



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea

**Opzioni di terapia endocrina adiuvante nelle pazienti in premenopausa
con carcinoma mammario precoce positivo ai recettori ormonali:
approfondimenti dallo studio prospettico GIM-23**

Relatore:

Prof.ssa Lucia Del Mastro

Correlatore:

Dott. Luca Arecco

**Candidata:
Sara Piccinini**

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE

1.INTRODUZIONE.....	5
1.1 Epidemiologia.....	5
1.1.1 Fattori di rischio.....	6
1.2 Classificazione istologica.....	8
1.3 Terapia endocrina adiuvante nelle donne in premenopausa.....	11
1.4 Nuove terapie target nel setting adiuvante.....	14
2. LO STUDIO GIM-23.....	17
2.1 Introduzione.....	17
2.2 Materiali e metodi.....	19
2.2.1 Disegno dello studio e partecipanti.....	19
2.2.2 Obiettivi ed endpoint.....	20
2.2.3 Analisi statistiche.....	21
3. RISULTATI	22
3.1. Caratteristiche di base della popolazione complessiva.....	22
3.2 Distribuzione delle caratteristiche di base in base al tipo di terapia endocrina adiuvante prescritta.....	24
3.3 Selezione delle pazienti secondo la definizione di alto rischio clinico per l'accesso agli inibitori di CDK4/6 in associazione alla terapia endocrina adiuvante.....	32
4. DISCUSSIONE.....	36
5. CONCLUSIONI.....	40
6. BIBLIOGRAFIA	41

Abbreviazioni

ET= Terapia Endocrina,

OFS= Soppressione della Funzione Ovarica

AI= Inibitori dell'Aromatasi

HR+= positivo per i recettori ormonali

1. INTRODUZIONE

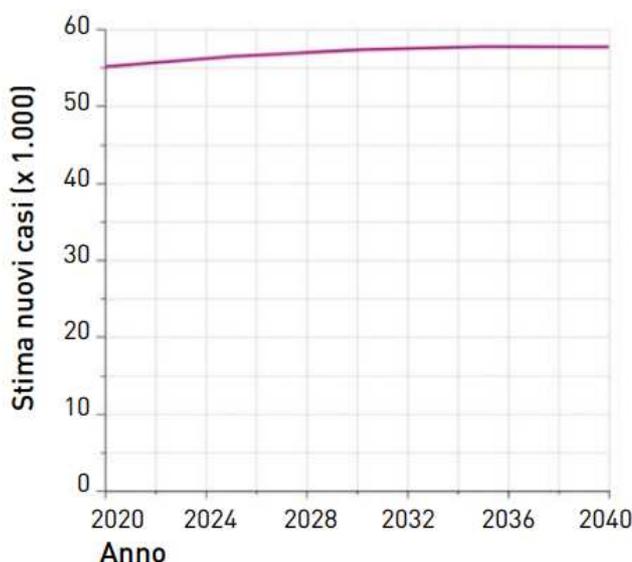
1.1 Epidemiologia¹

In Italia il carcinoma mammario è ad oggi la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne, costituendo il 30% di tutti i tumori riscontrati in esse. Al secondo e terzo posto per incidenza, con rispettivamente il 12,7% e il 7,4% del totale, troviamo il tumore colon-retto e il tumore del polmone.

Sono 55'900 le nuove diagnosi di carcinoma mammario stimate dall'AIOM nel 2023 e 834'200 le donne viventi nel nostro paese con anamnesi, prossima o remota, positiva per questo tumore.

Patologia la cui incidenza è destinata a crescere nei prossimi due decenni (+0.2% per anno) anche per via di una maggiore consapevolezza e conseguente aderenza ai programmi di screening; è proprio per questo motivo però, oltre al miglioramento in ambito terapeutico sia medico sia chirurgico, che la neoplasia può essere diagnosticata e trattata precocemente, raggiungendo un valore medio attuale di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi dell'88%.

Nonostante i progressi, con 15'500 decessi in Italia nel 2022, rimane purtroppo la prima causa di morte per tumore nelle donne.



1.1.1 Fattori di rischio²

Il carcinoma mammario è una patologia multifattoriale e i fattori di rischio che possono contribuire alla sua insorgenza sono principalmente di natura genetica, endocrinologica ed ambientale:

- età avanzata: l'incidenza aumenta significativamente con l'età, in particolare dopo i 50 anni, correlando con una maggiore esposizione a stimoli mitogenici e mutageni oncogenici nel corso della vita;
- fattori ormonali e riproduttivi: il menarca precoce (prima dei 12 anni) e la menopausa tardiva (dopo i 55 anni) prolungano l'esposizione dell'epitelio ghiandolare agli estrogeni endogeni, aumentando il rischio di neoplasia. Per questo stesso principio eziopatogenetico anche la nulliparità o un'età avanzata alla prima gravidanza o il mancato allattamento al seno si associano a rischio aumentato, così come l'assunzione di terapie a base di estroprogestinici quali contraccettivi orali o terapie ormonali sostitutive per attenuare la sintomatologia del climaterio;
- genetica: il 5-10% dei tumori al seno è legato ad una predisposizione ereditaria, in particolare le mutazioni germinali nei geni BRCA1 e BRCA2 aumentano rispettivamente il rischio di sviluppare il tumore del 57% e del 49%. Altre mutazioni coinvolte possono essere ATM, PALB2 e altre responsabili di quadri sindromici come p53 nella sindrome di Li-Fraumeni o PTEN nella sindrome di Cowden o ancora STK11/LKB nella sindrome di Peutz-Jeghers;
- storia familiare positiva per carcinoma mammario o ovarico, suggestiva di pattern patogenetico eredo-familiare;

- esposizione a radiazioni ionizzanti: specialmente durante l'età prepuberale o adolescenziale per motivi diagnostici o terapeutici es. pregressa radioterapia;
- stile di vita e fattori metabolici: l'obesità, soprattutto post-menopausale, è associata a un rischio aumentato di carcinoma mammario, potenzialmente mediato dall'aumento della produzione di estrogeni dal tessuto adiposo. Consumo di alcol, dieta ipercalorica o ricca di grassi saturi e sedentarietà sono anch'essi associati a un rischio maggiore, mentre l'attività fisica regolare può avere un effetto protettivo;
- storia personale di patologia mammaria: donne con storia personale di patologie mammarie proliferative benigne, come l'iperplasia duttale atipica, presentano un rischio significativamente aumentato di sviluppare un carcinoma invasivo.

La comprensione approfondita dei fattori di rischio consente una stratificazione accurata del rischio individuale e l'implementazione di misure preventive e strategie di screening personalizzate, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza e migliorare la prognosi.

1.2 Classificazione istologica

La classificazione biologica e istologica del carcinoma mammario si basa principalmente sull'espressione di marker prognostici e predittivi, tra cui i recettori ormonali (estrogenici -ER- e progestinici -PgR-), l'oncoproteina HER2, e l'indice di proliferazione Ki-67. Questi marcatori sono fondamentali per definire il sottotipo di tumore e influenzano le strategie terapeutiche e la prognosi.

- **I recettori ormonali (HR= ER e PgR)** sono espressi in una proporzione variabile delle cellule tumorali. Un tumore è considerato HR+ quando $\geq 1\%$ delle cellule esprime ER (recettore per gli estrogeni) o PgR (recettore per il progesterone). I tumori ER/PgR-positivi tendono a rispondere meglio alle terapie ormonali, come il tamoxifene o gli inibitori dell'aromatasi (AI), e presentano una prognosi relativamente favorevole, con tassi di sopravvivenza migliorati. Tuttavia, il rischio di recidiva può persistere a lungo termine, fino a 10-15 anni dopo la diagnosi, specialmente nei sottotipi con un più alto indice di proliferazione³.
- **L'HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)** è una proteina di membrana che stimola la crescita cellulare. La sua amplificazione o iperespressione si osserva nel 15-20% dei carcinomi mammari ed è associata a una prognosi più sfavorevole, con una malattia più aggressiva e una maggiore propensione a metastatizzare⁴. Il test dell'HER2 viene eseguito tramite immunistochimica (IHC), con un punteggio che va da 0 a 3+. Un punteggio di 3+ indica un'iperespressione, mentre un punteggio di 2+ è considerato incerto e richiede ulteriori analisi con la tecnica FISH (Fluorescence In Situ Hybridization). I tumori HER2-positivi, tuttavia, rispondono favorevolmente a terapie mirate come il trastuzumab, il pertuzumab e altri inibitori di HER2, che hanno significativamente migliorato la prognosi di questi pazienti⁴.

- Il **Ki-67**, un marker di proliferazione cellulare, rappresenta la percentuale di cellule in fase attiva del ciclo cellulare. Viene considerato un indicatore di aggressività tumorale: un indice Ki-67 superiore al 20% è indicativo di una maggiore proliferazione e di un comportamento più aggressivo. Questo marker è utilizzato per distinguere tra tumori a bassa proliferazione e quelli ad alta proliferazione, influenzando le decisioni terapeutiche, soprattutto in termini di chemioterapia. Tumori con un alto Ki-67 tendono ad avere una prognosi peggiore rispetto a quelli con basso Ki-67, ma possono rispondere meglio alla chemioterapia⁵.

Combinando questi fattori, il carcinoma mammario può essere suddiviso in sottotipi molecolari, ciascuno con specifiche implicazioni terapeutiche e prognostiche:

- **Luminal A-like:** ER/PgR-positivi, HER2-negativo, Ki-67 basso (<20%). È il sottotipo con la prognosi migliore, rispondendo bene alla terapia ormonale, con una bassa probabilità di recidiva. La chemioterapia è raramente necessaria³.
- **Luminal B-like:** ER/PgR-positivi, HER2-negativo o positivo, Ki-67 alto (>20%). Questo sottotipo è più aggressivo del Luminal A, con un rischio maggiore di recidiva e metastasi. La terapia combinata, che include sia ormonoterapia che chemioterapia, è generalmente indicata, insieme a trattamenti mirati se HER2-positivo⁶.
- **HER2-enriched:** HER2-positivo, ER/PgR-negativi. È un sottotipo caratterizzato da una crescita rapida e aggressiva. La prognosi era in passato sfavorevole, ma con l'introduzione di terapie mirate contro HER2 (trastuzumab, pertuzumab) i tassi di sopravvivenza sono notevolmente migliorati. Questi pazienti beneficiano di un approccio multimodale che include chemioterapia e terapie anti-HER2⁴.
- **Triplo negativo:** ER, PgR e HER2 negativi. È il sottotipo con la prognosi più sfavorevole, poiché mancano target molecolari specifici per terapie mirate. La chemioterapia rappresenta l'unica opzione terapeutica, e questi tumori hanno

un'alta probabilità di recidiva precoce, soprattutto nei primi 3-5 anni. Tuttavia, recenti sviluppi nell'immunoterapia hanno aperto nuove possibilità terapeutiche in alcuni casi di carcinoma triplo negativo⁷.

Questa classificazione permette di personalizzare il trattamento in base alle caratteristiche molecolari del tumore, migliorando le prospettive di sopravvivenza e riducendo il rischio di recidiva⁸.

1.3 Terapia endocrina adiuvante nelle donne in premenopausa

La terapia endocrina (ET) adiuvante è una componente essenziale nel trattamento del carcinoma mammario HR+ (ER e/o PgR), poiché blocca l'effetto proliferativo degli estrogeni sulle cellule tumorali. La scelta del trattamento endocrino varia in base allo stato menopausale della paziente, con approcci distinti per le donne in premenopausa e in postmenopausa.

Tamoxifene

Il tamoxifene è stato uno dei primi farmaci ad essere impiegato nella terapia adiuvante per il carcinoma mammario e rimane un pilastro del trattamento per le donne in premenopausa. Si tratta di un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERM), che agisce bloccando competitivamente i recettori estrogenici nelle cellule tumorali. In questo modo, tamoxifene impedisce agli estrogeni di legarsi al recettore, riducendo la proliferazione cellulare. Tuttavia, a differenza degli AI, tamoxifene ha un'attività sia agonista che antagonista a seconda del tessuto: è antagonista a livello del seno, ma può agire come agonista parziale su altri tessuti, come l'endometrio e l'osso⁹.

Storicamente, il tamoxifene veniva somministrato da solo per 5 anni nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario HR+. Questo schema ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di recidiva e di morte per carcinoma mammario, con benefici estesi fino a 15 anni dopo il trattamento¹⁰. Tuttavia, gli studi più recenti hanno esplorato strategie combinate per migliorare ulteriormente gli esiti clinici, in particolare nelle pazienti ad alto rischio.

Inibizione della funzione ovarica e tamoxifene o inibitori dell'aromatasi

Nelle donne in premenopausa, gli estrogeni sono prodotti principalmente dalle ovaie. Pertanto, oltre all'utilizzo del tamoxifene, può essere necessario aggiungere la soppressione della funzione ovarica (OFS) per ridurre drasticamente la produzione endogena di estrogeni. L'OFS può essere ottenuta tramite analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), come goserelina o leuprorelina, che sopprimono la produzione di estrogeni bloccando la stimolazione delle ovaie da parte delle gonadotropine. Questo approccio è particolarmente indicato nelle pazienti giovani con un rischio più elevato di recidiva¹¹.

Gli AI, come letrozolo, anastrozolo ed exemestane, sono farmaci che bloccano l'enzima aromatasi, responsabile della conversione degli androgeni in estrogeni nei tessuti periferici (ad esempio, nel tessuto adiposo). Nelle donne in premenopausa, questi farmaci non sono efficaci se somministrati da soli, poiché la produzione ovarica di estrogeni rimane attiva. Tuttavia, in combinazione con l'OFS, gli IA riducono significativamente i livelli di estrogeni circolanti e sono stati associati a un miglioramento degli esiti clinici rispetto al tamoxifene da solo, specialmente nelle pazienti ad alto rischio¹².

Gli studi SOFT e TEXT hanno valutato l'efficacia dell'OFS in combinazione con tamoxifene o AI nelle donne in premenopausa. Il SOFT trial ha dimostrato che l'aggiunta dell'OFS al tamoxifene riduce significativamente il rischio di recidiva rispetto alla sola terapia con tamoxifene, specialmente nelle pazienti più giovani (<35 anni) o con malattia ad alto rischio¹³.

Il TEXT trial, invece, ha confrontato exemestane più OFS con tamoxifene più OFS, mostrando una maggiore riduzione delle recidive con l'uso dell'AI, anche se con un rischio aumentato di effetti collaterali legati alla deprivazione estrogenica, come osteoporosi e disfunzioni sessuali¹⁴. In generale, la ET nelle donne premenopausa può

durare da 5 a 10 anni, con l'estensione della durata della terapia valutata in base al rischio di recidiva e alla tollerabilità del trattamento⁹.

In conclusione, la ET adiuvante nei tumori HR+ è fondamentale per ridurre il rischio di recidiva, con strategie terapeutiche personalizzate in base allo stato menopausale della paziente e al rischio individuale. Studi come SOFT e TEXT hanno ulteriormente confermato l'efficacia dell'inibizione della funzione ovarica in combinazione con tamoxifene o AI nelle donne in premenopausa ad alto rischio di recidiva¹³.

1.4 Nuove terapie target nel setting adiuvante

Negli ultimi anni, i farmaci che inibiscono le vie di segnalazione cellulare e la riparazione del DNA, come abemaciclib, ribociclib e olaparib, hanno ampliato le opzioni terapeutiche per le pazienti con carcinoma mammario HR+ e ad alto rischio di recidiva.

Abemaciclib e lo studio monarchE

Abemaciclib è un inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 4/6 (CDK4/6), enzimi coinvolti nella progressione del ciclo cellulare quindi nella proliferazione neoplastica. Abemaciclib è stato testato nello studio MonarchE, un trial clinico che ha coinvolto pazienti con carcinoma mammario HR+ e HER2-, ad alto rischio di recidiva. In questo studio, abemaciclib è stato somministrato in combinazione con la ET adiuvante standard per due anni¹⁵.

I risultati dello studio hanno mostrato che l'aggiunta di abemaciclib ha ridotto significativamente il rischio di recidiva invasiva rispetto alla sola ET¹⁶. I criteri per definire le pazienti ad alto rischio includevano la presenza di linfonodi positivi (≥ 4 linfonodi) o caratteristiche ad alto rischio come grandi dimensioni tumorali, grado ≥ 3 e alti livelli di Ki67 ($\geq 20\%$)¹⁷. Questo farmaco è ad oggi approvato dall'FDA, EMA ed AIFA in associazione all'ormonoterapia, nelle pazienti con un rischio maggiore di recidiva, in particolare nelle donne con linfonodi positivi¹⁸.

Ribociclib e lo studio NATALEE

Ribociclib, anch'esso CDK4/6-inibitore, è stato ampiamente studiato per il suo ruolo nel carcinoma mammario HR+/HER2-. Simile ad abemaciclib, ribociclib inibisce il ciclo cellulare arrestando la proliferazione delle cellule tumorali. Lo studio NATALEE ha valutato l'efficacia di ribociclib in combinazione con la ET adiuvante nelle pazienti ad alto rischio di recidiva¹⁹. Nello specifico, il trial ha coinvolto pazienti con carcinoma mammario HR+ HER2- con linfonodi positivi o negativi, in

associazione ad altre caratteristiche ad alto rischio (per esempio, un'elevata proliferazione tumorale o elevate dimensioni del tumore primitivo). I risultati preliminari hanno indicato una riduzione del rischio di recidiva simile a quella osservata nello studio monarchE, suggerendo che ribociclib può rappresentare un'opzione adiuvante valida, soprattutto nelle pazienti con malattia linfonodale o un indice proliferativo elevato²⁰.

Recentemente, a seguito dei dati presentati ad ESMO 2024, FDA ha approvato ribociclib in associazione alla ET adiuvante nelle donne ad alto rischio di recidiva secondo i criteri dello studio NATALEE²¹.

Olaparib e lo studio OlympiA

Olaparib appartiene alla classe degli inibitori della poli ADP-ribosio polimerasi (PARP), enzimi coinvolti nella riparazione del DNA. Le cellule tumorali con mutazioni BRCA1 o BRCA2 presentano un deficit nei meccanismi di riparazione del DNA, e l'inibizione della PARP provoca un accumulo di danni al DNA che porta alla morte cellulare. Olaparib ha mostrato una notevole efficacia nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo e HR+ con mutazioni BRCA ed è stato studiato il suo ruolo anche nel setting adiuvante. Questo farmaco è raccomandato nelle pazienti con mutazioni germinali di BRCA1/2, poiché è stato dimostrato che riduce il rischio di recidiva nelle pazienti ad alto rischio²². A conferma di ciò, lo studio OlympiA ha dimostrato che l'impiego di olaparib come trattamento adiuvante riduce significativamente il rischio di recidiva o morte nelle pazienti con carcinoma mammario precoce e mutazioni germinali di BRCA. La sua associazione con l'ormonoterapia si applica nelle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- che presentano mutazioni genetiche predisponenti, e il suo utilizzo in questo contesto viene valutato caso per caso, in funzione del profilo genetico e del rischio individuale della paziente²³.

Abemaciclib, ribociclib e olaparib rappresentano terapie innovative nella gestione adiuvante del carcinoma mammario per le pazienti ad alto rischio, in particolare in combinazione con la ET. I risultati degli studi monarchE e NATALEE supportano l'uso degli inibitori delle CDK4/6 nelle pazienti con caratteristiche ad alto rischio, come un elevato numero di linfonodi positivi o un alto indice proliferativo (vedi tabella 1).

Olaparib, invece, viene impiegato in pazienti con mutazioni BRCA, ampliando ulteriormente l'armamentario terapeutico disponibile per ridurre il rischio di recidiva in questo sottogruppo specifico di pazienti.

Stadio	T	N	monarchE	NATALEE
1A	T1	N0		
1B	T0	N1mi		
1B	T1	N1mi	solo se G3 o Ki67≥20%	
2A	T0	N1		
2A	T1	N1	solo se G3 o Ki67≥20%	
2A	T2	N0		solo se G3 o G2 + Ki67≥20% o alto rischio genomico
2B	T2	N1	solo se G3 o Ki67≥20%	
2B	T3	N0		
3A	T0	N2		
3A	T1	N2		
3A	T2	N2		
3A	T3	N1		
3A	T3	N2		
3B	T4	N0		
3B	T4	N1		
3B	T4	N2		
3C	qualsiasi T	N3		

Tabella 1. Stadi ad alto rischio (in grigio) secondo i criteri monarchE e NATALEE

2. LO STUDIO GIM-23

2.1 Introduzione

Il 50-70% delle neoplasie mammarie in stadio precoce diagnosticate nelle donne in premenopausa risulta HR+^{24,25}, per cui la ET adiuvante è fondamentale nel trattamento di queste pazienti^{26, 27}.

La probabilità di recidiva di malattia dipende dalle caratteristiche biologiche intrinseche e dallo stadio del carcinoma, e i suoi livelli restano significativi anche oltre i primi 5-10 anni dalla diagnosi^{28, 29}.

L'utilizzo di tamoxifene per un periodo di almeno 5 anni è stato la prima scelta di ormonoterapia adiuvante nelle donne in premenopausa per molti anni, grazie agli ottimi risultati in quanto a diminuzione del tasso di recidive e aumento della sopravvivenza complessiva³⁰. Negli ultimi anni però, vari studi hanno analizzato anche l'efficacia della OFS in combinazione con tamoxifene o un AI nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario HR+³¹⁻³⁴.

L'analisi combinata dei trial SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) e TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) ha portato alla luce un dato interessante: le pazienti che hanno ricevuto exemestane, un AI, insieme alla OFS hanno registrato un miglioramento assoluto del 4,6% nella sopravvivenza libera da malattia e un incremento dell'1,8% nell'intervallo libero da recidive a distanza, rispetto a quelle trattate con tamoxifene e OFS³⁴. Questo risultato è stato ancora più marcato nelle pazienti ad alto rischio di recidiva, per le quali è emersa anche una tendenza verso una maggiore sopravvivenza globale³⁴.

Le linee guida attuali suggeriscono il tamoxifene da solo per almeno 5 anni oppure la combinazione di OFS con tamoxifene o un AI per la ET adiuvante nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario, in base al livello di rischio di recidiva^{26, 27}. Tuttavia, nonostante i numerosi studi che hanno esplorato i vantaggi delle diverse ET in relazione al rischio di recidiva^{30-32,34}, ancora non esistono criteri unanimi e definitivi per orientare la scelta tra le varie opzioni disponibili.

Recentemente, sono state proposte nuove strategie per potenziare la terapia adiuvante nelle pazienti ad alto rischio di recidiva, combinando la ET con altri trattamenti^{35,37}. Gli studi monarchE e NATALEE, come detto, hanno dimostrato un significativo vantaggio nella sopravvivenza libera da malattia invasiva grazie all'aggiunta di un inibitore CDK4/6 alla ET adiuvante^{37,38}. Tuttavia, nella pratica clinica reale, abbiamo ancora pochi dati specifici sulle caratteristiche delle pazienti in premenopausa ad alto rischio, secondo i criteri di arruolamento di questi studi³⁹.

Il Gruppo Italiano Mammella (GIM) ha avviato lo studio GIM-23 POSTER, uno studio prospettico, multicentrico, osservazionale, con l'obiettivo di analizzare le scelte di ET adiuvante nelle pazienti in premenopausa con carcinoma mammario precoce HR+. Questa analisi si concentra sulle caratteristiche cliniche delle pazienti e dei tumori in relazione alla terapia prescritta; inoltre, obiettivo secondario di questa analisi era quello di valutare quante di queste pazienti potrebbero essere potenziali candidate per un trattamento con inibitori CDK4/6 in combinazione con ET adiuvante, seguendo i risultati degli studi monarchE e NATALEE.

2.2 Materiali e metodi

2.2.1 Disegno dello studio e partecipanti

Lo studio GIM23 è uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico ongoing, condotto in 26 istituzioni italiane affiliate al Gruppo Italiano Mammella (GIM), che mira a valutare, in un contesto real-world, la scelta della ET adiuvante nelle pazienti in premenopausa con carcinoma mammario in fase precoce HR+.

Le pazienti candidabili erano donne in premenopausa di età pari o superiore a 18 anni con carcinoma mammario in fase precoce HR+, candidate a iniziare una ET adiuvante.

Le pazienti potevano aver ricevuto chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante, ma non dovevano aver ricevuto una precedente ET adiuvante.

Le pazienti potevano ricevere uno dei seguenti trattamenti endocrini adiuvanti:

- Tamoxifene da solo;
- Tamoxifene più OFS;
- OFS più AI.

La scelta del tipo di ET è stata effettuata da ciascun investigatore in base alle linee guida attuali ^{26,27}.

Questi trattamenti potevano anche essere combinati con qualsiasi terapia target attualmente disponibile nella pratica clinica (ad es. abemaciclib o olaparib).

Lo studio è stato approvato dai Comitati Etici di tutti i centri partecipanti e tutte le pazienti hanno fornito il consenso informato scritto prima dell'inizio dello studio.

2.2.2 Obiettivi ed endpoint

L'obiettivo primario dello studio GIM23 era valutare le scelte di ET adiuvante nelle pazienti in premenopausa con carcinoma mammario precoce HR+ in un contesto real-world.

Gli obiettivi secondari includevano la correlazione delle scelte di ET adiuvante sia con le caratteristiche biologiche della malattia (es. dimensione del tumore, coinvolgimento linfonodale, grado del tumore, Ki67, espressione di HER2), sia con le caratteristiche delle pazienti (es. età, BMI, precedenti trattamenti).

È stata inoltre condotta un'analisi delle pazienti considerate ad alto rischio secondo i criteri degli studi monarchE e NATALEE (tabella 1), confrontando le pazienti dello studio GIM23 classificate con “rischio clinico elevato” e “non elevato”.

2.2.3 Analisi statistiche

Per riassumere informazioni riguardanti variabili continue (numeri che possono assumere qualsiasi valore come l'età o la dimensione del tumore), mostrandone i valori centrali e la loro variabilità, sono stati utilizzati mediana e scarti interquartili.

Per confrontare più gruppi di dati con variabili non distribuite secondo la classica “curva a campana”, si sono usati due test statistici: il test di Kruskal-Wallis e il test dei ranghi con segno di Wilcoxon.

Le variabili categoriche (dati che rientrano in categorie specifiche, come il tipo di terapia ricevuta o la presenza di coinvolgimento linfonodale) sono state invece riassunte in numeri assoluti e percentuali. Per confrontarle tra i vari gruppi, si è usato il test del Chi-quadrato, che permette di vedere se c'è una differenza significativa nelle frequenze tra i gruppi. Ad esempio, può essere usato per capire se un certo tipo di trattamento è più comune in un gruppo rispetto ad un altro.

Infine, per esplorare i fattori che influenzano la scelta della ET adiuvante, si è utilizzata la regressione logistica, un metodo statistico che cerca di prevedere un evento, come la scelta di una terapia, in base a diversi fattori (per esempio, l'età della paziente o il rischio di recidiva).

In questa analisi, sono state considerate insieme le pazienti che hanno ricevuto OFS con Tamoxifene o con AI. Si considera un fattore significativo quando il valore di p è inferiore a 0,05, il che significa che la probabilità che il risultato sia dovuto al caso è inferiore al 5%.

3. RISULTATI

3.1. Caratteristiche di base della popolazione complessiva

Tra ottobre 2019 e giugno 2022, 600 pazienti sono state arruolate nello studio GIM23. L'età mediana al momento dell'arruolamento era di 46 anni con un range tra 41 e 49 anni.

Le caratteristiche demografiche e del tumore di base delle 600 pazienti arruolate sono riportate nella tabella seguente (tabella 2).

Un totale di 271 (45,2%) pazienti aveva una malattia in stadio I, 254 (42,3%) in stadio II e 60 (10,0%) in stadio III.

La maggior parte delle pazienti (407, 67,8%) presentava una malattia senza coinvolgimento linfonodale.

Complessivamente, 67 (11,2%) pazienti avevano una malattia HER2-positiva e 218 (36,3%) avevano ricevuto una chemioterapia precedente.

	Popolazione totale (N=600)
Età (mediana, IQR)	46 (41-49)
Razza	
Bianca	592 (98.7%)
Nera	5 (0.8%)
Altro	1 (0.2%)
Mancante	2 (0.3%)
BMI	
< 18.5	24 (4.0%)
18,5 - 24,9	301 (50.2%)
25 - 29,9	94 (15.7%)
≥ 30	36 (6.0%)
Mancante	145 (24.1%)
Stadio alla diagnosi	
I	271 (45.2%)
II	254 (42.3%)
III	60 (10.0%)
Mancante	15 (2.5%)
Dimensioni del tumore	
T1	279 (46.5%)
T2	221 (36.8%)
T3	79 (13.2%)
Mancante	21 (3.5%)
Coinvolgimento linfonodale	
N0	407 (67.8%)
N1	154 (25.7%)
N2	25 (4.2%)
N3	9 (1.5%)
Mancante	5 (0.8%)
Grado del tumore	
G1	117 (19.5%)
G2	324 (54.0%)
G3	138 (23.0%)
Mancante	21 (3.5%)
Ki67 status	
< 20%	297 (49.5%)
≥ 20%	282 (47.0%)
Mancante	21 (3.5%)
HER2 status	
Negativo	520 (86.7%)
Positivo	67 (11.2%)
Mancante	13 (2.2%)
Chemioterapia precedente	
No	376 (62.7%)
Sì	218 (36.3%)
Mancante	6 (1.0%)

Chemioterapia prec. schema	
Neoadiuvante	61 (28.0%)
Adiuvante	125 (57.3%)
Neoadiuvante + adiuvante	30 (13.9%)
Mancante	2 (0.3%)
pCR*	
Yes	33 (36.3%)
No	48 (52.7%)
Mancante	10 (11.0%)

Tabella 2. Caratteristiche base della popolazione totale (600 pazienti)

3.2 Distribuzione delle caratteristiche di base in base al tipo di terapia endocrina adiuvante prescritta

I dati sulla ET adiuvante prescritta erano disponibili per 593 pazienti; tra queste, 149 (25,1%) pazienti hanno ricevuto tamoxifene da solo, 83 (14,0%) tamoxifene in combinazione con soppressori della funzione ovarica (OFS) e 361 (60,9%) la combinazione di un AI con OFS (Figura 1).

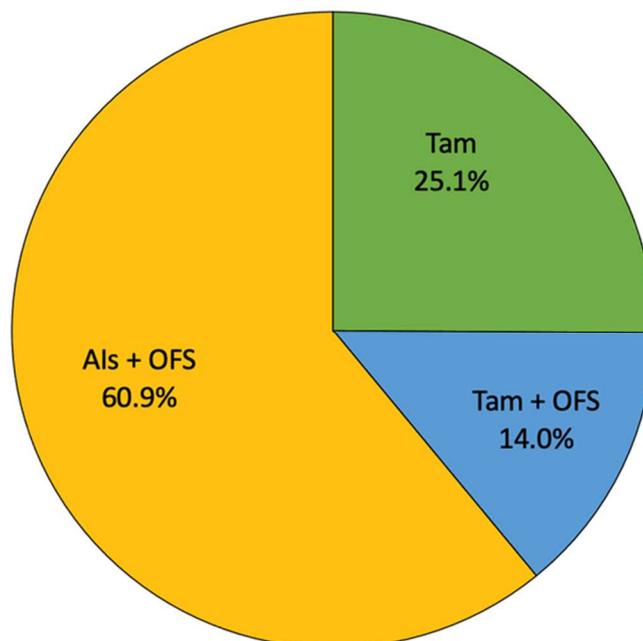


Figura 1. Terapia endocrina adiuvante prescritta nella popolazione totale.

	Tamoxifene (N=149)	Tamoxifene + OFS (N=83)	Inibitori aromatasi + OFS (N=361)	p-value
Età (median, IQR)	47 (44-50)	45 (40-49)	45 (40-48)	<0.001
Razza				
Bianca	148 (99.3%)	82 (98.8%)	356 (98.6%)	NA
Nera	0 (0%)	1 (1.2%)	4 (1.1%)	
Altro	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.3%)	
Mancante	1 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
BMI				
< 18.5	8 (5.4%)	1 (1.2%)	15 (4.2%)	0.067
18,5-24,9	71 (47.7%)	50 (60.2%)	177 (49.0%)	
25-29,9	17 (11.4%)	14 (16.9%)	63 (17.5%)	
≥ 30	6 (4.0%)	4 (4.8%)	26 (7.2%)	
Mancante	47 (31.5%)	14 (16.9%)	80 (22.2%)	
Stadio alla diagnosi				
I	102 (68.5%)	36 (43.4%)	130 (36.0%)	<0.001
II	41 (27.5%)	37 (44.6%)	176 (48.8%)	
III	1 (0.7%)	7 (8.4%)	52 (14.4%)	
Mancante	5 (3.4%)	3 (3.6%)	3 (0.8%)	
Dimensioni del tumore				
T1	94 (63.1%)	37 (44.6%)	146 (40.4%)	<0.001
T2	35 (23.5%)	24 (28.9%)	161 (44.6%)	
T3	15 (10.1%)	19 (22.9%)	45 (12.5%)	
Mancante	5 (3.4%)	3 (3.6%)	9 (2.5%)	
Coinvolgimento linfonodale				
N0	138 (92.6%)	64 (77.1%)	202 (56.0%)	<0.001
N1	9 (6%)	17 (20.5%)	128 (35.5%)	
N2	1 (0.7%)	1 (1.2%)	23 (6.4%)	
N3	0 (0%)	1 (1.2%)	8 (2.2%)	
Mancante	1 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
Grado del tumore				
G1	53 (35.6%)	17 (20.5%)	46 (12.7%)	<0.001
G2	81 (54.4%)	48 (57.8%)	193 (53.5%)	
G3	12 (8.1%)	17 (20.5%)	109 (30.2%)	
Mancante	3 (2.0%)	1 (1.2%)	13 (3.6%)	
Ki67 status				
< 20%	103 (69.1%)	43 (51.8%)	150 (41.6%)	<0.001
≥ 20%	41 (27.5%)	38 (45.8%)	201 (55.7%)	
Mancante	5 (3.4%)	2 (2.4%)	10 (2.8%)	
HER2 status				
Negativo	136 (91.3%)	73 (88.0%)	308 (85.3%)	0.3
Positivo	11 (7.4%)	10 (12.0%)	46 (12.7%)	
Mancante	2 (1.3%)	0 (0%)	7 (1.9%)	
Chemioterapia precedente				
No	132 (88.6%)	60 (72.3%)	183 (50.7%)	<0.001
Sì	17 (11.4%)	23 (27.7%)	178 (49.3%)	

Chemioterapia prec. schema				
Neoadiuvante	6 (4%)	9 (10.8%)	46 (12.7%)	NA
Adiuvante	8 (5.4%)	12 (14.5%)	105 (29.1%)	
Neoadiuvante + Adiu. Mancante	3 (2%)	2 (2.4%)	25 (6.9%)	
	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.1%)	
pCR*				
Sì	5 (55.5%)	6 (54.5%)	22 (36.0%)	N/A
No	4 (44.5%)	5 (45.5%)	39 (64.0%)	

Tabella 3. Terapia endocrina adiuvante prescritta per caratteristiche base della popolazione

Tra le pazienti che hanno ricevuto solo tamoxifene, una maggioranza aveva una malattia in stadio I (102, 68,5%), mentre solo una piccola parte di quelle in stadio II e III ha ricevuto solo tamoxifene e spesso hanno ricevuto AI + OFS ($p < 0,001$) (Figura 2A).

Nel gruppo che ha ricevuto solo tamoxifene, quasi tutte le pazienti avevano una malattia senza coinvolgimento linfonodale (92,6%), mentre la percentuale di pazienti con linfonodi positivi è maggiore nel gruppo tamoxifene + OFS (22,9%) e nel gruppo AI + OFS (44,1%) ($p < 0,001$) (Tabella 3 e Figura 2B).

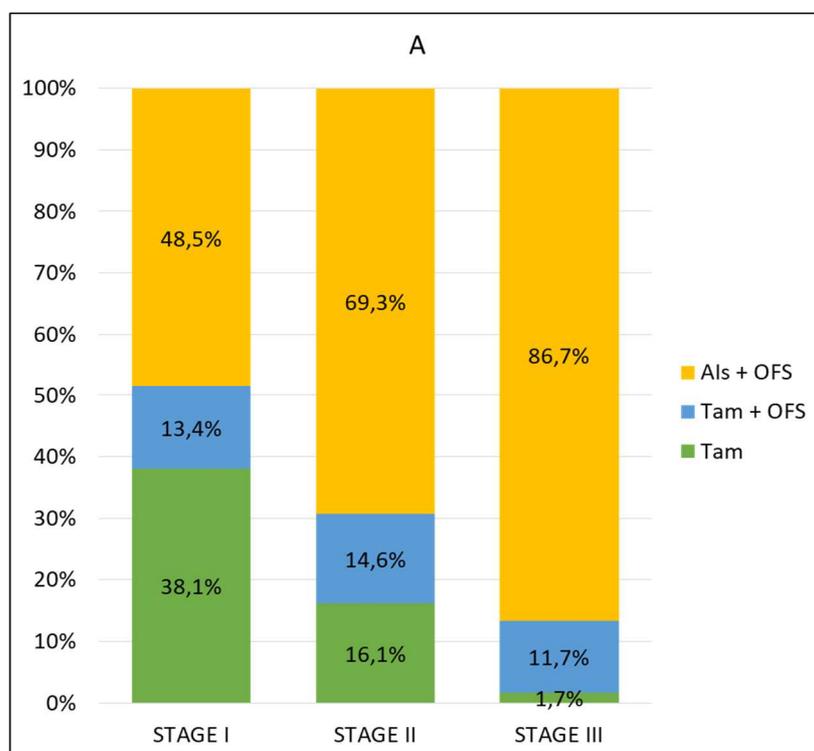


Figura 2A. Terapia endocrina adiuvante prescritta nella popolazione totale secondo lo stadio di malattia.

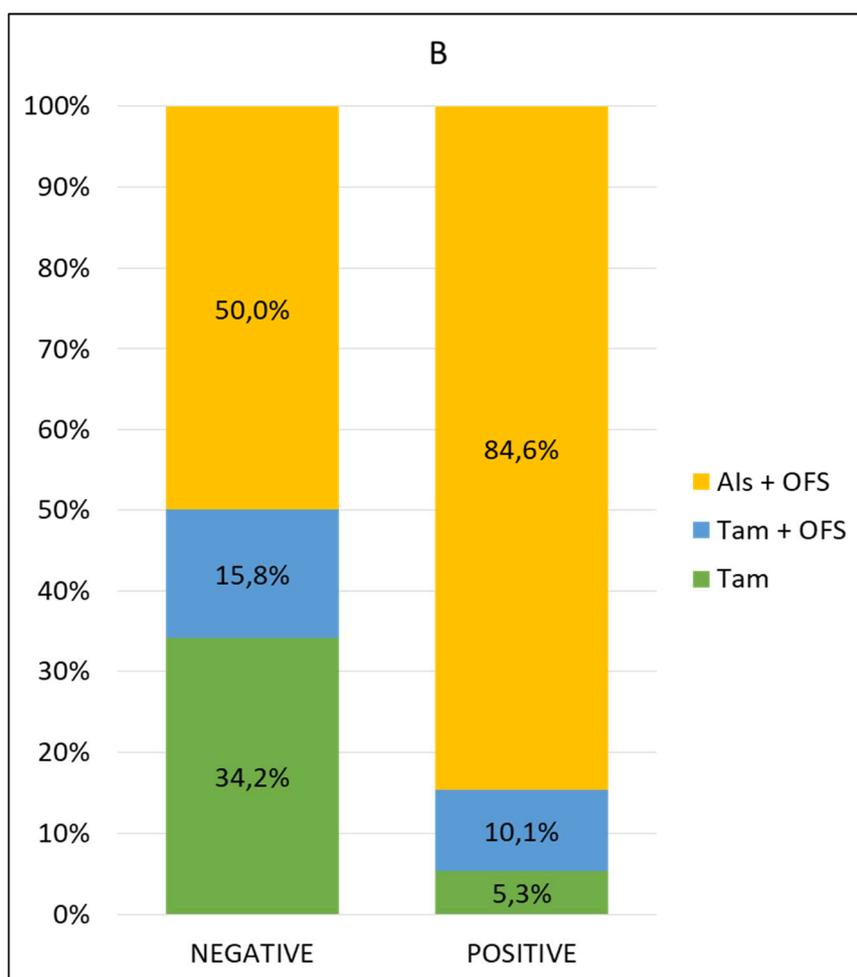


Figura 2B. Terapia endocrina adiuvante prescritta nella popolazione totale secondo il coinvolgimento linfonodale.

Un totale del 45,7% delle pazienti diagnosticate con una malattia di grado 1 ha ricevuto tamoxifene, mentre il 79,0% delle pazienti con malattia di grado 3 ha ricevuto AI + OFS ($p < 0,001$) (Figura 2C).

Le pazienti con un $Ki67 < 20\%$ hanno ricevuto solo tamoxifene nel 34,8% dei casi, mentre le pazienti con $Ki67 \geq 20\%$ sono state trattate con AI + OFS nel 71,8% dei casi ($p < 0,001$) (Figura 2D).

Non sono state rilevate differenze nella proporzione di malattie HER2-positive tra i tre gruppi ($p = 0,3$).

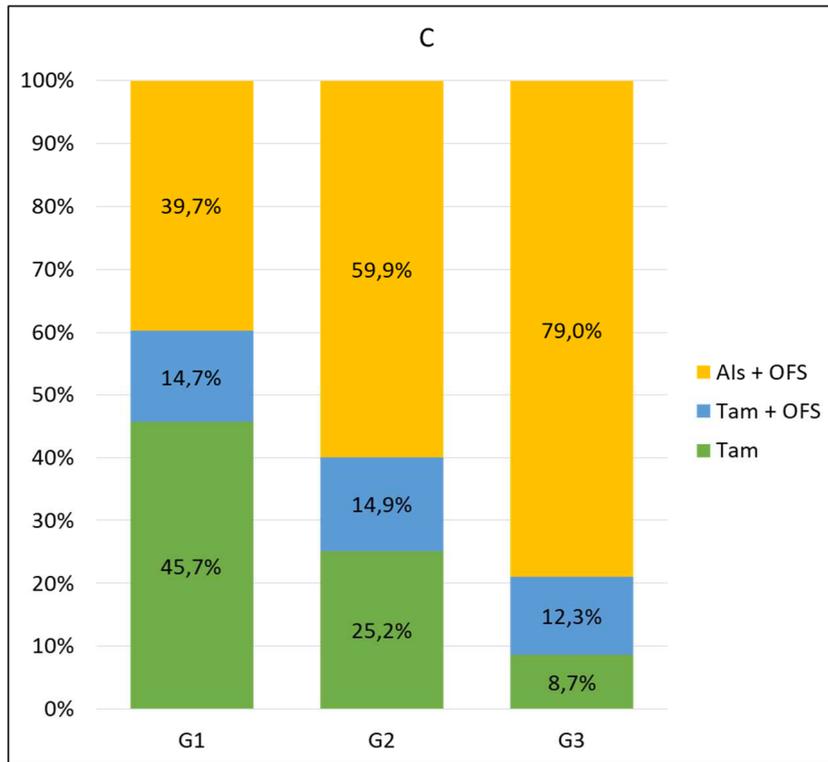


Figura 2C. Terapia endocrina adiuvante prescritta nella popolazione totale secondo il grado del tumore.

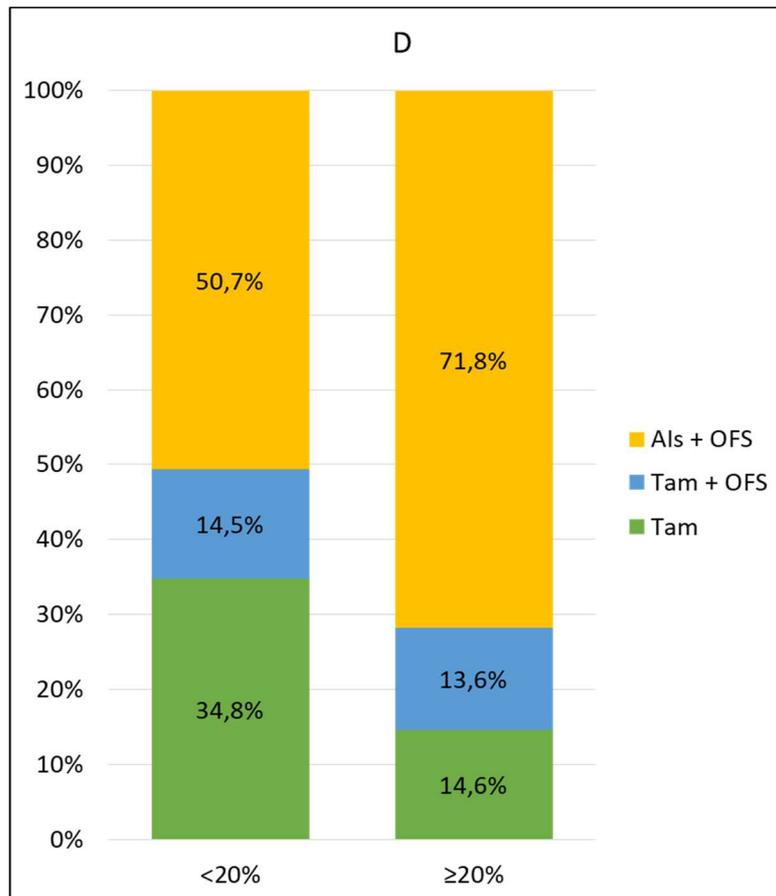


Figura 2D. Terapia endocrina adiuvante prescritta nella popolazione totale secondo lo stato di Ki67

Sono stati analizzati i fattori clinici e biologici che hanno influenzato la scelta della terapia, utilizzando un approccio basato su regressioni logistiche. Le pazienti sono state suddivise in due gruppi: chi ha ricevuto OFS insieme a tamoxifene o IA (N=444), e chi è stata trattata solo con tamoxifene (N=149).

Innanzitutto è emerso che OFS è stato prescritto più spesso rispetto al solo tamoxifene nelle pazienti con tumori in stadio avanzato, scarsamente differenziati, con un alto indice di proliferazione (Ki67) o che avevano ricevuto chemioterapia in precedenza (tutti $p < 0,001$) (Tabella 3).

Viceversa, è risultato anche che un maggiore coinvolgimento dei linfonodi, un grado tumorale più aggressivo e una precedente chemioterapia aumentavano la probabilità di essere trattate con OFS piuttosto che con solo tamoxifene (Tabella 3).

L'associazione tra l'indice di massa corporea (BMI) e la scelta della terapia è stata influenzata dalla mancanza di dati sul BMI in alcune pazienti. Inoltre, si è osservata una certa variabilità nelle modalità di prescrizione della ET adiuvante tra i diversi centri ospedalieri.

Tra le 218 pazienti che avevano ricevuto una chemioterapia (neo)adiuvante, l'81,7% ha poi continuato con IA + OFS. Al contrario, tra chi non aveva fatto chemioterapia, il 48,8% ha ricevuto IA + OFS e il 35,2% è stato trattato solo con tamoxifene ($p < 0,001$).

In totale, 91 pazienti sono state sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, e tra queste, 33 (36,3%) hanno raggiunto una risposta patologica completa (pCR), di cui 19 (57,6%) presentavano un tumore HER2-positivo. Tra le pazienti che hanno ottenuto una pCR, il 69,7% ha continuato con una terapia a base di AI associati a OFS, mentre tra quelle che non hanno raggiunto una pCR, la percentuale di chi ha ricevuto AI+OFS è salita all'83,3%.

Prendendo in considerazione tutte le pazienti trattate con chemioterapia, 201 su 218 (92%) hanno ricevuto OFS come parte della ET adiuvante al termine della chemioterapia.

È importante sottolineare anche che 60 su 218 (28%) delle pazienti che hanno ricevuto chemioterapia (neo)adiuvante hanno ricevuto OFS prima e durante il trattamento chemioterapico per la preservazione della funzione ovarica, e di queste, 59 su 60 (98%) hanno continuato l'OFS come parte della ET adiuvante.

Le pazienti hanno ricevuto OFS farmacologica in tutti i casi riportati tramite la somministrazione di triptorelina 3,75 mg (mensile) in 202 casi, triptorelina 11,25 mg (trimestrale) in 1 caso, leuprorelina 3,75 mg (mensile) in 187 casi, leuprorelina 11,25 mg (trimestrale) in 1 caso e goserelina 3,6 mg (mensile) in 1 caso, mentre i dati sul tipo di OFS farmacologica non erano disponibili per 52 pazienti.

La triptorelina è stata associata con AI nell'82% dei casi e la leuprorelina nel 79% dei casi.

	Popolazioni a basso rischio concordanti (N=288)	Popolazioni ad alto rischio discordanti (N=152)	Popolazioni ad alto rischio concordanti (N=80)	p-value
Età				
≤35	10 (3.5%)	16 (10.5%)	6 (7.5%)	0.014
36-40	31 (10.8%)	31 (20.4%)	14 (17.5%)	
41-45	69 (24.0%)	38 (25.0%)	21 (26.2%)	
46-50	136 (47.2%)	49 (32.2%)	28 (35.0%)	
51-56	42 (14.6%)	18 (11.8%)	11 (13.8%)	
Mancante	0 (0%)	0 (0%)	0	
BMI				
< 18.5	9 (3.1%)	3 (2.0%)	5 (6.3%)	0.104
18,5-24,9	152 (52.7%)	78 (51.3%)	36 (45.0%)	
25-29,9	37 (12.8%)	27 (17.8%)	15 (18.8%)	
≥ 30	18 (6.3%)	5 (3.3%)	6 (7.5%)	
Mancante	72(25%)	39 (25.7%)	18(22.5%)	
Stadio alla diagnosi				
I	241 (83.7%)	1 (0.7%)	0 (0%)	NA
II	39 (13.5%)	148 (97.4%)	31 (38.8%)	
III	0 (0%)	3 (2.0%)	49 (61.3%)	
Mancante	8 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Istotipo				
Duttale	223 (77.4%)	121 (79.6%)	65 (81.2%)	0.492
Altro	62 (21.5%)	31 (20.4%)	15 (18.8%)	
Mancante	3 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Chemiotp precedente				
No	253 (87.8%)	91 (59.9%)	18 (22.5%)	<0.001
Sì	33 (11.5%)	61 (40.1%)	62 (77.5%)	
Mancante	2 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
Terapia endocrina prescritta				
Tamoxifene	111 (38.5%)	23 (15.1%)	2 (2.5%)	<0.001
Tamoxifene + OFS	38 (13.2%)	29 (19.1%)	6 (7.5%)	
AI + OFS	136 (47.2%)	100 (65.8%)	72 (90.0%)	
Mancante	3 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabella 4. Caratteristiche delle pazienti raggruppate in popolazioni a basso e ad alto rischio concordanti e/o discordanti secondo i criteri degli studi monarchE e NATALEE.

Nella tabella seguente (Tabella 5) la concordanza/discordanza nella definizione di basso e alto rischio secondo monarchE e NATALEE per il totale delle pazienti:

	Non-high-risk monarchE n (%)	High-risk monarchE n (%)	Total* n (%)
Non-high-risk NATALEE n (%)	288 (55.4%)	1 (0.2%)	289 (55.6%)
High-risk NATALEE n (%)	151 (29.0%)	80 (15.4%)	231 (44.4%)
Total* n (%)	439 (84.4%)	81 (15.6%)	520 (100%)

3.3 Selezione delle pazienti secondo la definizione di alto rischio clinico per l'accesso agli inibitori di CDK4/6 in associazione alla terapia endocrina adiuvante

Un totale di 520 pazienti (86,7%) con malattia HER2-negativa nota sono state incluse in questa analisi (Tabella 2). Secondo i criteri di arruolamento degli studi monarchE e NATALEE, 232 pazienti (44,6%) sono risultate a rischio clinico elevato di recidiva per almeno uno degli studi, mentre 288 pazienti (55,4%) non sono risultate a rischio elevato di recidiva per entrambi (Tabella 5).

Un totale di 81 pazienti (15,6%) ha soddisfatto i criteri di alto rischio definiti dallo studio monarchE, mentre 231 pazienti (44,4%) hanno soddisfatto i criteri di alto rischio clinico dello studio NATALEE. Tutte tranne una (0,2%) delle pazienti considerate ad alto rischio secondo i criteri monarchE sono state incluse tra le 231 pazienti considerate ad alto rischio secondo i criteri NATALEE (Tabella 5).

Tra le pazienti ad alto rischio secondo i criteri monarchE, il 76,5% ha ricevuto chemioterapia (neo)adiuvante, mentre nel gruppo ad alto rischio secondo i criteri NATALEE il 53,2% ha ricevuto una precedente chemioterapia (Tabella 6).

	Alto rischio monarchE (N=81)	Alto rischio NATALEE (N=231)
Età (mediana, IQR)	45 (23-56)	45 (23-56)
Tp endocrina prescritta		
Tamoxifene	3 (3.7%)	24 (10.4%)
Tamoxifene + OFS	6 (7.4%)	35 (15.2%)
AI + OFS	72 (88.9%)	172 (74.5%)
Razza		
Bianca	79 (97.5%)	228 (98.7%)
Nera	2 (2.5%)	3(1.3%)
altro	0 (0%)	0 (0%)
BMI		
< 18.5	5 (6.2%)	8 (3.5%)
18,5-24,9	36 (44.4%)	114 (49.4%)
25-29,9	15 (18.5%)	42 (18.2%)
≥ 30	6 (7.4%)	11 (4.8%)
Missing	19 (23.5%)	56 (24.2%)
Stadio alla diagnosi		
I	1 (1.2%)	0 (0%)
II	31 (38.3%)	179 (77.5%)
III	49 (60.5%)	52 (22.5%)
Dimensioni tumore		
T1	19 (23.5%)	54 (23.4%)
T2	30 (37%)	104 (45%)
T3	32 (39.5%)	68 (29.4%)
Missing	0 (0%)	5 (2.2%)
Coinvolgimento linfonodale		
N0	0 (0%)	72 (31.2%)
N1	54 (66.6%)	131 (56.7%)
N2	19 (23.5%)	20 (8.7%)
N3	8 (9.9%)	8 (3.5%)
Grado		
G1	3 (3.7%)	27 (11.7%)
G2	30 (37%)	128 (55.4%)
G3	46 (56.8%)	72 (31.2%)
Missing	2 (2.5%)	4 (1.7%)
Ki67 status		
< 20%	21 (25.9%)	95 (41.1%)
≥ 20%	59 (72.8%)	129 (55.8%)
Missing	1 (1.2%)	7 (3%)
Chemiotp precedente		
No	19 (23.5%)	108 (46.8%)
Yes	62 (76.5%)	123 (53.2%)
Chemiotp precedente schema		
Neoadiuvante	17 (21%)	38 (16.5%)
Adiuvante	44 (54.3%)	78 (33.8%)
Neoadiuvante+adiuvante	1 (1.2%)	6 (2.6%)
No chemiotp	19 (23.5%)	109 (47.2%)

Tabella 6. Caratteristiche base delle pz secondo l'alto rischio clinico monarchE e NATALEE

La maggior parte delle 81 pazienti ad alto rischio clinico secondo i criteri monarchE ha ricevuto la combinazione di AI+OFS (88,9%) come ET adiuvante, mentre il 7,4% ha ricevuto tamoxifene+ OFS o tamoxifene da solo (3,7%).

Tra le pazienti ad alto rischio secondo i criteri NATALEE, il 74,5% ha ricevuto la terapia combinata con AI+OFS, mentre il 15,2% ha ricevuto solo tamoxifene (Tabella 6 e Figura 3).

Tra le 81 pazienti con criteri di alto rischio secondo lo studio monarchE, il 60,5% aveva una malattia di stadio III alla diagnosi, mentre tra le 231 pazienti ad alto rischio secondo i criteri NATALEE solo il 22,5% aveva una malattia di stadio III alla diagnosi (Tabella 6).

Per quanto riguarda il grading, il 56,8% e il 31,3% delle pazienti ad alto rischio aveva una malattia di grado 3, rispettivamente per monarchE e NATALEE (Tabella 6).

Nella Tabella 4 si può notare come nella popolazione ad alto rischio concordante per i criteri di entrambi i trials, la ET adiuvante maggiormente prescritta, nel ben 90% dei casi, sia stata AI+OFS.

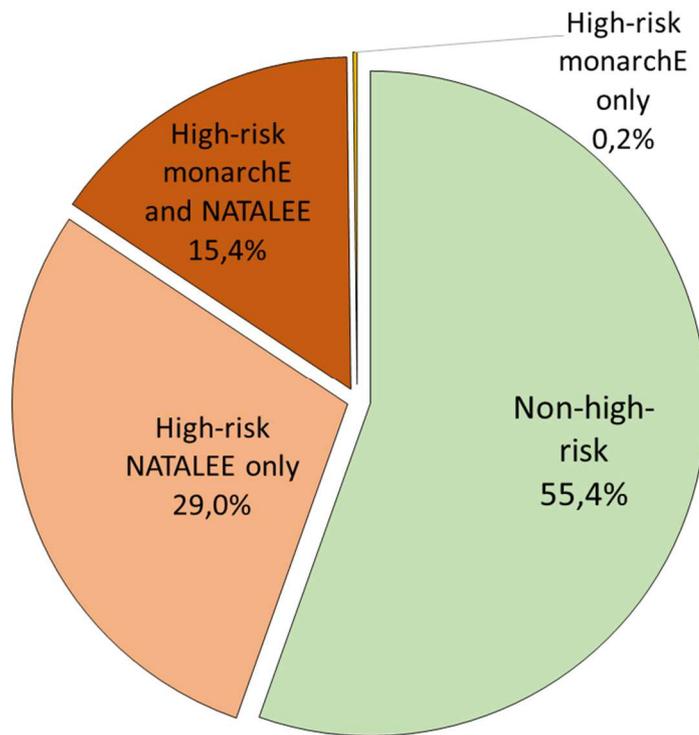


Figura 3a. Pazienti a non alto e ad alto rischio secondo i criteri dei trials monarchE e NATALEE.

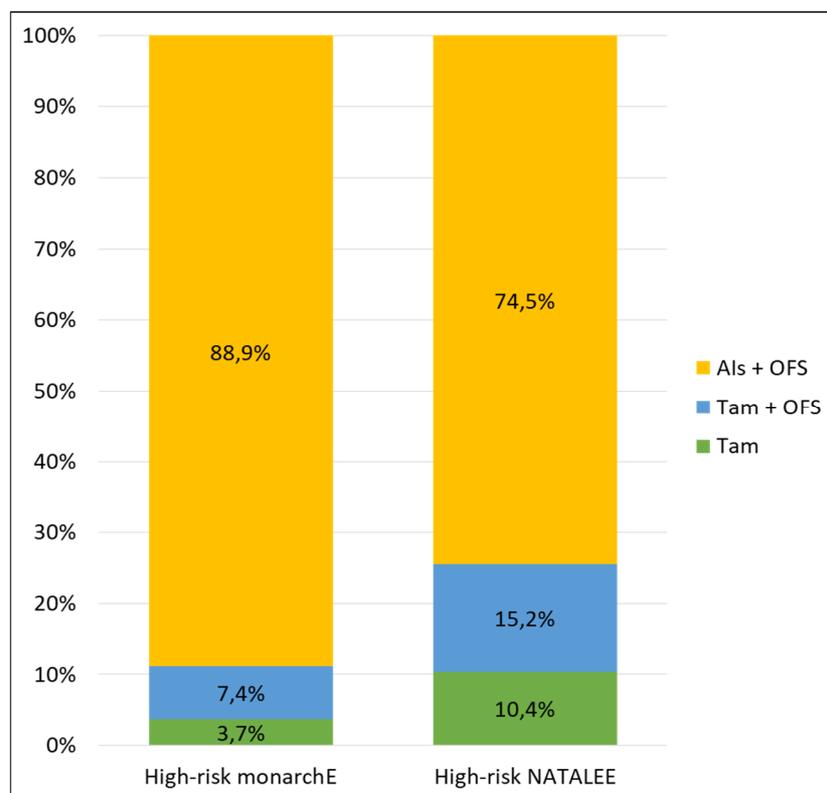


Figura 3b. Terapia endocrina adiuvante prescritta nelle pazienti ad alto rischio secondo i trials monarchE e NATALEE

4. DISCUSSIONE

Il GIM23, stando alle attuali conoscenze, rappresenta il primo studio prospettico dedicato a valutare quali terapie endocrine adiuvanti vengono realmente prescritte alle pazienti in premenopausa nella pratica clinica attuale.

Tra il 2019 e il 2022, 600 pazienti di età mediana di 46 anni sono state arruolate in 26 centri italiani. Dai dati raccolti, è emerso che il 60,9% delle pazienti ha ricevuto la combinazione di OFS con AI, mentre il tamoxifene da solo è stato prescritto nel 25,1% dei casi e OFS associato al tamoxifene nel 14%.

L'importanza dell'aggiunta di OFS al tamoxifene nelle pazienti in premenopausa è stata ampiamente dimostrata negli studi E-3193, INT-0142⁴⁰ e SOFT^{41,42}, che hanno evidenziato un miglioramento significativo degli esiti per le pazienti ad alto rischio^{40,42}. Inoltre, l'analisi combinata degli studi SOFT e TEXT ha rivelato che OFS insieme ad AI offre risultati superiori rispetto alla combinazione tamoxifene + OFS, ad eccezione delle pazienti con tumore HER2-positivo³⁴. Un'ampia meta-analisi recente ha ulteriormente rafforzato questi dati, mostrando un tasso di recidiva più basso nelle pazienti trattate con AI + OFS rispetto a quelle che hanno ricevuto tamoxifene + OFS, anche se non sono emerse differenze significative per quanto riguarda la mortalità⁴².

Questi risultati hanno portato a un progressivo aggiornamento delle linee guida internazionali. Oggi, la scelta della ET adiuvante deve essere personalizzata, valutando attentamente le preferenze della paziente, le caratteristiche del tumore e i potenziali benefici e rischi di ogni trattamento^{26,27,44,45}. Il punteggio derivato dagli studi SOFT e TEXT si è rivelato un valido strumento per stimare il rischio complessivo di recidiva a distanza, facilitando le decisioni terapeutiche in questo ambito⁴⁶.

Nello studio GIM23, le pazienti ad alto rischio di recidiva hanno ricevuto OFS più AI, mentre il tamoxifene è stato prescritto solo alle pazienti a basso rischio di recidiva, con circa il 70% di queste pazienti che presentava una malattia di stadio I, per lo più di grado 1 e grado 2 (90,0%) e solo l'11,4% aveva ricevuto chemioterapia precedente. Al contrario, le pazienti che hanno ricevuto OFS + AI avevano una malattia di stadio II o III nel 63,2% dei casi, malattia di grado 2 e 3 nell'83,7% dei casi e quasi il 50% aveva ricevuto chemioterapia precedente.

Questi risultati sono coerenti con quelli dell'analisi combinata degli studi SOFT e TEXT, in cui le pazienti che hanno tratto maggior beneficio da OFS più AI erano caratterizzate da giovane età (<35 anni), dimensioni tumorali maggiori (>2 cm), coinvolgimento linfonodale (≥ 4 linfonodi positivi), alto grado e alto Ki67, e avevano ricevuto chemioterapia precedente.

I nostri dati hanno comunque evidenziato quanto sia ancora complicato identificare con precisione le pazienti a rischio intermedio di recidiva, per le quali la combinazione di tamoxifene e OFS potrebbe essere una scelta adeguata. Nonostante il gruppo trattato con questa combinazione presentasse caratteristiche indicative di un rischio intermedio (44,6% in stadio II, 77,1% con linfonodi negativi, 57,8% con tumori di grado 2, e il 27,7% aveva ricevuto chemioterapia), solo il 14% delle pazienti è stato trattato con tamoxifene e OFS, una percentuale decisamente più bassa rispetto ad altre opzioni terapeutiche^{47,48}. L'analisi di regressione logistica ha inoltre confermato che all'aumentare dei principali fattori di rischio clinico e biologico, è stato osservato un incremento nella prescrizione di OFS rispetto al tamoxifene in monoterapia. Questo dimostra che tutti questi parametri giocano un ruolo cruciale nella scelta della ET adiuvante più adatta.

Per quanto riguarda l'analisi che valuta le pazienti ad alto rischio di recidiva secondo gli studi monarchE e NATALEE, il lavoro ha mostrato che il 15,6% e il 44,4% delle

pazienti può essere considerato ad alto rischio di recidiva secondo i criteri di arruolamento rispettivamente dello studio monarchE e dello studio NATALEE.

Questi risultati sono in linea con una recente analisi retrospettiva pubblicata, in cui, tra 4028 pazienti negli Stati Uniti, 557 pazienti (13,8% del totale) sono state identificate come ad alto rischio secondo i criteri monarchE⁴⁹.

In un altro lavoro retrospettivo su una popolazione di 1738 pazienti trattate in due grandi centri oncologici universitari tedeschi, il 43% delle pazienti soddisfaceva i criteri di inclusione dello studio NATALEE, in linea con il nostro risultato del 44%⁵⁰; tuttavia, va notato che queste analisi non includevano solo pazienti in premenopausa, quindi questi risultati dovrebbero essere confrontati con cautela con i risultati dello studio GIM23.

Nel complesso, le caratteristiche cliniche e biologiche delle pazienti considerate ad alto rischio secondo i criteri dello studio monarchE nel GIM23 erano piuttosto simili a quelle delle pazienti arruolate nel trial monarchE: secondo i primi il 38,3% aveva malattia in stadio II e il 60,5% in stadio III, con tumore di grado 3 nel 56,8% e Ki67 elevato nel 72,8% dei casi vs. 32,6% pazienti con malattia in stadio II, 73,8% in stadio III, tumore di grado 3 nel 38,2% e Ki67 elevato nel 44,2% del trial MonarchE. Va notato che il 76,5% delle pazienti candidate per abemaciclib nel GIM23 aveva ricevuto chemioterapia precedente, mentre nel trial monarchE quasi tutte le pazienti (95,6%) avevano ricevuto chemioterapia precedente.

Le pazienti arruolate nel trial NATALEE presentavano malattia in stadio II nel 40% e in stadio III nel 60% dei casi, mentre nella popolazione GIM23 eleggibile per ribociclib, il 77,5% delle pazienti aveva malattia in stadio II e il 22,5% in stadio III. Caratteristiche simili sono state osservate riguardo al grado del tumore (grado 3 nel 29,0% della popolazione nel trial NATALEE contro il 31,2% nel GIM23) e al Ki67 elevato (36,3% nel NATALEE e 55,8% nel GIM23). Le pazienti arruolate nel trial NATALEE avevano ricevuto chemioterapia nell'88,0% dei casi, mentre la

chemioterapia è stata somministrata a quasi la metà delle pazienti (53,2%) dello studio GIM23 secondo i criteri NATALEE.

Da quanto emerge, i trial monarchE e NATALEE hanno coinvolto una popolazione di pazienti che, in media, presenta un rischio leggermente più alto di recidiva rispetto alle pazienti considerate ad alto rischio all'interno dello studio GIM23, secondo gli stessi criteri monarchE e NATALEE. Bisogna tuttavia tener presente che i trial in questione hanno incluso sia donne in premenopausa che in postmenopausa, e ad oggi non sono ancora stati pubblicati i dati specifici in base allo stato menopausale.

Passando alla ET adiuvante nelle pazienti ad alto rischio, lo studio GIM23 mostra che il 90% delle pazienti a rischio concordante ha ricevuto OFS associata ad AI. Nel trial monarchE, invece, solo il 22,1% delle pazienti ha ricevuto OFS, mentre il 31,4% è stato trattato solo con tamoxifene e un ulteriore 7,6% ha ricevuto tamoxifene insieme a OFS.

Ulteriore dato interessante riguarda il trial NATALEE: delle 231 pazienti ad alto rischio secondo i suoi criteri, ben il 25,6% ha ricevuto tamoxifene, da solo o con OFS. Considerando che il tamoxifene non è compatibile con la somministrazione contemporanea di ribociclib, queste pazienti, se candidate a quest'ultimo farmaco, dovranno necessariamente cambiare l'approccio terapeutico per quanto riguarda la ET adiuvante.

Non va dimenticato, infine, che lo studio GIM23 ha alcune limitazioni. Mancano infatti dati cruciali riguardanti l'interruzione del trattamento, l'aderenza alla terapia e gli effetti collaterali, informazioni che sarebbero fondamentali per valutare la qualità di vita delle pazienti, nonché gli aspetti socio-economici legati al trattamento.

5. CONCLUSIONI

In conclusione, i dati raccolti finora mostrano chiaramente che la ET adiuvante più prescritta nelle pazienti in premenopausa è la combinazione di OFS e AI. Questo regime rappresenta la scelta principale, soprattutto in quelle donne con caratteristiche cliniche e biologiche che suggeriscono un rischio elevato di recidiva. Stando ai criteri stabiliti nei trial monarchE e NATALEE, meno di un sesto delle pazienti potrebbe beneficiare di abemaciclib come trattamento adiuvante, mentre quasi la metà delle pazienti in premenopausa risulta potenzialmente idonea per ricevere ribociclib.

Lo studio è ancora in corso, e si stanno raccogliendo in maniera prospettica informazioni fondamentali sull'aderenza al trattamento e sui tassi di sospensione o interruzione della terapia, insieme alle motivazioni, inclusa la tollerabilità dei farmaci. Questi dati verranno pubblicati una volta raggiunto il numero previsto di partecipanti e completato il follow-up necessario per un'analisi più completa.

6. BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro in Italia 2023: 2023_AIOM_NDC-web_def
2. Linee guida Carcinoma mammario in stadio precoce, edizione 2023 AIOM: LG_C0013_AIOM_Ca-mammario-precoce
3. Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., ... & Senn, H. J. (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*.
4. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Allison, K. H., Harvey, B. E., Mangu, P. B., Bartlett, J. M., ... & Hayes, D. F. (2018). Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Journal of Clinical Oncology*.
5. Cheang, M. C., Chia, S. K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., ... & Nielsen, T. O. (2009). Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*
6. Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thürlimann, B., & Senn, H. J. (2011). Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*.
7. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., ... & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
8. Rakha, E. A., & Ellis, I. O. (2011). Modern classification of breast cancer: Should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Advances in Anatomic Pathology*.
9. Burstein, H. J., Temin, S., Anderson, H., Buchholz, T. A., Davidson, N. E., Gelmon, K. E., ... & Winer, E. P. (2014). Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *Journal of Clinical Oncology*.
10. Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., ... & Peto, R. (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*.
11. Francis, P. A., Regan, M. M., Fleming, G. F., Láng, I., Ciruelos, E., Bellet, M., ... & Pagni, O. (2018). Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*.
12. Pagni, O., Regan, M. M., Walley, B. A., Fleming, G. F., Colleoni, M., Láng, I., ... & SOFT and TEXT Investigators; International Breast Cancer Study Group. (2014). Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*.
13. Regan, M. M., Walley, B. A., Fleming, G. F., Láng, I., Gomez, H. L., Bines, J., ... & Francis, P. A. (2015). Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer: an analysis of the TEXT and SOFT trials. *Journal of Clinical Oncology*.

14. Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., Buzdar, A., Dowsett, M., Forbes, J. F., ... & ATAC Trialists' Group. (2005). Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet*.
15. Goetz, M. P., Toi, M., Huober, J., Gnant, M., Wolmark, N., & Di Leo, A. (2021). MONARCH-E: Results from a phase 3 study of abemaciclib in adjuvant treatment for HR+, HER2- early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*.
16. Johnston, S. R., Harbeck, N., Hegg, R., Toi, M., Martin, M., Shao, Z., ... & Fasching, P. A. (2020). Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology*.
17. Harbeck, N., Rastogi, P., Martin, M., Tolaney, S. M., Shao, Z., Fasching, P. A., ... & Johnston, S. R. (2021). Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with high-risk early breast cancer who had high Ki-67 index: Results from monarchE. *Clinical Cancer Research*.
18. Rugo, H. S., Huober, J., Garber, J. E., Fasching, P. A., Marmé, F., Wuerstlein, R., ... & Johnston, S. (2022). Long-term efficacy and safety of abemaciclib plus endocrine therapy in patients with high-risk early breast cancer: MONARCH-E trial analysis. *Annals of Oncology*.
19. Mayer, E. L., Martin, M., Di Leo, A., Toi, M., Huober, J., Gnant, M., ... & Fasching, P. A. (2022). Ribociclib with endocrine therapy in early breast cancer: A phase III randomized trial (NATALEE). *Journal of Clinical Oncology*.
20. Slamon, D. J., Neven, P., Chia, S., Fasching, P. A., De Laurentiis, M., Im, S. A., ... & Johnston, S. R. (2020). Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: Efficacy results from the randomized phase III MONALEESA-3 trial. *The Lancet Oncology*.
21. Fasching P. A., Stroyakovskiy D., Yardley D. A. et al. Adjuvant Ribociclib plus nonsteroidal Aromatase Inhibitor in patients with HR+/HER2 Early Breast Cancer: 4-year Outcomes From the NATALEE Trial. *ESMO Congress, Barcelona 2024*.
22. Tutt, A. N., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., ... & Robson, M. (2021). Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*.
23. Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., ... & Cortes, J. (2017). Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*.
24. Keegan THM, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res*. 2012.
25. Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*.2014.
26. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019.
27. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer.
28. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017.

29. Lambertini M, Blondeaux E, Bisagni G, et al. Prognostic and clinical impact of the endocrine resistance/sensitivity classification according to international consensus guidelines for advanced breast cancer: an individual patient-level analysis from the Mammella InterGruppo (MIG) and Gruppo Italiano Mammella (GIM) studies. *eClinicalMedicine*. 2023.
30. Davies C, Godwin J, et al., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) . Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011.
31. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014.
32. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018.
33. Perrone F, De Laurentiis M, De Placido S, et al. Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer : HOBOE phase 3 randomised trial . *Eur J Cancer* 2019.
34. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. *JCO*. Published online December 15, 2022.
35. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *JCO*. 2020.
36. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021.
37. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24.
38. Slamon DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. *JCO*. 2023.
39. Agostinetti E, Arecco L, de Azambuja E. Adjuvant CDK4/6 inhibitors for early breast cancer : how to choose wisely ? *Oncol Ther*. Published online November 21, 2023.
40. Tevaarwerk A J, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193 , INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group . *J Clin Oncol* 2014.
41. Francis P. A, Regan M. M , Fleming G. F, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015.
42. Fleming G, Francis P, Láng I, et al. Abstract GS4-03: randomized comparison of adjuvant tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC) : update of the SOFT trial. *Cancer Res* 2018.
43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast

- cancer treated with ovarian suppression: a patient level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol* 2022.
44. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge A. H, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol* 2022.
 45. Lambertini M, Arecco L, Woodard T. L, Messelt A, Rojas K. E. Advances in the management of menopausal symptoms, fertility preservation, and bone health for women with breast cancer on endocrine therapy . *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2023.
 46. Regan M. M, Francis P. A, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials . *J Clin Oncol* 2016.
 47. Gori S, Puglisi F, Cinquini M, et al. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer: evidence evaluation and GRADE recommendations by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) . *Eur J Cancer* 2018.
 48. Garutti M , Griguolo G, Botticelli A, et al. Definition of high-risk early hormone-positive HER2-negative breast cancer: a consensus review. *Cancers* 2022.
 49. Sheffield K . M, Peachey J . R , Method M , et al. A real world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol* 2022.
 50. Schäffler H, Mergel F, Pfister K, et al. The clinical relevance of the NATALEE study: application of the NATALEE criteria to a real world cohort from two large German breast cancer centers . *Int J Mol Sci* 2023.