6)	125 (37.2)	
≥ 2020	124 (34.0)	157 (46.7)	

Table 1: caratteristiche della paziente e del tumore

L'età media alla diagnosi è 57 anni (46-66) per il gruppo HER2-zero e 55 (44-66) per il gruppo HER2-low, con una età mediana alla diagnosi di tumore metastatico rispettivamente di 63 e 60 anni.

In entrambi i sottogruppi, circa il 47% (n=175 per HER2-zero vs. n=158 per HER2-low) delle pazienti è stato trattato con palbociclib, 43% (n=160 per HER2-zero vs. n=144 per HER2-low) con ribociclib

e 10% (n=30 per HER2-zero vs. n=34 per HER2-low) con abemaciclib. 36.9% (n=124) delle pazienti con tumore metastatico HER2-low è stata diagnosticata con malattia avanzata de novo rispetto al 29.2% (n=108) delle pazienti con tumore HER2-zero.

Dopo un follow-up mediano di 24,8 mesi, non sono state riscontrate differenze significative in termini di PFS (PFS mediana 2,18 anni (IQR 1,07-NR) e 2,30 anni (IQR 1,01-5,37)) (p = 0,972). (figura 1) o OS (OS mediana oltre i 5 anni per entrambi i gruppi) (p = 0,398) (Figura 2) tra i sottogruppi HER2-zero e HER2-low.

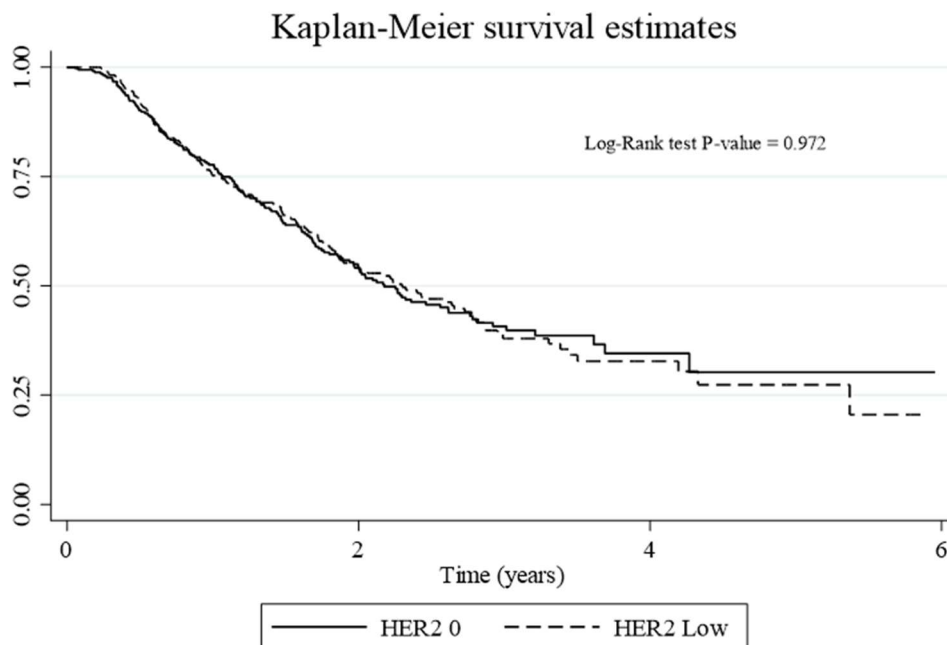


Figure 1: OS secondo lo status di HER2 (HER2-low vs. HER2-zero)

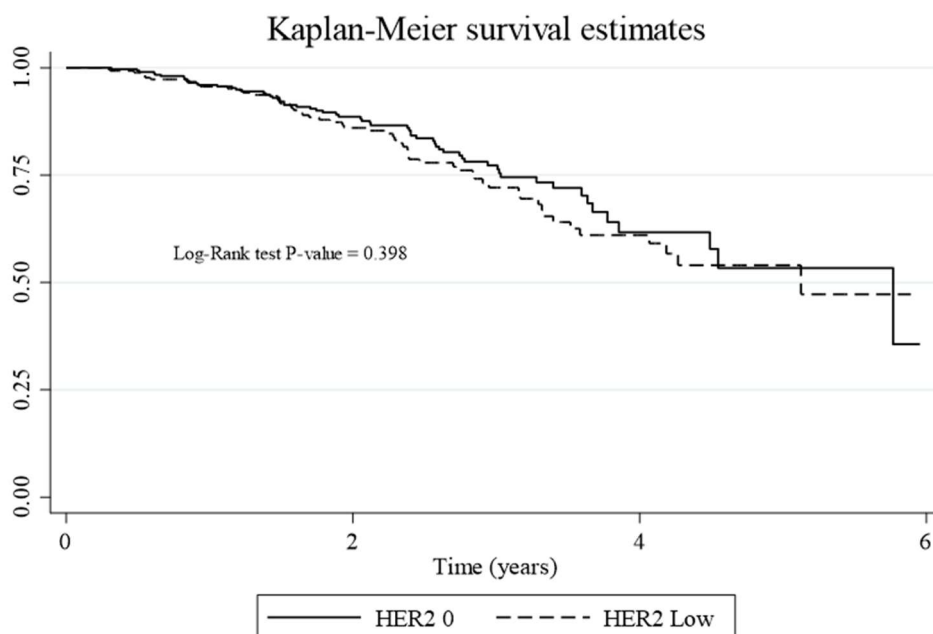


Figure 2: PFS di I linea secondo lo status HER2 (HER2-low vs. HER2-zero)

Per 231 soggetti è stato eseguito il confronto in merito allo stato di HER2 tra la biopsia del tumore primario la biopsia eseguita su localizzazione secondaria.

65 pazienti di 149 (43.6%) con tumore primario HER2-zero hanno mostrato espressione HER2-low alla biopsia dello stadio avanzato. Tra 82 tumori primitivi HER2-low, 29 (35.4%) sono stati classificati come HER2-zero alla biopsia della lesione metastatica.

3.2.2 Efficacia di CDK 4/6 inhibitors in base alla resistenza/sensibilità al sistema endocrino

Complessivamente 426 pazienti (60.8%) sono state definite endocrino-sensibili, di queste 232 erano affette da malattia metastatica de novo. Il tumore è stato considerato endocrino-resistente secondario in 142 pazienti (20.2%) e primario in 54 pazienti (7.7%).

I dati sull'endocrino-resistenza/sensibilità non erano presenti nell'11.3% dei casi. (table 2)

Endocrine resistance/sensitivity classification	N (%) n=701
De novo metastatic disease	232 (33.1)
Endocrine sensitive	194 (27.7)
Secondary endocrine resistant	142 (20.3)
Primary endocrine resistant	54 (7.7)
Missing	79 (11.2)

Table 2: endocrino resistenza/sensibilità

Come atteso, il sottogruppo endocrino-sensibile ha mostrato una PFS mediana di 2.77 anni (IQR 1.36-NR) (figura 3).

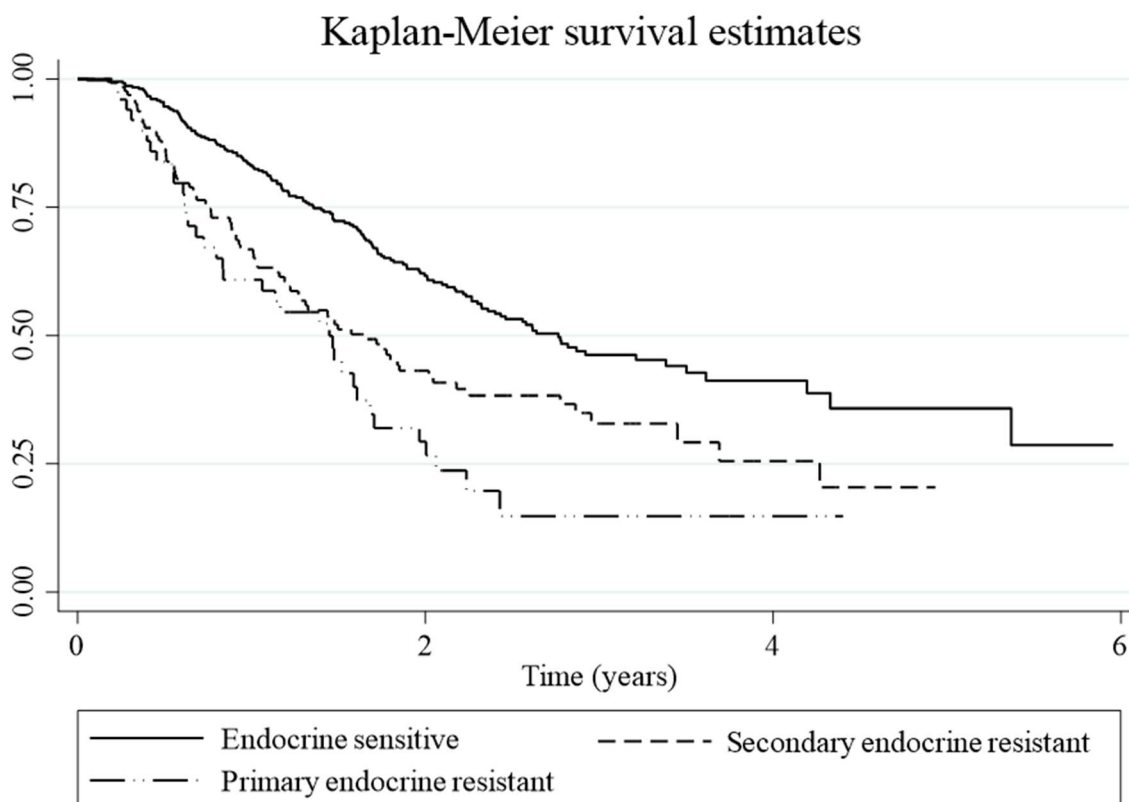


Figure 3: PFS a seconda dello stato di endocrino resistenza/sensibilità

La PFS mediana è stata di 1.66 anni (IQR 0.74-4.27) per il sottogruppo con endocrino-resistenza secondaria e 1.45 anni (IQR 0.62-2.06) per le pazienti con endocrino-resistenza primaria. Coerentemente, la OS mediana è stata rispettivamente di 5,77 anni (IQR 3,52-NR), NR (IQR 2,44-NR) e 2,72 (IQR 2,11-3,59) (Figura 4).

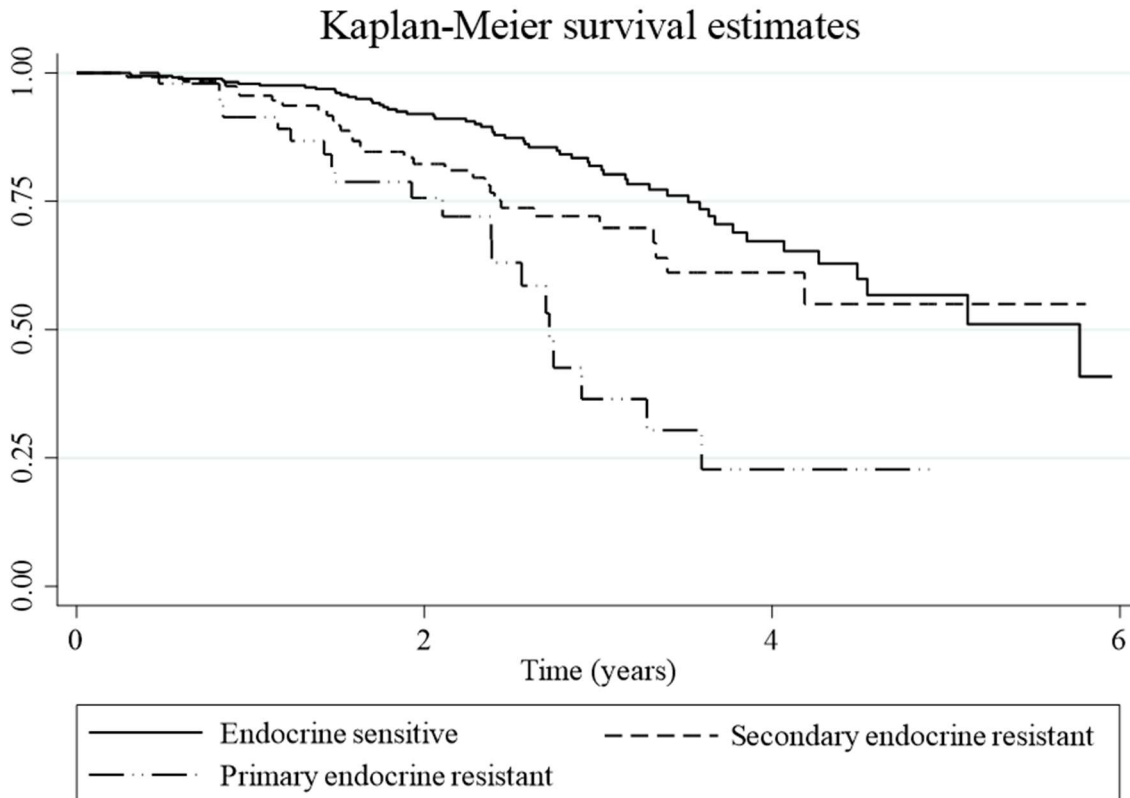


Figure 4: OS a seconda dello stato di endocrino resistenza/sensibilità

3.2.3 Trattamento di seconda linea

Tra le 275 pazienti che sono andate incontro a progressione tumorale, successivamente alla I linea di CDK4/6i il 40% (n=110) ha ricevuto chemioterapia (più frequentemente capecitabina o l'associazione taxano+bevacizumab), il 36% (n=98) ha ricevuto terapia endocrina (la maggior parte exemestane+everolimus o fulvestrant), il 2% (n=4) PARP inibitori o alpelisib, il 9% (n=24) ha proseguito con CDK4/6i anche durante la progressione infine all'1% delle pazienti sono stati somministrati altri trattamenti (n=3). Nel 13% dei casi (n=36) non sono stati riportati dati sulla seconda linea (tabella 3).

Type of second line	N (%) n=701
Died within 120 days	
First line ongoing	22 (3.0)
CT	404 (55.9)
OT	110 (15.9)
OT+CDK4/6	98 (14.8)
PARPi	24 (4.7)
Fulvestrant+Alpelisib	1 (0.3)
Others	3 (0.3)
Missing	3 (0.0)
	36 (5.2)

Table 3: trattamento di seconda linea

È stata quindi valutata l'efficacia dei più comuni agenti usati nella terapia di seconda linea, in particolare, abbiamo analizzato la II line PFS di capecitabina, chemioterapia con taxano (in associazione o meno con bevacizumab), di everolimus in combinazione con exemestane e di fulvestrant in monoterapia. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra queste 4 linee di farmaci ($p=0.188$), con una PFS mediana di 6.11 mesi per le pazienti trattate in seconda linea con capecitabina ((IQR 2.96-11.47), 5.06 mesi (IQR 2.99-9.99) per le pazienti in trattante con taxano, 5.39 mesi (IQR 2.53-9.03) per le pazienti sottoposte alla combinazione everolimus più exemestane e 6.44 mesi (IQR 3.38-NR) per i soggetti trattati con fulvestrant (figura 5).

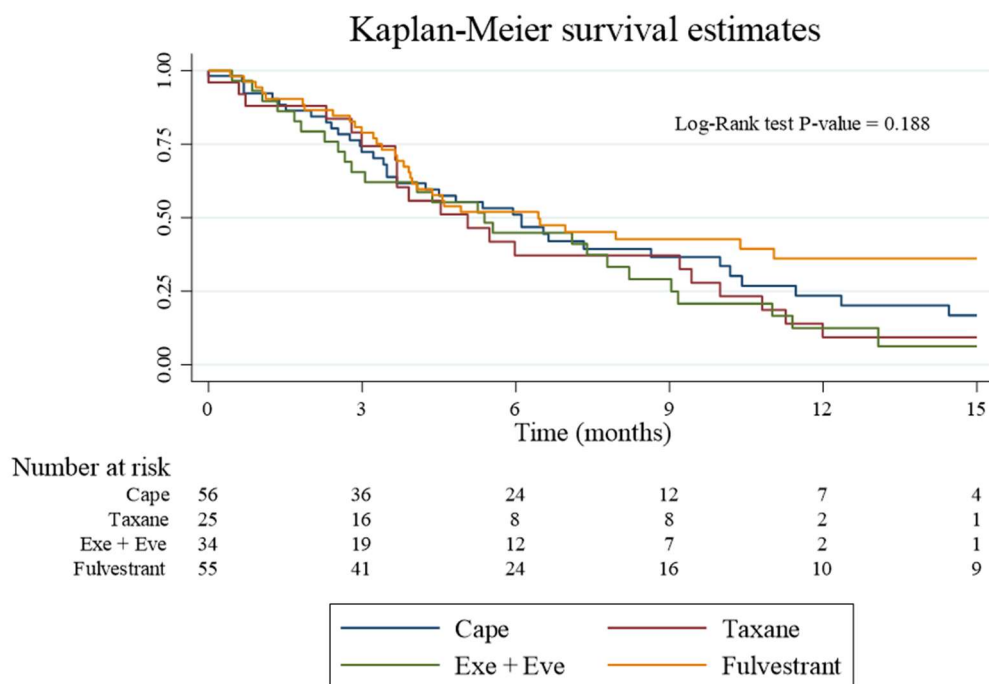


Figure 5: II line PFS

Abbiamo inoltre analizzato le caratteristiche basali delle pazienti in terapia con CDK4/6i che sono andate incontro a progressione in base al trattamento di seconda linea somministrato.

Tra le pazienti trattate con il fulvestrant in seconda linea, è stato riscontrato un tasso maggiore di malattia metastatica de novo (47.3%) rispetto alle pazienti trattate con le altre opzioni terapeutiche (10.7% capecitabina, 16% per la chemioterapia a base di taxano e 26.5% per la combinazione everolimus + exemestane) ($p < 0.001$). Analogamente, oltre alle pazienti con malattia metastatica de novo, quelle a cui è stato somministrato fulvestrant in seconda linea sono state più frequentemente classificate come endocrino-sensibili (40%) rispetto alle pazienti trattate con capecitabina (17.9%), chemioterapia a base di taxano (28%) ed everolimus + exemestane (20.6%) ($p < 0.001$) (tabella 4).

	Cape N (%) n=56	Taxane N (%) n=25	Exe+Eve N (%) n=34	Fulvestrant N (%) n=55	P value
Age at diagnosis of cancer, median (IQR) years	56 (45-66)	54 (48-59)	54 (42-60)	59 (46-70)	0.216
Age at diagnosis of metastatic disease, median (IQR) years	62 (51-72)	61 (54-67)	56 (47-64)	66 (53-73)	0.042
Age at diagnosis of metastatic disease					0.009
≤ 50 years	14 (25.0)	4 (16.0)	13 (38.2)	9 (16.4)	
51-60 years	12 (21.4)	8 (32.0)	8 (23.5)	10 (18.2)	
61-70 years	14 (25.0)	12 (48.0)	11 (32.3)	17 (30.9)	
> 70 years	16 (28.6)	1 (4.0)	2 (5.9)	19 (34.5)	
Cohort					0.011
Perspective	41 (73.2)	16 (64.0)	16 (47.1)	44 (80.0)	
Retrospective	15 (26.8)	9 (36.0)	18 (52.9)	11 (20.0)	
Menopausal status at breast cancer diagnosis					0.606
Pre-menopausal	40 (71.4)	20 (80.0)	24 (70.6)	43 (78.2)	
Post-menopausal	13 (23.2)	4 (16.0)	8 (23.5)	8 (14.5)	
Missing	3 (5.4)	1 (4.0)	2 (5.9)	4 (7.3)	
Histology					0.183
Ductal carcinoma	41 (73.2)	21 (84.0)	27 (79.4)	36 (65.4)	
Lobular carcinoma	13 (23.2)	3 (12.0)	3 (8.8)	14 (25.4)	
Others/missing	2 (3.6)	1 (4.0)	4 (11.8)	5 (9.1)	
Hormone receptor status on primary tumour sample					0.386
ER-negative/PR-negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	
ER-positive/PR-negative	7 (12.5)	4 (16.0)	7 (20.6)	4 (7.3)	
ER-negative/PR-positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	
ER-positive/PR-positive	49 (87.5)	21 (84.0)	27 (79.4)	48 (87.3)	
CDK 4/6 inhibitor used					0.119
Palbociclib	34 (60.7)	15 (60.0)	23 (67.6)	30 (54.5)	
Ribociclib	15 (26.8)	10 (40.0)	9 (26.5)	24 (43.6)	
Abemaciclib	7 (12.5)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (1.8)	
Presentation of metastatic disease					0.344
Non visceral	5 (8.9)	3 (12.0)	3 (8.8)	4 (7.3)	
Bone-only	27 (48.2)	6 (24.0)	17 (50.0)	28 (50.9)	

Visceral	21 (37.5)	16 (64.0)	14 (41.2)	23 (41.8)	
Missing	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
<i>De novo</i> metastatic disease					<0.001
No	49 (87.5)	21 (84.0)	25 (73.5)	29 (52.7)	
Yes	6 (10.7)	4 (16.0)	9 (26.5)	26 (47.3)	
Missing	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Year of diagnosis of metastatic disease					0.854
≤ 2017	16 (28.6)	7 (28.0)	12 (35.3)	20 (36.4)	
2018-2019	30 (53.6)	11 (44.0)	17 (50.0)	25 (45.4)	
≥ 2020	10 (17.9)	7 (28.0)	5 (14.7)	10 (18.2)	
Endocrine resistance/sensitivity classification					<0.001
De novo metastatic disease	6 (10.7)	4 (16.0)	9 (26.5)	26 (47.3)	
Endocrine sensitive	10 (17.9)	7 (28.0)	7 (20.6)	22 (40.0)	
Secondary endocrine resistant	21 (37.5)	9 (36.0)	11 (32.3)	2 (3.6)	
Primary endocrine resistant	10 (17.9)	5 (20.0)	5 (14.7)	1 (1.8)	
Missing	9 (16.1)	0 (0.0)	2 (5.9)	4 (7.3)	

Table 4: caratteristiche basali dei sottogruppi del trattamento di seconda linea

Considerando la sede delle metastasi, il tasso di pazienti con un coinvolgimento solo osseo è risultato simile tra le pazienti trattate con fulvestrant, capecitabina ed everolimus + exemestane (rispettivamente 50.9% vs. 48.2% vs. 50%) e molto inferiore nelle pazienti trattate con taxano (24%) ($p < 0.344$). La PFS di I linea è stata valutata anche in funzione della scelta terapeutica in II linea: pazienti trattate con capecitabina hanno presentato una I line PFS a CDK4/6i pari a 0.93 anni (IQR 0.55-1.48), quelle a cui è stato somministrato taxano a 0,50 (IQR 0,38-0,97), quelle trattate con everolimus + exemestane a 1,65 (IQR 1,14-2,00) e quelle che hanno ricevuto fulvestrant a 1,64 (IQR 0,98-2,30).

3.3 DISCUSSIONE

In questa analisi dello studio osservazionale, multicentrico, retrospettivo/prospettico GIM14/BIOMETA abbiamo analizzato i possibili fattori predittivi di efficacia di CDK 4/6i (stato HER2low e sensibilità/resistenza endocrina) e abbiamo confrontato l'efficacia delle opzioni terapeutiche di II linea attualmente disponibili. Non sono state riscontrate differenze significative tra le pazienti con tumore alla mammella HER2-low e quelle con tumore HER2-zero né in termini di PFS né in termini di OS. Differentemente, in una recente metanalisi che include 9 studi e 2705 pazienti trattate con CDK4/6i, le pazienti con tumore HER2-low a confronto con HER2-zero riportavano una PFS minore (HR: 1.22, 95% CI 1.10-1.35, $p < 0.001$) e una OS inferiore (HR: 1.22, 95% CI 1.04-1.44, $p = 0.010$).⁴³

Tuttavia, un'ulteriore metanalisi che ha valutato le pazienti con tumore alla mammella metastatico recettori ormonali-positivo non ha riscontrato differenza in termini di PFS tra le pazienti HER2-low e HER2-zero.⁴⁴

Secondo i nostri risultati gli inibitori delle CDK4/6 sono più efficaci nelle pazienti considerate endocrino-sensibili meno nelle pazienti che hanno sviluppato resistenza endocrina secondaria rispetto a quelle endocrino-sensibili e ancora meno nelle pazienti definite endocrino-resistenti primarie. I principali studi registrativi di palbociclib, ribociclib e abemaciclib hanno valutato l'efficacia del farmaco corrispondente rispetto al placebo^{45,46,47,48,49,50}, ma, questa è la prima analisi che mette a confronto l'efficacia dei CDK4/6i nei tre differenti sottogruppi.

Passando al trattamento di seconda linea, non abbiamo riscontrato nessuna differenza significativa tra le opzioni terapeutiche disponibili, con una PFS mediana di seconda linea pari a 6.11 mesi per il sottogruppo trattato con capecitabina, 5.06 mesi per le pazienti trattate con chemioterapia a base di taxano, 5.39 mesi per il sottogruppo everolimus + exemestane e 6.44 mesi per i soggetti che hanno ricevuto fulvestrant. Esaminando nel dettaglio caratteristiche di base delle pazienti in base al trattamento di seconda linea, abbiamo riscontrato che coloro che hanno ricevuto fulvestrant presentavano un profilo tumorale a prognosi più favorevole con una più frequente presentazione di malattia metastatica de novo e con il solo coinvolgimento osseo. Inoltre, le pazienti che erano state trattate con fulvestrant erano quelle che avevano maggiormente beneficiato dei CDK 4/6i in I linea (I line PFS=1.64 anni).

I nostri dati suggeriscono che l'efficacia del trattamento di seconda linea è fortemente correlata alle caratteristiche della paziente e alla performance del trattamento di prima linea con CDK4/6i. Questo implica che la terapia endocrina dovrebbe essere tenuta in considerazione per le pazienti con lesioni

metastatiche indolenti e una lunga PFS con CDK4/6i, mentre gli agenti chemioterapici sono da considerarsi indicati nelle pazienti con malattia più aggressiva o con metastasi viscerali. Questi risultati sono particolarmente importanti se messi in relazione alla recente presentazione dello studio DESTINY-breast06. In questo studio 866 pazienti con tumore recettori ormonali-positivi/HER2low o HER2ultralow e mai sottoposte a chemioterapia (chemioterapia- naïve) nel setting metastatico sono state randomizzate a ricevere T-DXd o un trattamento a scelta del medico. I soggetti assegnati al braccio TDX-d hanno mostrato una PFS significativamente più lunga rispetto a quelli nel braccio di trattamento a scelta del medico, sia per i sottogruppi HER2-low (HR 0.62, 95% CI 0.51-0.74, $p < 0.0001$, mPFS 13.2 mesi vs. 8.1 mesi, rispettivamente) che nel sottogruppo HER2-ultralow (HR 0.78, 95% CI 0.50-1.21, mPFS 13.2 mesi vs. 4.9 mesi).⁵¹

I dati forniti dal nostro studio consentono ai clinici di valutare meglio quale opzione terapeutica scegliere in II linea, alla luce delle caratteristiche basali del paziente e alla luce dell'efficacia ed effetti collaterali degli altri agenti disponibili.

Il nostro studio presenta diversi **limiti** che devono essere tenute in considerazione. In primo luogo, i nostri dati derivano da un registro retrospettivo/prospettico, quindi non è stata effettuata una revisione centralizzata dei campioni di tessuto né una valutazione centralizzata della malattia. In secondo luogo, in relazione alla selezione del trattamento di seconda linea, non è stata messa in atto una randomizzazione ma la scelta è stata effettuata dal singolo medico sulla base della propria esperienza e delle caratteristiche delle pazienti. Infine, a causa del disegno osservazionale, la variabilità delle caratteristiche della popolazione di pazienti e le variazioni nei tempi e metodi di valutazione del tumore possono aver influito significativamente sui nostri risultati. D'altra parte, le pazienti incluse nella presente analisi sono state arruolate principalmente nel registro prospettico e lo studio GIM14/BIOMETA fornisce una visione completa e senza precedenti delle scelte e dell'iter terapeutico scelto dagli oncologi italiani.

3.4 CONCLUSIONI

I CDK4/6i rappresentano un trattamento efficace e dovrebbero essere utilizzati in prima linea indipendentemente dallo stato di HER2 (low/zero). Dalla nostra analisi real-world appare come gli agenti di seconda linea approvati non differiscano in termini di PFS e pertanto la scelta del trattamento dovrebbe essere accuratamente valutata sulla base delle caratteristiche delle pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) C_17_notizie_3897_0_file.Pdf. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_3897_0_file.pdf (accessed 2024-05-13).
- (2) 2023_AIOM_NDC-Web.Pdf. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf (accessed 2024-05-13).
- (3) Salute, M. della. *Il tumore della mammella*. <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5538&area=tumori&menu=vuoto> (accessed 2024-05-13).
- (4) Winters, S.; Martin, C.; Murphy, D.; Shokar, N. K. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **2017**, *151*, 1–32. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>.
- (5) Obeagu, E. I.; Obeagu, G. U. Breast Cancer: A Review of Risk Factors and Diagnosis. *Medicine (Baltimore)* **2024**, *103* (3), e36905. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036905>.
- (6) Momenimovahed, Z.; Salehiniya, H. Epidemiological Characteristics of and Risk Factors for Breast Cancer in the World. *Breast Cancer Targets Ther.* **2019**, *11*, 151–164. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>.
- (7) *Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world - PMC*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6462164/> (accessed 2024-05-13).
- (8) *LINEE GUIDA NEOPLASIE DELLA MAMMELLA*. AIOM. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-della-mammella/> (accessed 2024-06-23).
- (9) Salute, M. della. *Screening per il cancro del seno*. <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5542&area=tumori&menu=screening> (accessed 2024-05-14).
- (10) Giaquinto, A. N.; Sung, H.; Miller, K. D.; Kramer, J. L.; Newman, L. A.; Minihan, A.; Jemal, A.; Siegel, R. L. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA. Cancer J. Clin.* **2022**, *72* (6), 524–541. <https://doi.org/10.3322/caac.21754>.
- (11) Zuradelli, M.; Ripamonti, C. B.; Autuori, M.; Aldi, R.; Andreoli, C.; Angiolucci, G. PREDISPOSIZIONE GENETICA AL TUMORE MAMMARIO E GENI BRCA1 E BRCA2. **2019**.
- (12) *Malattie ereditarie o familiarità per malattie: quali differenze?*. Humanitas San Pio X. <https://www.humanitas-sanpiox.it/news/malattie-ereditarie-o-familiarita-per-malattie-quali-differenze/> (accessed 2024-06-23).
- (13) *Familiarità ed ereditarietà non sono la stessa cosa*. Humanitas. <https://www.humanitas.it/news/familiarita-ed-ereditarieta-non-la-stessa-cosa/> (accessed 2024-06-23).
- (14) *LINEE GUIDA CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE*. AIOM. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-carcinoma-mammario-in-stadio-precoce/> (accessed 2024-06-14).
- (15) Sun, Y.-S.; Zhao, Z.; Yang, Z.-N.; Xu, F.; Lu, H.-J.; Zhu, Z.-Y.; Shi, W.; Jiang, J.; Yao, P.-P.; Zhu, H.-P. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int. J. Biol. Sci.* **2017**, *13* (11), 1387–1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.
- (16) Hu, C.; Hart, S. N.; Gnanaolivu, R.; Huang, H.; Lee, K. Y.; Na, J.; Gao, C.; Lilyquist, J.; Yadav, S.; Boddicker, N. J.; Samara, R.; Klebba, J.; Ambrosone, C. B.; Anton-Culver, H.;

- Auer, P.; Bandera, E. V.; Bernstein, L.; Bertrand, K. A.; Burnside, E. S.; Carter, B. D.; Eliassen, H.; Gapstur, S. M.; Gaudet, M.; Haiman, C.; Hodge, J. M.; Hunter, D. J.; Jacobs, E. J.; John, E. M.; Kooperberg, C.; Kurian, A. W.; Marchand, L. L.; Lindstroem, S.; Lindstrom, T.; Ma, H.; Neuhausen, S.; Newcomb, P. A.; O'Brien, K. M.; Olson, J. E.; Ong, I. M.; Pal, T.; Palmer, J. R.; Patel, A. V.; Reid, S.; Rosenberg, L.; Sandler, D. P.; Scott, C.; Tamimi, R.; Taylor, J. A.; Trentham-Dietz, A.; Vachon, C. M.; Weinberg, C.; Yao, S.; Ziogas, A.; Weitzel, J. N.; Goldgar, D. E.; Domchek, S. M.; Nathanson, K. L.; Kraft, P.; Polley, E. C.; Couch, F. J. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384* (5), 440–451. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>.
- (17) Key, T. J.; Verkasalo, P. K. Endogenous Hormones and the Aetiology of Breast Cancer. *Breast Cancer Res.* **1999**, *1* (1), 18–21. <https://doi.org/10.1186/bcr7>.
- (18) Islami, F.; Liu, Y.; Jemal, A.; Zhou, J.; Weiderpass, E.; Colditz, G.; Boffetta, P.; Weiss, M. Breastfeeding and Breast Cancer Risk by Receptor Status—a Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Oncol.* **2015**, *26* (12), 2398–2407. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv379>.
- (19) Mørch, L. S.; Skovlund, C. W.; Hannaford, P. C.; Iversen, L.; Fielding, S.; Lidegaard, Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377* (23), 2228–2239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>.
- (20) De Cicco, P.; Catani, M. V.; Gasperi, V.; Sibilano, M.; Quaglietta, M.; Savini, I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients* **2019**, *11* (7), 1514. <https://doi.org/10.3390/nu11071514>.
- (21) Moskowitz, C. S.; Chou, J. F.; Wolden, S. L.; Bernstein, J. L.; Malhotra, J.; Novetsky Friedman, D.; Mubdi, N. Z.; Leisenring, W. M.; Stovall, M.; Hammond, S.; Smith, S. A.; Henderson, T. O.; Boice, J. D.; Hudson, M. M.; Diller, L. R.; Bhatia, S.; Kenney, L. B.; Neglia, J. P.; Begg, C. B.; Robison, L. L.; Oeffinger, K. C. Breast Cancer after Chest Radiation Therapy for Childhood Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2014**, *32* (21), 2217–2223. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4601>.
- (22) *Carcinoma della mammella - Ginecologia e ostetricia*. Manuali MSD Edizione Professionisti. <https://www.msmanuals.com/it/professionale/ginecologia-e-ostetricia/carcinoma-della-mammella/carcinoma-della-mammella> (accessed 2024-05-24).
- (23) *LINEE GUIDA CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO*. AIOM. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-carcinoma-mammario-avanzato/> (accessed 2024-06-14).
- (24) Runza, L.; Angiolucci, G.; Ceccherini, R.; D'Angelo, I.; D'Amuri, A.; Ferrarini, R.; Galletto, L.; Gatta, G.; Torre, G. L.; Montechiarello, S.; Narese, F.; Pagliari, C. REFERTO ANATOMOPATOLOGICO DEI TUMORI DELLA MAMMELLA. **2020**.
- (25) Tarantino, P.; Viale, G.; Press, M. F.; Hu, X.; Penault-Llorca, F.; Bardia, A.; Batistatou, A.; Burstein, H. J.; Carey, L. A.; Cortes, J.; Denkert, C.; Diéras, V.; Jacot, W.; Koutras, A. K.; Lebeau, A.; Loibl, S.; Modi, S.; Mosele, M. F.; Provenzano, E.; Pruneri, G.; Reis-Filho, J. S.; Rojo, F.; Salgado, R.; Schmid, P.; Schnitt, S. J.; Tolaney, S. M.; Trapani, D.; Vincent-Salomon, A.; Wolff, A. C.; Pentheroudakis, G.; André, F.; Curigliano, G. ESMO Expert Consensus Statements (ECS) on the Definition, Diagnosis, and Management of HER2-Low Breast Cancer. *Ann. Oncol.* **2023**, *34* (8), 645–659. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.008>.
- (26) Gombos, A.; Goncalves, A.; Curigliano, G.; Bartsch, R.; Kyte, J. A.; Ignatiadis, M.; Awada, A. How I Treat Endocrine-Dependent Metastatic Breast Cancer. *ESMO Open* **2023**, *8* (2), 100882. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100882>.

- (27) Wekking, D.; Leoni, V. P.; Lambertini, M.; Dessì, M.; Pretta, A.; Cadoni, A.; Atzori, L.; Scartozzi, M.; Solinas, C. CDK4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Breast Cancer: Biological and Clinical Aspects. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2024**, *75*, 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.10.001>.
- (28) Raheem, F.; Karikalan, S. A.; Batalini, F.; El Masry, A.; Mina, L. Metastatic ER+ Breast Cancer: Mechanisms of Resistance and Future Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24* (22), 16198. <https://doi.org/10.3390/ijms242216198>.
- (29) Bidard, F.-C.; Kaklamani, V. G.; Neven, P.; Streich, G.; Montero, A. J.; Forget, F.; Mouret-Reynier, M.-A.; Sohn, J. H.; Taylor, D.; Harnden, K. K.; Khong, H.; Kocsis, J.; Dalenc, F.; Dillon, P. M.; Babu, S.; Waters, S.; Deleu, I.; García Sáenz, J. A.; Bria, E.; Cazzaniga, M.; Lu, J.; Aftimos, P.; Cortés, J.; Liu, S.; Tonini, G.; Laurent, D.; Habboubi, N.; Conlan, M. G.; Bardia, A. Elacestrant (Oral Selective Estrogen Receptor Degradator) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40* (28), 3246–3256. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00338>.
- (30) Litton, J. K.; Hurvitz, S. A.; Mina, L. A.; Rugo, H. S.; Lee, K.-H.; Gonçalves, A.; Diab, S.; Woodward, N.; Goodwin, A.; Yerushalmi, R.; Roché, H.; Im, Y.-H.; Eiermann, W.; Quek, R. G. W.; Usari, T.; Lanzalone, S.; Czibere, A.; Blum, J. L.; Martin, M.; Ettl, J. Talazoparib versus Chemotherapy in Patients with Germline BRCA1/2-Mutated HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results from the EMBRACA Trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **2020**, *31* (11), 1526–1535. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098>.
- (31) Baselga, J.; Campone, M.; Piccart, M.; Howard A. Burris, I. I. I.; Rugo, H. S.; Sahmoud, T.; Noguchi, S.; Gnant, M.; Pritchard, K. I.; Lebrun, F.; Beck, J. T.; Ito, Y.; Yardley, D.; Deleu, I.; Perez, A.; Bachelot, T.; Vittori, L.; Xu, Z.; Mukhopadhyay, P.; Lebwohl, D.; Hortobagyi, G. N. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366* (6), 520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653>.
- (32) Vernieri, C.; Nichetti, F.; Lalli, L.; Moscetti, L.; Giorgi, C. A.; Griguolo, G.; Marra, A.; Randon, G.; Rea, C. G.; Ligorio, F.; Scagnoli, S.; De Angelis, C.; Molinelli, C.; Fabbri, A.; Ferraro, E.; Trapani, D.; Milani, A.; Agostinetti, E.; Bernocchi, O.; Catania, G.; Vantaggiato, A.; Palleschi, M.; Moretti, A.; Basile, D.; Cinausero, M.; Ajazi, A.; Castagnoli, L.; Lo Vullo, S.; Gerratana, L.; Puglisi, F.; La Verde, N.; Arpino, G.; Rocca, A.; Ciccarese, M.; Pedersini, R.; Fabi, A.; Generali, D.; Losurdo, A.; Montemurro, F.; Curigliano, G.; Del Mastro, L.; Michelotti, A.; Cortesi, E.; Guarneri, V.; Pruneri, G.; Mariani, L.; de Braud, F. Impact of Baseline and On-Treatment Glycemia on Everolimus-Exemestane Efficacy in Patients with Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (EVERMET). **2021**.
- (33) Marsé, H.; Van Cutsem, E.; Grothey, A.; Valverde, S. Management of Adverse Events and Other Practical Considerations in Patients Receiving Capecitabine (Xeloda®). *Eur. J. Oncol. Nurs.* **2004**, *8*, S16–S30. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2004.06.006>.
- (34) Reichardt, P.; Minckwitz, G. von; Thuss-Patience, P. C.; Jonat, W.; Kölbl, H.; Jänicke, F.; Kieback, D. G.; Kuhn, W.; Schindler, A. E.; Mohrmann, S.; Kaufmann, M.; Lück, H. J. Multicenter Phase II Study of Oral Capecitabine (Xeloda™) in Patients with Metastatic Breast

- Cancer Relapsing after Treatment with a Taxane-Containing Therapy. *Ann. Oncol.* **2003**, *14* (8), 1227–1233. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg346>.
- (35) Docetaxel - Aimag - Associazione Italiana Malati di Cancro. <https://www.aimac.it/farmacitumore/chemioterapici/docetaxel> (accessed 2024-06-19).
- (36) Ghersi, D.; Willson, M. L.; Chan, M. M. K.; Simes, J.; Donoghue, E.; Wilcken, N. Taxane-containing Regimens for Metastatic Breast Cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *2015* (6), CD003366. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003366.pub3>.
- (37) Was, H.; Borkowska, A.; Bagues, A.; Tu, L.; Liu, J. Y. H.; Lu, Z.; Rudd, J. A.; Nurgali, K.; Abalo, R. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Front. Pharmacol.* **2022**, *13*, 750507. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.750507>.
- (38) Morrison, A.; Marshall-McKenna, R.; McFadyen, A. K.; Hutchison, C.; Rice, A.-M.; Stirling, L.; McIlroy, P.; Macpherson, I. R. A Randomised Controlled Trial of Interventions for Taxane-Induced Nail Toxicity in Women with Early Breast Cancer. *Sci. Rep.* **2022**, *12* (1), 11575. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13327-6>.
- (39) Fulvestrant - Aimag - Associazione Italiana Malati di Cancro. <https://www.aimac.it/farmacitumore/terapia-ormonale/fulvestrant> (accessed 2024-06-19).
- (40) Robertson, J. F. R.; Bondarenko, I. M.; Trishkina, E.; Dvorkin, M.; Panasci, L.; Manikhas, A.; Shparyk, Y.; Cardona-Huerta, S.; Cheung, K.-L.; Philco-Salas, M. J.; Ruiz-Borrego, M.; Shao, Z.; Noguchi, S.; Rowbottom, J.; Stuart, M.; Grinsted, L. M.; Fazal, M.; Ellis, M. J. Fulvestrant 500 Mg versus Anastrozole 1 Mg for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (FALCON): An International, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet* **2016**, *388* (10063), 2997–3005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3).
- (41) Murray, C.; D'Arcy, C.; Gullo, G.; Flanagan, L.; Quinn, C. M.; Quinn, C. M. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing by Fluorescent In Situ Hybridization: Positive or Negative? ASCO/College of American Pathologists Guidelines 2007, 2013, and 2018. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2018**, *JCO1800788*. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00788>.
- (42) Cardoso, F.; Paluch-Shimon, S.; Senkus, E.; Curigliano, G.; Aapro, M. S.; André, F.; Barrios, C. H.; Bergh, J.; Bhattacharyya, G. S.; Biganzoli, L.; Boyle, F.; Cardoso, M.-J.; Carey, L. A.; Cortés, J.; El Saghir, N. S.; Elzayat, M.; Eniu, A.; Fallowfield, L.; Francis, P. A.; Gelmon, K.; Gligorov, J.; Haidinger, R.; Harbeck, N.; Hu, X.; Kaufman, B.; Kaur, R.; Kiely, B. E.; Kim, S.-B.; Lin, N. U.; Mertz, S. A.; Neciosup, S.; Offersen, B. V.; Ohno, S.; Pagani, O.; Prat, A.; Penault-Llorca, F.; Rugo, H. S.; Sledge, G. W.; Thomssen, C.; Vorobiof, D. A.; Wiseman, T.; Xu, B.; Norton, L.; Costa, A.; Winer, E. P. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). *Ann. Oncol.* **2020**, *31* (12), 1623–1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
- (43) Guven, D. C.; Sahin, T. K. The Association between HER2-Low Status and Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer Treated with Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* **2024**, *204* (3), 443–452. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07226-1>.
- (44) Molinelli, C.; Jacobs, F.; Agostinetti, E.; Nader-Marta, G.; Ceppi, M.; Bruzzone, M.; Blondeaux, E.; Schettini, F.; Prat, A.; Viale, G.; Del Mastro, L.; Lambertini, M.; de Azambuja, E. Prognostic Value of HER2-Low Status in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ESMO Open* **2023**, *8* (4), 101592. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101592>.

- (45) Slamon, D. J.; Diéras, V.; Rugo, H. S.; Harbeck, N.; Im, S.-A.; Gelmon, K. A.; Lipatov, O. N.; Walshe, J. M.; Martin, M.; Chavez-MacGregor, M.; Bananis, E.; Gauthier, E.; Lu, D. R.; Kim, S.; Finn, R. S. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2024**, *42* (9), 994–1000. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00137>.
- (46) Turner, N. C.; Slamon, D. J.; Ro, J.; Bondarenko, I.; Im, S.-A.; Masuda, N.; Colleoni, M.; DeMichele, A.; Loi, S.; Verma, S.; Iwata, H.; Harbeck, N.; Loibl, S.; André, F.; Puyana Theall, K.; Huang, X.; Giorgetti, C.; Huang Bartlett, C.; Cristofanilli, M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379* (20), 1926–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>.
- (47) Hortobagyi, G. N.; Stemmer, S. M.; Burris, H. A.; Yap, Y.-S.; Sonke, G. S.; Hart, L.; Campone, M.; Petrakova, K.; Winer, E. P.; Janni, W.; Conte, P.; Cameron, D. A.; André, F.; Arteaga, C. L.; Zarate, J. P.; Chakravarty, A.; Taran, T.; Le Gac, F.; Serra, P.; O’Shaughnessy, J. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386* (10), 942–950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>.
- (48) Slamon, D. J.; Neven, P.; Chia, S.; Fasching, P. A.; De Laurentiis, M.; Im, S.-A.; Petrakova, K.; Bianchi, G. V.; Esteva, F. J.; Martín, M.; Nusch, A.; Sonke, G. S.; De la Cruz-Merino, L.; Beck, J. T.; Pivot, X.; Sondhi, M.; Wang, Y.; Chakravarty, A.; Rodriguez-Lorenc, K.; Taran, T.; Jerusalem, G. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382* (6), 514–524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>.
- (49) Sledge, G. W.; Toi, M.; Neven, P.; Sohn, J.; Inoue, K.; Pivot, X.; Burdaeva, O.; Okera, M.; Masuda, N.; Kaufman, P. A.; Koh, H.; Grischke, E.-M.; Conte, P.; Lu, Y.; Barriga, S.; Hurt, K.; Frenzel, M.; Johnston, S.; Llombart-Cussac, A. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2. *JAMA Oncol.* **2020**, *6* (1), 116–124. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>.
- (50) Goetz, M. P.; Toi, M.; Huober, J.; Sohn, J.; Trédan, O.; Park, I. H.; Campone, M.; Chen, S.-C.; Manso, L. M.; Paluch-Shimon, S.; Freedman, O. C.; O’Shaughnessy, J.; Pivot, X.; Tolaney, S. M.; Hurvitz, S. A.; Llombart-Cussac, A.; André, V.; Saha, A.; Hal, G. van; Shahir, A.; Iwata, H.; Johnston, S. R. D. Abemaciclib plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor as Initial Therapy for HR+, HER2– Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results of MONARCH 3 ☆. *Ann. Oncol.* **2024**, *0* (0). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.013>.
- (51) Curigliano, G.; Hu, X.; Dent, R. A.; Yonemori, K.; Barrios, C. H.; O’Shaughnessy, J.; Wildiers, H.; Zhang, Q.; Im, S.-A.; Saura, C.; Biganzoli, L.; Sohn, J.; Levy, C.; Jacot, W.; Begbie, N.; Ke, J.; Patel, G. S.; Bardia, A. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Physician’s Choice of Chemotherapy (TPC) in Patients (Pts) with Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Low or HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer (mBC) with Prior Endocrine Therapy (ET): Primary Results from DESTINY-Breast06 (DB-06). *J. Clin. Oncol.* **2024**, *42* (17_suppl), LBA1000–LBA1000. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1000.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei riservare questo spazio finale della mia tesi per ringraziare tutte le persone che mi hanno sostenuto durante il mio percorso universitario, che mi hanno permesso di arrivare fin qui e di portare a termine questo lavoro di tesi.

Ringrazio prima di tutto la mia relatrice, la professoressa Lucia Del Mastro, per la disponibilità, per avermi permesso di realizzare la mia tesi di laurea e di partecipare a questo studio, la ringrazio inoltre perché questa tesi mi ha dato la riconferma che questo è ciò che voglio fare nella mia vita.

Ringrazio anche la mia correlatrice, la dottoressa Chiara Molinelli, che è stata tempestiva nell'accogliermi in questo progetto e spiegarmi tutto in modo chiaro aiutandomi passo per passo nella stesura di questa tesi senza mai mettermi pressione e chiarendo ogni mio dubbio anche a orari improponibili e con videochiamate in giro per il mondo. Senza le sue indicazioni, sarebbe stato certamente più difficile districarmi tra le insidie della scrittura della tesi.

Ringrazio la mia famiglia per avermi permesso di intraprendere questo lungo percorso di 6 anni ed avermi sostenuto fin dall'inizio e in ogni sua fase, senza di loro non sarei stata capace di raggiungere questo traguardo!

Ringrazio soprattutto la mia mamma, che mi ha sempre aiutato e spronato in questi anni, che mi ha tranquillizzato e ha sempre creduto in me anche quando io in primis non l'ho fatto. Questa tesi è anche merito suo che non mi ha permesso di mollare nei momenti neri. È stata una delle persone più importanti durante questo percorso, non mi ha mai fatto sentire sola e ha sempre assecondato ogni mia necessità cercando di rendere sempre tutto più facile e smontando quei castelli di paranoie e paure che mi creavo mattoncino per mattoncino con amore e dolcezza.

Ringrazio mio papà che, nonostante come me a parole non sia bravo, ha sempre mostrato quando credesse in me e mi supportasse con piccoli gesti e messaggi pieni di amore. Mi ha insegnato cosa significa mettere impegno nelle proprie passioni e quanto sia giusto crearsi dei ritagli e delle passioni al di fuori del proprio lavoro.

A mio fratello, che mi ha colorato le giornate di ore di studio con le sue storie strampalate e per avermi sopportato anche quando ero la persona più intrattabile del mondo.

Ringrazio anche il piccolo della famiglia a quattro zampe, Moka, per la pet therapy durante questo sesto anno di medicina.

Ringrazio infine tutti i parenti che non si sono mai permessi di mettermi a disagio con domande scomode sulla mia università, rispettando il mio percorso e mostrandosi sempre fieri di me.

Ringrazio i miei amici più cari per essere sempre stati presenti, nelle fasi belle e brutte di questo percorso. Grazie per aver ascoltato i miei sfoghi, grazie per tutti i momenti di spensieratezza.

A Laura e Francesca, il gruppo ape, grata di averle ritrovate e aver creato questo porto sicuro. Sono state fondamentali nel rendere tutto questo meno pesante, con i vostri consigli e con le nostre uscite che hanno portato un po' di spensieratezza e brio nella mia vita. A mille altre avventure insieme.

A Paola, quella amica che senti poco ma sai che è sempre lì a fare il tifo per te.

Ad Alessandra che mi ha dato tanti consigli da sorella maggiore e nonostante gli impegni mi è sempre stata vicino.

A Giulia che negli anni mi ha sempre portato in bancarotta ma con nuovi ricordi nel cuore, non vedo l'ora di altre gite e magari viaggi più strutturati insieme.

Ringrazio Giulia, Natasha e Mirko, che hanno condiviso con me gioie e fatiche di questi sei anni trascorsi insieme. Loro sono i colleghi presenti dal momento zero e che sono sicura sempre ci saranno. Mi hanno supportato e sopportato in questi anni e sono stati una fonte di certezza, spensieratezza e un'isola di pace in questo mare di squali; spero di essere stata per loro altrettanto.

Ringrazio anche i miei colleghi di corso che hanno fatto parte di alcune fasi di questo viaggio perché sono stati comunque parte fondamentale di crescita.

Ringrazio il mio gruppo studio Forest senza le quali non sarei arrivata al termine di questo percorso, le ore di studio condivise insieme sono state fondamentali per arrivare a questo traguardo. Quindi grazie a Ilaria, Rossana, Manuela, Giada, Rossella, Ginevra, Bea, Erica.