

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche

DISCOG

Direttore: Prof. Fabio Farinati

Unità Operativa Complessa: Oncologia 2

Responsabile: Prof.ssa Valentina Guarneri

TESI DI LAUREA

RISPOSTE ECCEZIONALI IN PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO: UNA ESPERIENZA MONO- ISTITUZIONALE

Relatore: Prof.ssa Maria Vittoria Dieci

Correlatori: Dott.ssa Gaia Griguolo

Dott. Andrea Crema

Laureanda: Elena Pagin

Anno Accademico 2021/2022

Sommario

INTRODUZIONE	5
Il carcinoma mammario	5
Epidemiologia	5
Fattori di rischio	6
Inquadramento diagnostico	7
Il carcinoma mammario metastatico	11
Epidemiologia	11
Carcinoma mammario metastatico de novo e recidivato	13
Inquadramento diagnostico del carcinoma mammario metastatico	14
Trattamento del carcinoma mammario metastatico	15
Gli exceptional responders	24
Il carcinoma mammario metastatico: un nuovo paradigma	26
Risposte eccezionali nella patologia mammaria metastatica	27
Risposte prolungate alla terapia anti-HER2	30
SCOPO DELLO STUDIO	34
MATERIALI E METODI	35
RISULTATI	39
Caratteristiche della popolazione	39
Caratteristiche dei trattamenti con cui è stata ottenuta la risposta eccezionale	41
Sopravvivenza libera da progressione	46
Sopravvivenza globale	49
DISCUSSIONE	54
CONCLUSIONI	58
Bibliografia	59

Abstract

Contesto: Il carcinoma mammario metastatico, con una sopravvivenza globale a 5 anni che si attesta attorno al 38%, è generalmente considerato una patologia non guaribile. Tuttavia, è stata descritta nel corso degli anni l'esistenza di un piccolo sottogruppo di pazienti con carcinoma mammario metastatico che sperimenta una risposta eccezionale al trattamento sistemico, ottenendo risposte (talvolta complete) estremamente prolungate. Tali pazienti sono stati definiti *exceptional responders*.

Scopo dello studio. L'obiettivo principale dello studio è quello di descrivere le caratteristiche cliniche e patologiche, il tipo di trattamento e gli outcome clinici di una coorte monocentrica di pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico con risposta eccezionale al trattamento.

Materiali e metodi. Sono state analizzate retrospettivamente le cartelle cliniche di pazienti con carcinoma mammario metastatico trattate presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova da settembre 2011 ad aprile 2022 e sono state identificate pazienti che avessero manifestato una risposta eccezionale al trattamento, definita, secondo la definizione già utilizzata da Lim et al, come una sopravvivenza libera da progressione che avesse superato di almeno due volte la sopravvivenza libera da progressione mediana osservata nei corrispondenti studi registrativi.

Sono state calcolate la sopravvivenza libera da progressione, ossia l'intervallo di tempo tra la data di inizio della linea di trattamento sistemico associata a risposta eccezionale e la data di progressione a quel trattamento, morte per ogni altra causa o ultimo follow up, e la sopravvivenza globale, definita come l'intervallo di tempo tra la data di diagnosi di carcinoma mammario metastatico e la data di morte per ogni causa o ultimo follow up.

Risultati. Nel presente studio sono state incluse 50 pazienti: 11 (22%) pazienti con carcinoma mammario recettori ormonali (HR)+/HER2-; 13 (26%) con carcinoma HR-/HER2+; 16 (32%) con carcinoma HR+/HER2+; 10 (20%) con carcinoma HR-/HER2-. Il 50% delle pazienti aveva ottenuto una risposta parziale prolungata nel tempo, mentre il 50% aveva ottenuto una risposta completa di malattia (nel 16% dei casi l'assenza di evidenza di malattia era stata ottenuta mediante trattamenti locoregionali). Il trattamento che più frequentemente si associava a risposta eccezionale nella nostra coorte di pazienti era il trattamento di prima linea con pertuzumab-trastuzumab e taxani per carcinoma mammario metastatico HER2+

(N=16, 32%). Ad un follow-up mediano di 64 mesi, solo 2 pazienti su 50 (4%) avevano sperimentato una progressione di malattia (entrambe con una precedente risposta parziale di malattia) e solo una (2%) era deceduta (a seguito di tale progressione). Nella nostra coorte di pazienti quindi si osservava una sopravvivenza globale a 3 e 5 anni dalla diagnosi di malattia metastatica del 100% ed una sopravvivenza globale a 3 ed a 5 anni dall'inizio della terapia per cui si è ottenuta la risposta al trattamento del 100% e del 98%, rispettivamente.

Tre delle 50 pazienti (tutte in risposta completa o senza evidenza di malattia) hanno interrotto il trattamento antitumorale con cui si era ottenuta la risposta eccezionale e tuttora non presentano evidenza di malattia rispettivamente a 69, 49 e 8 mesi dall'interruzione del trattamento.

Conclusioni. Questo studio mono-centrico riporta una casistica di pazienti con risposta eccezionale alla terapia sistemica confermando come questo sottogruppo di pazienti presenti un ottimo outcome clinico, mantenuto anche nei pochi pazienti che hanno interrotto il trattamento, e sia pertanto meritevole di ulteriori studi al fine di meglio definire quale sia la gestione clinica ottimale per questi pazienti.

Abstract

Background. Metastatic breast cancer (MBC), with a 5-year survival rate in the range of 38%, is generally considered an incurable disease. Nevertheless, the existence of a small subgroup of patients with metastatic breast cancer who experience exceptional responses to systemic treatment, achieving extremely prolonged (and sometimes complete) responses, has been described. These patients have been defined as exceptional responders.

Aim of the study. The aim of this study is to describe clinical and pathological characteristics, treatment, and clinical outcomes of a monocentric cohort of metastatic breast cancer patients achieving exceptional response to treatment.

Materials and methods. The medical records of patients treated for metastatic breast cancer at the Veneto Oncological Institute of Padua between September 2011 at April 2022 were retrospectively analyzed and patients who experienced an exceptional response to systemic treatment, according to the definition proposed by Lim et al. (a complete or a partial response maintained for more than two times the median progression-free survival reported with similar treatment in registration trials), were identified.

Progression-free survival was defined as the time interval between the start date of the systemic treatment associated with exceptional response and the date of progression to that treatment, death for any cause or last follow up. Overall survival was defined as the time interval between the date of the first diagnosis of metastatic breast cancer and death for any cause or last follow up.

Results. Fifty patients were included in this study: 11 patients (22%) with hormone-receptor (HR)+/HER2- metastatic breast cancer; 13 (26%) with HR-/HER2+ disease; 16 (32%) with HR+/HER2+ disease; 10 (20%) with HR-/HER2- disease. In this study cohort, 50% of patients obtained a prolonged partial response, and 50% of patients obtained a complete response (in 16% of cases the absence of evidence of disease was obtained through locoregional treatment). The treatment most frequently associated with exceptional response in our study cohort was first-line treatment with pertuzumab-trastuzumab and taxanes for HER2+ metastatic breast cancer (N=16, 32%).

At a median follow-up of 64 months, only 2 patients (4%, both having previously achieved a partial response) presented a disease progression, and only one patient (2%) died (due to disease progression). Therefore, in our cohort of patients, overall

survival at 3-years and 5-years from first metastatic breast cancer diagnosis was 100% and overall survival at 3-years and 5-years from start of treatment achieving exception response was 100% and 98%, respectively.

Three out of 50 patients (all achieving complete response or no evidence of disease) interrupted the treatment associated with the exceptional response and still present no evidence of disease at, respectively, 69, 49 and 8 months from treatment interruption.

Conclusions. This mono-centric study reports a case series of metastatic breast cancer patients with exceptional response to systemic therapy confirming that this selected subgroup of patients presents excellent clinical outcome, which was maintained also in the few patients who discontinued systemic therapy. Additional studies are therefore needed to better define which is the best clinical management for these patients.

INTRODUZIONE

Il carcinoma mammario

Epidemiologia

Nel 2020, il carcinoma della mammella ha superato per incidenza le neoplasie polmonari diventando la prima neoplasia per incidenza a livello globale, con oltre 2,2 milioni di nuove diagnosi stimate ogni anno. Il carcinoma della mammella rappresenta la quinta causa di morte per cancro al mondo con circa 685.000 decessi registrati nel 2020, nonché la prima causa di morte cancro-correlata nella popolazione femminile a livello mondiale¹.

Analizzando i tassi di incidenza e la mortalità per singolo stato, il carcinoma mammario presenta una notevole variabilità geografica. Esso rappresenta la prima neoplasia per incidenza nel sesso femminile nella maggior parte dei paesi, avendo come uniche eccezioni alcuni stati dell’Africa sub-Sahariana, in cui la neoplasia più frequente è il carcinoma della cervice uterina.

Il tasso di incidenza del tumore mammario è generalmente più elevato nei paesi sviluppati rispetto ai paesi in via di sviluppo e i valori di incidenza più elevati si registrano in Australia, Nuova Zelanda, Nord America, Nord Europa, Est Europa, mentre quelli più bassi si osservano nell’America centrale, Africa e Asia.² Questa distribuzione riflette sia la diversa prevalenza di noti fattori di rischio per carcinoma mammario (come i fattori riproduttivi, ormonali, lo stile di vita), ma anche la diversa implementazione di strategie di screening.

Quando si prende in considerazione la mortalità cancro-correlata, il carcinoma mammario rappresenta la prima causa di morte cancro-correlata nella popolazione femminile in numerosi paesi, Italia compresa, mentre fanno eccezione il Nord-America, la Nuova Zelanda, l’Australia, il Nord-Europa e la Cina (in cui la prima causa di morte cancro-correlata nel sesso femminile è rappresentata dalle neoplasie polmonari), ed alcuni paesi dell’Africa sub-Sahariana (in cui la prima causa di morte cancro-correlata nel sesso femminile è rappresentata dal carcinoma della cervice uterina)².

La situazione italiana riflette da vicino quanto osservato a livello globale. In particolare, il carcinoma mammario rappresenta la neoplasia più frequentemente

diagnosticata sia nella popolazione generale (13,3% di tutte le nuove diagnosi di neoplasia in Italia) che nel sesso femminile (28,7% di tutte le nuove diagnosi), nonché la prima causa di morte cancro-correlata nelle donne italiane. Nel 2020, si stima siano stati diagnosticati in Italia circa 55.000 nuovi casi di neoplasia mammaria ed i decessi stimati sono stati circa 12.600. Nel corso degli ultimi anni, l'incidenza del carcinoma mammario ha presentato un leggero aumento in tutte le fasce d'età, mentre si conferma una progressiva diminuzione della mortalità³. Tale diminuzione è verosimilmente correlabile sia all'implementazione di strategie di prevenzione secondaria, che consentono di fare diagnosi di neoplasia mammaria in stadi più precoci, che ad una maggior efficacia della terapia sistemica (neo)adiuvante. In Italia, la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di carcinoma mammario è dell'87%⁴.

Fattori di rischio

Come per altre neoplasie, la carcinogenesi del carcinoma mammario è un processo multi-step, in cui l'accumulo progressivo di alterazioni genetiche ed epigenetiche esita in una crescita cellulare incontrollata e deregolata.

Il carcinoma della mammella ha un'eziologia multifattoriale. I fattori di rischio principali e non modificabili, oltre al sesso femminile sono:

- l'età anagrafica (il rischio aumenta progressivamente nel corso della vita della donna),
- la familiarità (circa il 15-20% delle donne affette ha un familiare di primo grado affetto),
- mutazioni della linea germinale, tra cui BRCA1, BRCA2 ed altre mutazioni più rare (come ad esempio p53),
- fattori riproduttivi associati ad una maggior esposizione cumulativa ad estrogeni nell'arco della vita, come ad esempio menarca precoce e menopausa tardiva, nulliparità, il mancato allattamento e prima gravidanza dopo i 30 anni d'età,
- la densità radiologica elevata della mammella,

- storia personale di neoplasia mammaria ed alcune patologie benigne della mammella.

Tra i fattori di rischio modificabili si annoverano l'obesità (soprattutto per il carcinoma mammario nella donna post-menopausale) e fattori alimentari, la sedentarietà, l'eccessivo consumo di alcol, il tabagismo, l'utilizzo di terapie ormonali (seppur in misura dipendente dal tipo di agente e dalla durata dell'esposizione) e la precedente esposizione a radioterapia a livello toracico³.

Inquadramento diagnostico

Il carcinoma mammario è una patologia complessa ed eterogenea, che comprende al suo interno diverse entità nosologiche, con comportamento biologico e clinico molto diversi.

Clinicamente, la valutazione dell'istologia e del grado istologico, la tipizzazione immunoistochimica e molecolare della neoplasia, la stadiazione (secondo TNM) rappresentano tappe fondamentali per l'inquadramento diagnostico del paziente con carcinoma mammario, al fine di meglio definirle la prognosi e stabilire la scelta terapeutica più appropriata.

Classificazione istologica

Dal punto di vista anatomico-patologico, circa il 95% dei tumori maligni della mammella è rappresentato da adenocarcinomi che originano dal sistema dutto-lobulare. Il restante 5% circa è rappresentato da rare neoplasie di origine stromale⁵. Esistono più di 20 tipi istologici di carcinoma invasivo della mammella, che si differenziano per pattern di crescita, grandezza e forma delle cellule neoplastiche e secrezioni extracellulari⁶. Recentemente è stata aggiornata e pubblicata la classificazione WHO 2019 del carcinoma mammario⁷. L'istotipo più frequente è il carcinoma infiltrante non di istotipo speciale (NST), anche noto come carcinoma duttale infiltrante, che rappresenta circa il 70-80% di tutti i tumori invasivi della mammella e comprende un gruppo ampio ed eterogeneo di tumori che non presentano caratteristiche sufficienti per classificarli come istotipi speciali. Tra gli istotipi speciali, invece, sono classificati il carcinoma lobulare infiltrante (che è il secondo per frequenza rappresentando circa il 10% dei casi di carcinoma

mammario), il carcinoma tubulare, il carcinoma papillare, il carcinoma mucinoso, e numerosi altri istotipi rari.

Classificazione immunoistochimica

Nella pratica clinica, il carcinoma mammario viene categorizzato sulla base dell'espressione di recettori ormonali (HR) ed HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) in diversi sottotipi che si differenziano per prognosi, storia clinica di malattia e risposta ai trattamenti.

L'analisi immunoistochimica consente di quantificare l'espressione dei recettori ormonali (recettore degli estrogeni ER e recettore del progesterone PgR), HER2 e l'indice di proliferazione Ki-67.

I recettori ormonali sono espressi in circa il 70-80% dei carcinomi mammari. La positività per recettori ormonali è un fattore prognostico positivo ed un fattore predittivo di risposta alla terapia ormonale. Sebbene le linee guida ASCO-CAP definiscano un carcinoma mammario come HR+ quando ER o PgR sono espressi da $\geq 1\%$ delle cellule neoplastiche tuttavia^{8,9}, la più corretta classificazione e gestione clinica delle neoplasie con bassa espressione dei recettori ormonali (ER espresso su 1-9% delle cellule neoplastiche) resta ad oggi oggetto di discussione.

HER2 è un recettore transmembrana con attività tirosin-chinasica ed è un membro della famiglia dei recettori per i fattori di crescita epidermoidi (EGFR). L'omodimerizzazione di HER2 o la sua eterodimerizzazione con altri membri della famiglia EGFR risulta nell'autofosforilazione del suo residuo tirosin-chinasico e nell'attivazione di una cascata di segnale che coinvolge tra le altre le pathway di MAPK e mTOR. L'effetto finale è un aumento della proliferazione e sopravvivenza delle cellule tumorali, che si associa clinicamente ad una maggiore aggressività biologica

Circa il 20% dei carcinomi mammari si caratterizza per una iperattivazione di HER2 (mediante la sua over-espressione e/o amplificazione). Lo status di HER2 è determinato in tutti i pazienti con carcinoma mammario invasivo mediante immunoistochimica e/o ibridazione in situ. Nella valutazione mediante immunoistochimica lo score 3+ è considerato positivo, gli score 0 e 1+ sono considerati negativi, mentre nel caso di uno score immunoistochimico 2+ è necessario un ulteriore approfondimento mediante ibridazione in situ, che ricerca la

presenza di una amplificazione del gene codificante per HER2¹⁰. Nell'ambito del carcinoma mammario, la positività per HER2 rappresenta un fattore prognostico negativo e un fattore predittivo positivo di risposta alla terapia target anti-HER2.

L'antigene Ki-67 è una proteina nucleare strettamente associata alla proliferazione cellulare che può essere quantificata mediante immunohistochimica al fine di determinare l'indice proliferativo delle neoplasie mammarie. Viene espresso come percentuale di cellule neoplastiche positive ed una sua più alta espressione si associa ad una maggior aggressività biologica della neoplasia.

Sulla base dell'espressione di tali marcatori è possibile distinguere clinicamente:

- Carcinomi mammari Luminal A-like: ER+, PgR $\geq$ 20%, HER2-, Ki-67 basso
- Carcinomi mammari Luminal B-like/HER2-: ER+, PgR < 20%, HER2-, Ki-67 alto
- Carcinomi mammari HER2 positivi: HR+/HR-, HER2+
- Carcinomi mammari triplo-negativi: HR-, HER2-¹¹.

Carcinomi mammari luminal A-like

Le neoplasie luminal A-like sono il sottotipo più frequente di carcinoma mammario, rappresentando circa il 50-60% di tutte le neoplasie mammarie. Si caratterizzano per una marcata espressione dei recettori ormonali, la negatività per HER2 ed un basso indice proliferativo¹¹.

Clinicamente, si tratta di neoplasie meno aggressive, con una più bassa incidenza di recidive locali e metastasi a distanza dopo trattamento della neoplasia primitiva. La comparsa di metastasi a distanza può verificarsi in questa neoplasia anche dopo un lungo periodo di tempo e le sedi ossee rappresentano la sede più frequente di metastatizzazione a distanza¹².

Carcinomi mammari luminal B-like

Le neoplasie luminal B-like costituiscono circa il 15-20% di tutti i carcinomi mammari. Sebbene queste neoplasie presentino una positività dei recettori per gli estrogeni, esse presentano una più limitata endocrino-sensibilità ed un comportamento clinicamente più aggressivo rispetto alle neoplasie luminal A-like.

Tipicamente si caratterizzano per assenza o bassa espressione dei recettori per il progesterone, mentre l'indice proliferativo è elevato¹³.

Carcinomi mammari HER2 positivi

I carcinomi mammari HER2 positivi rappresentano circa il 20% di tutte le neoplasie mammarie e si caratterizzano da una over espressione di HER2, valutata mediante valutazione dei livelli di espressione della proteina tramite immunoistochimica o mediante identificazione dell'amplificazione del gene corrispondente (ERBB2) con tecniche di ibridazione in situ. In assenza di terapie mirate, questo sottotipo di carcinoma mammario è biologicamente aggressivo e si caratterizza per una cattiva prognosi, con un alto tasso di recidive dopo trattamento della neoplasia primitiva che tengono a privilegiare sedi viscerali. Tuttavia, nel corso degli ultimi decenni, l'implementazione nella pratica clinica di multiple linee di terapia anti-HER2 ha modificato drasticamente la sopravvivenza di questi pazienti.

Carcinomi mammari triplo-negativi

I carcinomi triplo-negativi non esprimono né i recettori ormonali né HER2. Tipicamente, presentano un elevato indice proliferativo e si caratterizzano per una elevata aggressività biologica e per un alto tasso di recidive dopo trattamento della neoplasia primitiva che tengono a privilegiare sedi viscerali. Costituiscono circa il 10-15% di tutti i carcinomi della mammella e si caratterizzano per una prognosi peggiore, sia nel setting precoce che in quello metastatico.

Classificazione TNM

L'estensione della malattia rappresenta uno dei fattori fondamentali nel determinare la prognosi e nel definire quale sia il miglior percorso diagnostico-terapeutico del paziente affetto da carcinoma mammario. L'estensione di malattia viene descritta convenzionalmente utilizzando criteri predeterminati e il sistema di classificazione TNM è il maggiormente adottato. Nel 2018, è stato pubblicato l'ultimo aggiornamento del sistema TNM rivisto dall'*American Joint Committee on Cancer* per il carcinoma mammario (AJCC-ottava edizione), che prevede sia una classificazione anatomica, basata sulla sola estensione anatomica del carcinoma mammario (T, N, M), che una classificazione prognostica (Prognostic Stage Group)

che include anche caratteristiche, quali grado tumorale, lo stato dei recettori ormonali e lo stato di HER2, e esito di test genomici laddove disponibili.

La stadiazione TNM anatomica del carcinoma mammario prevede, nello specifico, la valutazione di 3 parametri: la dimensione del tumore (parametro T), il coinvolgimento linfonodale locoregionale (parametro N) e la presenza/assenza di metastasi a distanza (parametro M); dalla combinazione di questi parametri vengono individuati 4 stadi di malattia, ciascuno associato a differente prognosi¹⁴ (Tabella 1).

Tabella 1. Classificazione TNM anatomica e stadi del carcinoma mammario-AJCC 2017 (8° ed.) (tratto da Linee Guida AIOM)

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1*	N0	M0
Stadio I B	T0 T1*	N1 mi N1 mi	
Stadio IIA	T0 T1* T2	N1** N1** N0	M0
Stadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stadio IIIA	T0 T1* T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Stadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

*T1 include T1mic

** I tumori T0 e T1 con sole micrometastasi linfonodali, sono esclusi dallo stadio II A e classificati come stadio I B.

-M0 comprende M0(i+).

-La designazione pM0 non è valida; qualsiasi M0 dovrebbe essere clinica.

-Se una paziente si presenta con M1 prima di una terapia sistemica neoadiuvante, lo stadio è considerato IV e rimane IV indipendentemente dalla risposta alla terapia neoadiuvante.

Il carcinoma mammario metastatico

Epidemiologia

Il carcinoma mammario metastatico può presentarsi come una recidiva a distanza di una neoplasia mammaria localizzata precedentemente trattata con intento radicale oppure con il riscontro di un carcinoma mammario già metastatico al momento della prima diagnosi.

Nonostante nella quasi totalità dei casi il carcinoma mammario metastatico rimanga una patologia non guaribile, nel corso degli ultimi anni si è assistito ad un

progressivo aumento della sopravvivenza globale dei pazienti affetti da tale patologia. Tale miglioramento è stato osservato soprattutto nell'ambito di alcuni sottotipi, probabilmente grazie al miglioramento delle opzioni terapeutiche, che includono la terapia sistemica, spesso associata a trattamenti loco-regionali e alla terapia di supporto¹⁵.

Dati contemporanei riportano che in Europa pazienti con diagnosi di early breast cancer (EBC) hanno una probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 96%, tuttavia, la sopravvivenza a 5 anni di pazienti con diagnosi di carcinoma mammario metastatico resta molto più bassa, attorno al 38%. Nonostante tale tasso sia progressivamente in aumento, il carcinoma mammario metastatico rimane la prima causa di morte cancro correlata nella popolazione femminile¹⁵.

Il carcinoma mammario metastatico è una patologia eterogenea, con significative differenze nei tassi di sopravvivenza attesi a seconda del profilo biologico della neoplasia: HR+/HER2-, HER2+ e triplo-negativo¹⁶.

I dati più attendibili in tal senso ci sono forniti dalla coorte di pazienti dello studio ESME¹⁶, uno studio multicentrico francese che ha incluso oltre 20.000 pazienti diagnosticate con carcinoma mammario metastatico tra il 2008 ed il 2016. Tale studio ha riportato le sopravvivenze globali mediane e le percentuali di sopravvivenza a 5 anni distinte per sottotipo in base alla classificazione immunoistochimica. Ad un follow up mediano di oltre 68 mesi, si è osservato: per il sottogruppo HR+/HER2- una sopravvivenza globale mediana di 42,9 mesi con un 35,7% delle pazienti vive a 5 anni dalla diagnosi di patologia metastatica; per il sottogruppo HER2 + una sopravvivenza globale mediana di 50,1 mesi con il 43,8% delle pazienti vive a 5 anni; il sottogruppo di pazienti con diagnosi di carcinoma mammario triplo negativo metastatico presenta invece una sopravvivenza attesa nettamente peggiore con una sopravvivenza globale mediana di 14,5 mesi e una sopravvivenza a 5 anni solo dell'11,3%^{16,17}.

Nella stessa coorte di pazienti è stata inoltre valutata la sopravvivenza sulla base dell'anno di diagnosi della malattia metastatica allo scopo di identificare eventuali miglioramenti nel corso del tempo. Sebbene nella coorte globale dello studio l'anno di diagnosi fosse un forte fattore prognostico indipendente (Hazard ratio HR 0.89, 95% CI 0,82-0,97, p=0,009 per pazienti diagnosticate nel 2016 rispetto a pazienti diagnosticate nel 2008), lo stesso studio ha anche evidenziato come tale

osservazione fosse prevalentemente guidata da un importante incremento nella sopravvivenza di pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo (sopravvivenza globale mediana di 39,1 mesi nel 2008, sopravvivenza globale mediana di 58 mesi nel 2013 e non ancora raggiunta per le pazienti diagnosticate nel 2016), mentre la sopravvivenza dei pazienti diagnosticati con carcinoma mammario triplo negativo e HR+/HER2- si fosse mantenuta relativamente stabile nel corso degli anni oggetto di studio. Tale osservazione può essere spiegata dall'introduzione ed la successiva ottimizzazione nel corso degli anni presi in esame della terapia a bersaglio molecolare anti-HER2, che ha radicalmente modificato l'algoritmo terapeutico del carcinoma mammario HER2 positivo¹⁶.

Carcinoma mammario metastatico de novo e recidivato

Il carcinoma mammario metastatico de novo e il carcinoma mammario metastatico recidivato hanno una diversa incidenza, prognosi e biologia^{18,19}.

L'incidenza del carcinoma metastatico de novo è rimasta sostanzialmente invariata nel corso degli anni e corrisponde a circa il 3-6% delle nuove diagnosi di carcinoma mammario nei paesi sviluppati. Questo valore aumenta al 10-30% nei paesi meno sviluppati a causa della scarsa implementazione di strategie di prevenzione secondaria e del conseguente ritardo diagnostico^{18,19}. Di contro, l'incidenza delle recidive di carcinoma mammario è progressivamente diminuita. Uno studio di coorte retrospettivo¹⁹ ha valutato i dati di un registro americano dal 1990 al 2010. Da questo studio emerge che l'incidenza delle recidive di carcinoma mammario rispetto al numero totale di diagnosi di carcinoma mammario (considerando tutti gli stadi) si è ridotta, dal 18% (durante il periodo di osservazione 1990-1998) al 7% (nel periodo 2005-2010, $p<0,001$)¹⁹.

Contestualmente lo stesso studio retrospettivo evidenziava un miglioramento nella sopravvivenza globale malattia-specifica a 5 anni dalla diagnosi di pazienti diagnosticati con carcinomi mammari metastatici de novo (dal 28% nel periodo 1990-1998 al 55% nel periodo 2005-2010, $p=0,008$), mentre peggiorava quella di pazienti diagnosticati con carcinomi mammari metastatici recidivati (dal 23% nel periodo 1990-1998 al 13% nel periodo 2005-2010, $p=0,065$)¹⁹. Tali variazioni sono

probabilmente spiegate dall'introduzione di nuovi trattamenti, sia nel trattamento del carcinoma mammario metastatico che nel trattamento adiuvante/neoadiuvante del carcinoma mammario localizzato. Infatti, mentre il carcinoma metastatico de novo viene trattato per la prima volta per via sistemica, con conseguente minor probabilità di resistenza ai trattamenti e conseguenti migliori risposte attese, i pazienti con recidiva di carcinoma mammario sono già stati esposti a numerosi agenti terapeutici nell'ambito del trattamento adiuvante/neoadiuvante (in numero sempre maggiore nel corso del tempo) e pertanto le loro neoplasie hanno una alta probabilità di aver acquisito una resistenza ai trattamenti con minori risposte alle terapie utilizzate nel setting metastatico.

In Italia, solo il 5% delle nuove diagnosi di carcinoma mammario si presenta con uno stadio metastatico de novo; la maggior parte delle diagnosi di carcinoma metastatico viene ad oggi riscontrata in pazienti già precedentemente trattati per malattia localizzata³. Nella coorte dello studio ESME i pazienti con diagnosi di carcinoma mammario metastatico de novo rappresentavano circa il 30% del totale dei pazienti reclutati¹⁷.

Inquadramento diagnostico del carcinoma mammario metastatico

Al fine di impostare un corretto programma terapeutico per pazienti con nuova diagnosi di carcinoma mammario metastatico è indispensabile innanzitutto una conoscenza approfondita della biologia tumorale.

In particolar modo, le linee guida delle principali società scientifiche¹⁵ consigliano l'esecuzione, per tutti i pazienti con nuova diagnosi di carcinoma mammario metastatico (de novo o recidivato), in cui sia clinicamente fattibile, di una biopsia di una delle sedi metastatiche al fine di confermare la diagnosi, definire l'istologia e valutare l'espressione dei recettori ormonali e lo stato di HER2. Altri biomarcatori utili all'impostazione del programma terapeutico sono la ricerca di eventuali mutazioni germinali di BRCA1/BRCA2 nei pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 negativo, la valutazione dello stato di PD-L1 in pazienti con diagnosi di carcinoma mammario metastatico triplo negativo e la valutazione dello stato mutazionale di PIK3CA in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-.

Inoltre, al momento della diagnosi di malattia metastatica, è necessaria una completa ristadiatione della malattia comprendente esame obiettivo, esami ematochimici completi di marcatori tumorali, ed esami strumentali (generalmente TC torace-addome con mezzo di contrasto associata a scintigrafia ossea, oppure PET-TC). L'utilizzo dell'imaging cerebrale alla diagnosi è ancor oggi limitato a pazienti con sintomi neurologici, sebbene le più recenti linee guida stiamo ora aprendo alla possibilità di una valutazione sistematica dell'imaging cerebrale in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo e triplo-negativo²⁰.

Trattamento del carcinoma mammario metastatico

Il cardine del trattamento del carcinoma mammario metastatico è rappresentato dalla terapia sistemica, con l'eventuale integrazione di trattamenti locoregionali (radioterapia, chirurgia) in casi specifici, come ad esempio il trattamento di metastasi ossee o cerebrali o il trattamento del carcinoma mammario primitivo nel caso nelle neoplasie metastatiche de novo.

Diversi fattori condizionano la scelta del trattamento sistemico, tra cui le caratteristiche biologiche della neoplasia (precedentemente elencate), il carico di malattia e l'eventuale presenza/rischio di crisi viscerale, l'intervallo libero da malattia, i precedenti trattamenti ricevuti, lo stato clinico generale, comorbidità e preferenze del paziente.

La scelta della terapia sistemica dipende, in primo luogo, dall'espressione dei recettori ormonali e dallo stato di HER2.

Trattamento del carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-

Prima linea di trattamento

I carcinomi mammari HR+/HER2- rappresentano il sottotipo più comune di carcinoma mammario metastatico. Dati attendibili sull'epidemiologia di questo sottotipo sono forniti dalla coorte di pazienti dello studio multicentrico ESME¹⁷:

circa il 62% dei casi di carcinoma mammario metastatico presentava un fenotipo HR+/HER2-.

In assenza di crisi viscerale o severa compromissione d'organo, il trattamento del carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico prevede l'utilizzo sequenziale di endocrinoterapie fino a quando la malattia acquisisce una resistenza ai principali agenti di terapia ormonale, con successivo passaggio a linee sequenziali di chemioterapia.

Nella maggioranza dei casi, il trattamento di prima linea di questo sottotipo di carcinoma metastatico prevede la combinazione della terapia endocrina con un inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4/6.

I CDK 4/6 inibitori agiscono bloccando la transizione dalla fase G0/G1 alla fase S del ciclo cellulare, che è mediata dall'interazione tra la ciclina D e CDK 4/6, e risultano particolarmente efficaci quando associati alla terapia ormonale nel trattamento del carcinoma mammario HR+/HER2-. Nella pratica clinica sono disponibili tre farmaci CDK 4/6 inibitori: palbociclib, ribociclib e abemaciclib.

Nell'ambito del trattamento dei carcinomi mammari metastatici HR+/HER2- endocrino sensibili (definizione che comprende sia la malattia metastatica de novo che le neoplasie recidivate dopo almeno 12 mesi dal termine del trattamento endocrino adiuvante)^{15,21}, diversi studi (PALOMA-2²², MONARCH-3²³, MONALEESA-2²⁴) hanno dimostrato che l'aggiunta degli inibitori CDK 4/6 alla terapia con inibitori dell'aromatasi migliora la sopravvivenza libera da progressione e, per alcuni di questi farmaci, anche la sopravvivenza globale rispetto alla sola terapia endocrina. Questi tre studi hanno incluso donne in menopausa (anche farmacologicamente indotta), mentre lo studio MONALEESA-7²⁵ è stato l'unico studio dedicato specificamente a donne in premenopausa ed ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di ribociclib al trattamento di prima linea con tamoxifene o inibitori dell'aromatasi in combinazione con LHRH analogo.

Il trattamento di carcinomi mammari metastatici HR+/HER2- con endocrino-resistenza primaria o secondaria agli inibitori dell'aromatasi (recidivati durante o entro 12 mesi dal termine della terapia endocrina adiuvante) prevede invece la combinazione di fulvestrant (SERD, selective estrogen receptor downregulator) e

di un CDK 4/6 inibitore, sulla base dei risultati degli studi PALOMA-3²⁶, MONARCH-2²⁷, e MONALEESA-3²⁸.

Visto il vantaggio in termini di sopravvivenza conferito dall'utilizzo dei CDK 4/6 inibitori, l'utilizzo di una monoterapia con sola terapia endocrina dovrebbe essere riservata a casi eccezionali in cui le comorbidità del paziente controindichino l'utilizzo di CDK 4/6 inibitori.

La chemioterapia come prima linea di trattamento è riservata a pazienti con crisi viscerale e/o imminente insufficienza d'organo severa. Tuttavia, nel caso in cui le condizioni del paziente lo permettano, dopo la progressione di malattia al trattamento chemioterapico di prima linea, può essere utilizzato il trattamento endocrino con la combinazione di terapia ormonale e CDK 4/6 inibitori.

Nelle pazienti premenopausali con diagnosi di carcinoma mammario metastatico è indicata la soppressione ovarica mediante somministrazione un LHRH agonista.

Seconda linea di trattamento

Nell'ambito del carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-, la terapia di scelta dopo progressione ad una prima linea di endocrinoterapia è generalmente costituita da una nuova linea di terapia endocrina non cross-resistente con la prima. Tuttavia, la scelta terapeutica tiene conto di una varietà di fattori, tra cui l'aggressività della patologia, la funzionalità d'organo, i precedenti trattamenti effettuati e la risposta dimostrata dalla malattia agli stessi ed il profilo di tossicità; pertanto, in casi di crisi viscerale o di marcata endocrino-resistenza ai trattamenti precedenti, anche l'utilizzo di una seconda linea chemioterapica potrebbe essere indicata.

Allo scopo di potenziare la terapia endocrina di seconda linea, possono essere utilizzate combinazioni con diversi farmaci a bersaglio molecolare, tra cui CDK 4/6 inibitori (se non precedentemente utilizzati nel trattamento di prima linea) ed inibitori di PI3K o mTOR.

In particolare, nello studio randomizzato di fase 3 SOLAR-1²⁹, l'aggiunta di alpelisib (inibitore orale di PI3K α) al fulvestrant ha mostrato di prolungare significativamente la sopravvivenza libera da progressione, in donne in post-menopausa precedentemente trattate con inibitori dell'aromatasi le cui neoplasie

presentavano una mutazione di PIK3CA²⁹. Tuttavia, tale farmaco è oggi approvato in Europa solo in pazienti non pretrattate con CDK 4/6 inibitori, sebbene diversi studi ne abbiano e ne stiano testando l'uso anche dopo trattamento con CDK 4/6 inibitori. La combinazione di everolimus, un inibitore di m-TOR, con exemestane è stata studiata nello studio randomizzato di fase 3 BOLERO-2³⁰. In tale studio, l'utilizzo della combinazione ha portato ad un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione, indipendentemente dallo stato mutazionale di PIK3CA.

Per pazienti portatori di una mutazione germinale di BRCA1/2, l'utilizzo di una monoterapia con PARP-inibitori (ossia gli inibitori dell'enzima poli-ADP-ribosio polimerasi, olaparib o talazoparib) può essere presa in considerazione anche nella malattia metastatica HR+/HER2-, pretrattata con antracicline e taxani, dopo progressione ad almeno una linea di endocrinoterapia³¹⁻³⁴. Tali farmaci potrebbero rappresentare un'opportunità terapeutica anche per pazienti con mutazioni somatiche di BRCA1/2 o di PALB2, sebbene i dati a supporto siano estremamente limitati ed ad oggi questi farmaci non siano registrati in tale indicazione³⁵⁻³⁷.

Linee avanzate di terapia

Linee successive di trattamento verranno ulteriormente personalizzate sulla base dell'aggressività dimostrata dalla patologia, funzionalità d'organo, precedenti trattamenti effettuati, la risposta dimostrata dalla malattia agli stessi ed eventuali tossicità residue.

Pazienti con neoplasie giudicate ancora endocrinosensibili possono essere candidati ad una terapia endocrina non precedentemente somministrata anche in linee avanzate di trattamento, nell'obiettivo di ritardare l'uso della chemioterapia. Tuttavia, nella maggioranza dei casi, la malattia acquisisce nel corso delle successive linee di trattamento sempre maggiori caratteristiche di endocrino-resistenza, che portano all'utilizzo di successive linee di monoterapie chemioterapiche. Tra gli agenti che possono essere utilizzati in monoterapia, oltre a taxani ed antracicline se non precedentemente utilizzati, vi sono capecitabina, eribulina e vinorelbina.

Carcinoma mammario metastatico HER2 positivo

Facendo riferimento ai dati della coorte ESME¹⁷, il carcinoma mammario metastatico HER2 positivo rappresenta circa il 18% di tutti i casi di carcinoma mammario metastatico. Sebbene biologicamente la positività per HER2 identifichi carcinomi mammari più aggressivi, l'introduzione nella pratica clinica di numerosi farmaci a bersaglio molecolare anti-HER2 ha notevolmente modificato la prognosi dei pazienti affetti da questa patologia.

Tra i farmaci che hanno come bersaglio il recettore HER2 troviamo gli anticorpi monoclonali anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab), gli inibitori tirosin-chinasici (lapatinib, neratinib, tucatinib) e i coniugati anticorpo-farmaco T-DM1 (trastuzumab entamsine) e T-DXd (trastuzumab deruxtecan).

Trastuzumab è stato il primo anticorpo monoclonale ricombinante anti-HER2 ad essere introdotto nella pratica clinica. Il legame di trastuzumab al dominio extracellulare IV di HER2 determina l'inibizione del signalling intracellulare mediato da HER2³⁸.

Pertuzumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato anti-HER2 che, diversamente da trastuzumab, lega il dominio extracellulare II, fondamentale per la dimerizzazione. Attraverso questo legame pertuzumab inibisce la dimerizzazione di HER2 ligando-dipendente³⁸.

Gli inibitori tirosin-chinasici (TKI) sono un gruppo di piccole molecole orali che impediscono la fosforilazione del dominio tirosin-chinasico della famiglia dei recettori per i fattori di crescita epidermoidi, bloccando pertanto l'attivazione della via di segnale a valle. Comprendono lapatinib, un inibitore reversibile che inibisce sia HER1 che HER2; neratinib, un inibitore irreversibile di HER1, HER2 ed HER4; e tucatinib, un inibitore selettivo di HER2³⁹.

I coniugati anticorpo-farmaco sono molecole composte da un anticorpo monoclonale ricombinante legato ad un farmaco citotossico: questa combinazione unisce la selettività dell'anticorpo alla citotossicità del farmaco coniugato. Il T-DM1 è formato da trastuzumab e dalla cito-tossina DM1 (inibitore dei microtubuli), un derivato della maitansina. Il T-DXd è composto da trastuzumab coniugato con un inibitore della topoisomerasi I (deruxtecan). In questi farmaci, la funzione

principale di trastuzumab è quella di legare selettivamente il recettore HER2 e guidare pertanto il farmaco citotossico a cui è legato nelle cellule tumorali, dove potrà agire.

Prima linea di trattamento

Lo studio randomizzato di fase 3 CLEOPATRA⁴⁰ ha stabilito come standard di trattamento per la terapia di prima linea del carcinoma mammario HER2 positivo metastatico la terapia con trastuzumab e pertuzumab in combinazione a taxani. In tale studio, infatti, l'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab e docetaxel ha determinato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (circa 6 mesi di differenza in sopravvivenza libera da progressione mediana) e della sopravvivenza globale (circa 16 mesi di differenza in sopravvivenza globale, raggiungendo una sopravvivenza globale mediana di 57,1 mesi)^{15,40}. In questi pazienti, il trattamento chemioterapico viene generalmente somministrato per almeno sei cicli, proseguendo poi con un mantenimento con il doppio blocco anti-HER2 fino alla progressione di malattia.

Seconda linea di trattamento

Dopo progressione ad una prima linea di trattamento contenente trastuzumab o in caso di recidiva di malattia durante o entro 6-12 mesi del termine di una terapia adiuvante contenente trastuzumab, la seconda linea di trattamento consolidata prevedeva l'utilizzo del coniugato anticorpo-farmaco T-DM1 (Trastuzumab-emtansine). Nello studio randomizzato di fase 3 EMILIA⁴¹, infatti, l'utilizzo di T-DM1 in questo setting clinico (pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ precedentemente trattate con taxano e trastuzumab) prolungava significativamente la sopravvivenza (sia sopravvivenza libera da progressione che sopravvivenza globale) rispetto al trattamento con lapatinib e capecitabina.

Tuttavia, recentemente, lo studio di fase 3 randomizzato DESTINY-Breast-03⁴² ha dimostrato come l'utilizzo dell'anticorpo farmaco-coniugato T-DXd invece di T-DM1, dopo almeno una linea di trattamento anti-HER2 nel setting metastatico, prolunghi significativamente la sopravvivenza libera da progressione, con un

iniziale segnale incoraggiante di miglioramento in sopravvivenza globale. Tale studio ha quindi definito un nuovo standard di trattamento per la terapia di seconda linea dopo progressione al trattamento con trastuzumab-pertuzumab e taxani. Ad oggi, T-DXd è accessibile in questo setting nell'ambito di studi clinici ed usi nominali/expanded access.

Linee avanzate di terapia

Ad oggi, l'algoritmo terapeutico del carcinoma mammario metastatico HER2+ in linee avanzate di terapia (terza ed oltre) appare ancora non consolidato. Tra le possibili opzioni terapeutiche abbiamo la combinazione di tucatinib (TKI) associato a trastuzumab e capecitabina, l'utilizzo dell'anticorpo farmaco-coniugato T-DXd se non precedentemente utilizzato in seconda linea oppure di T-DM1 se non somministrato nelle linee di trattamento precedenti.

Carcinoma mammario metastatico HR+/HER2+

Circa la metà dei carcinomi mammari HER2+ presentano anche l'espressione dei recettori ormonali. A livello biologico la nota esistenza di un cross-talk bidirezionale tra le due vie del segnale (quella mediata dal recettore degli estrogeni e dal recettore HER2) spiegano alcuni dei meccanismi di resistenza a trattamenti mirati su queste vie e potrebbero pertanto giustificare l'utilizzo di terapie combinate⁴³.

Attualmente, nell'ambito della pratica clinica, le linee guida internazionali (ESMO¹⁵) consigliano, nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico HR+/HER2+ di aggiungere la terapia endocrina alla terapia di mantenimento con trastuzumab e pertuzumab^{15,21,44}. Tuttavia, altre combinazioni terapeutiche sono in studio per il carcinoma mammario HR+/HER2+ metastatico e potrebbero potenzialmente essere disponibili in futuro.

Carcinoma mammario metastatico HR-/HER2-

Prendendo come riferimento la coorte di pazienti dello studio ESME, i carcinomi mammari metastatici triplo negativi rappresentano circa il 13,4% dei carcinomi mammario metastatici.

In questo sottotipo di carcinoma mammario, caratterizzato dall'assenza di HR e di HER2, il trattamento cardine per la malattia metastatica rimane la chemioterapia. Tuttavia, negli ultimi anni si sono resi disponibili alcuni trattamenti a bersaglio molecolare (PARP inibitori ed immunoterapia) per il trattamento di specifici sottogruppi di pazienti identificati sulla base della presenza di una mutazione germinale di BRCA1/2 e sulla base dello stato PD-L1.

Nonostante i progressi terapeutici, la prognosi del triplo negativo metastatico resta la peggiore tra tutti i sottotipi di carcinoma mammario, con una sopravvivenza globale mediana che non supera i 18 mesi²¹.

Prima linea di trattamento

La prima linea di trattamento per i pazienti con neoplasie PD-L1 negative ed in assenza di mutazioni di BRCA1/2 è costituita dalla chemioterapia: la scelta più frequente è una monoterapia con taxani o, in alternativa, antracicline se non somministrate in precedenza. Tuttavia, nel caso di un carico di malattia elevato o imminente insufficienza d'organo sono utilizzabili anche chemioterapie di combinazione¹⁵.

Nel caso invece di una positività della neoplasia per PD-L1, si è osservato come l'aggiunta di un inibitore dei check-point immunitari (atezolizumab o pembrolizumab) alla chemioterapia di prima linea permetta di prolungare la sopravvivenza libera da progressione e, per alcuni di questi farmaci, la sopravvivenza globale dei pazienti, come evidenziato dagli studi IMpassion130^{45,46} e KEYNOTE-355⁴⁷. Pertanto, l'utilizzo di tali combinazioni dovrebbe essere considerato lo standard terapeutico per questi pazienti, sebbene vi siano ancora alcune limitazioni di tipo regolatorio all'utilizzo di questi farmaci.

In pazienti con neoplasia PD-L1 negativa e con mutazioni germinali di BRCA1/2 la prima linea di trattamento può comprendere l'utilizzo di PARP-inibitori oppure di una chemioterapia a base di carboplatino. Il razionale per l'utilizzo dei PARP-inibitori viene spiegato col meccanismo della letalità sintetica. I geni BRCA1/2 codificano per proteine coinvolte nella riparazione omologa di rotture a doppio filamento del DNA. La deficienza di questo meccanismo di DNA-damage repair rende le cellule neoplastiche dipendenti dalla pathway SSBR (single strand break repair) regolata dall'enzima PARP. Inibendo farmacologicamente PARP solo le cellule tumorali, che sono sprovviste del sistema di riparazione mediato dai geni BRCA, accumulano danni irreparabili al DNA che esitano nella morte delle cellule neoplastiche.

Per i pazienti con mutazioni germinali dei geni BRCA1/2 e precedentemente trattati con antracicline e/o taxani, due studi randomizzati (OlympiAD^{31,33} ed EMBRACA^{32,34}) hanno dimostrato che il trattamento con PARP-inibitori (olaparib e talazoparib) determina un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione rispetto all'utilizzo in monoterapia di capecitabina, vinorelbina, eribulina o gemcitabina.

Lo studio OlympiAD^{31,33}, che ha incluso pazienti con carcinoma metastatico HER2- e con mutazione germinale di BRCA1/2, trattati con non più di due linee di trattamento chemioterapico nel setting metastatico, ha evidenziato come l'utilizzo di olaparib determini un aumento in sopravvivenza libera da progressione mediana (7 mesi contro i 4,2 mesi della chemioterapia, scelta tra capecitabina, vinorelbina o eribulina).

Lo studio EMBRACA^{32,34} includeva pazienti con carcinomi metastatici HER2- e con mutazioni germinali di BRCA1/2 che avevano ricevuto non più di tre linee di trattamenti a singolo agente chemioterapico nel setting metastatico. Questo studio ha evidenziato come l'utilizzo di talazoparib determini un aumento significativo della sopravvivenza libera da progressione mediana (8,6 mesi rispetto ai 5,6 mesi con la chemioterapia standard - capecitabina, vinorelbina, eribulina o gemcitabina).

Seconda e terza linea di trattamento

Nelle linee successive di trattamento, l'utilizzo di una mono-chemioterapia rappresenta generalmente la scelta d'elezione per pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo negativo. Tra gli agenti disponibili in monoterapia, oltre a taxani, antracicline e sali di platino se non precedentemente utilizzati, vi sono eribulina, capecitabina o vinorelbina. In particolare, in pazienti già pretrattati con antracicline e taxani, il trattamento con eribulina, rispetto ad altre terapie standard, ha migliorato significativamente la sopravvivenza globale di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo in una analisi aggregata di due studi di fase III (lo studio 305 (EMBRACE, Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Treatment of Physician's Choice Versus Eribulin)^{48,49} e lo studio 301).

La più recente aggiunta all'armamentario terapeutico per il trattamento del carcinoma mammario triplo-negativo metastatico è rappresentata dall'anticorpo farmaco coniugato sacituzumab govitecan, composto da un anticorpo anti-TROP2 combinato con un inibitore delle topoisomerasi. Lo studio randomizzato di fase 3 ASCENT⁵⁰, che ha confrontato la chemioterapia a singolo agente a scelta dell'investigatore con sacituzumab govitecan in pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo negativo, ha evidenziato un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione per i pazienti trattati con questo nuovo farmaco coniugato. Tuttavia, questo farmaco ad oggi non è ancora accessibile in Italia in pratica clinica.

Per pazienti portatori di mutazioni germinali di BRCA1 o BRCA2 che non abbiano ancora ricevuto un PARP-inibitore, una monoterapia con olaparib o talazoparib può essere considerata anche in queste linee successive di trattamento.

Gli exceptional responders

Sebbene la maggioranza dei tumori solidi siano considerati non guaribili quando diagnosticati in stadio IV, vi è sempre maggior interesse scientifico verso quei pazienti diagnosticati con carcinomi metastatici che rispondono in maniera eccellente e inattesa ai trattamenti sistemici, mostrando risposte parziali e talvolta risposte complete che si mantengono per tempi molto superiori a quelli delle

sopravvivenze libere da progressione mediane registrate negli studi clinici. Questi pazienti sono stati definiti *extreme* o *exceptional responders*⁴¹.

Per definizione, gli *exceptional responders* sono rari e quindi difficili da studiare e indagare. In letteratura non esistono criteri standardizzati e univocamente riconosciuti per definire la risposta eccezionale e diversi studi hanno adottato infatti criteri di inclusione differenti⁵³.

L'identificazione di questo piccolo sottogruppo di pazienti "eccezionali" offre l'opportunità di studiare le loro caratteristiche clinico-patologiche, biologiche ed i trattamenti ricevuti nel tentativo di identificare caratteristiche che potrebbero potenzialmente spiegare le risposte prolungate degli *exceptional responders*. Inoltre, la disponibilità di tecniche sempre più sofisticate per studiare la biologia tumorale offre la possibilità di studiare approfonditamente la biologia di tali neoplasie eccezionali al fine di migliorare la terapia di precisione.

Diversi studi sugli *exceptional responders* sono stati condotti o sono in corso a livello internazionale⁵³⁻⁵⁶; tra questi lo studio "Exceptional Responders Initiative", promosso dal National Cancer Institute (NCI). In questo studio si è verificato la fattibilità dell'identificazione degli *exceptional responders*, ottenendo i relativi dati clinici e di tessuto tumorale e normale, ed eseguendo su questi campioni il sequenziamento dell'intero esoma⁵⁷.

La definizione di exceptional response nella letteratura

Al momento non c'è un chiaro consenso sulla definizione di cosa sia una *exceptional response*. Infatti, diversi studi clinici hanno utilizzato diversi criteri di inclusione.

L'"Exceptional Responders Initiative" del National Cancer Institute⁵⁷ definisce infatti la risposta eccezionale come il conseguimento di una risposta parziale di durata superiore a 6 mesi o di una risposta completa (valutate entrambe con i criteri RECIST 1.1) laddove queste siano attese in meno del 10% dei pazienti che ricevono il trattamento. Sono state considerate valide e incluse nello studio anche risposte parziali o complete insolitamente lunghe (ad esempio con una sopravvivenza libera da progressione almeno 3 volte superiore rispetto alla mediana registrata),

nonostante non fosse soddisfatto il criterio di risposta completa o parziale attesa in non più del 10% dei pazienti. Va tuttavia sottolineato come tale studio includa pazienti con una varietà di istotipi tumorali.

Altri studi, come quello pubblicato da Bilusic et al.⁵⁸ nel 2021 hanno definito exceptional responders i pazienti con tumori solidi metastatici che avessero avuto una risposta completa di durata superiore a un anno in seguito alla terapia sistemica antitumorale o una risposta parziale/stabilità di malattia di durata superiore a due anni. Tuttavia, questa definizione non tiene conto di come tali durate di trattamento siano tutt'altro che infrequenti con l'utilizzo di nuovi farmaci a bersaglio molecolare in alcuni sottotipi tumorali specifici (ad esempio, nel carcinoma mammario HR+/HER2- o HER2+).

Proprio per tale ragione, un recente studio pubblicato da Lim et al.⁵⁹, e specificamente dedicato a pazienti con carcinoma mammario, ha definito la exceptional response come il conseguimento di una risposta parziale o una risposta completa che si sia mantenuta per un periodo di tempo superiore ad almeno due volte la sopravvivenza libera da progressione mediana riportata in letteratura per lo stesso tipo di trattamento nel medesimo setting clinico.

Il carcinoma mammario metastatico: un nuovo paradigma

Il carcinoma mammario metastatico è considerato generalmente una patologia inguaribile¹⁵, in cui l'obiettivo dei trattamenti è di tipo palliativo, volto quindi a mantenere un prolungato controllo di malattia, prolungando la sopravvivenza dei pazienti, migliorando il controllo della sintomatologia e la qualità della vita degli stessi. Tuttavia, nel corso degli anni si è evidenziato come, anche in questo contesto, esista una piccola quota di pazienti con malattia metastatica che risponde in maniera eccezionale al trattamento sistemico raggiungendo sopravvivenza estremamente prolungate⁶⁰. In questo contesto, ed in particolar modo nel caso di pazienti con basso carico di malattia metastatica (la cosiddetta malattia oligometastatica), vi potrebbe quindi essere un razionale per l'integrazione di trattamenti locoregionali

(chirurgia, radioterapia) al fine di giungere ad una completa eradicazione di una malattia metastatica.

Il carcinoma mammario oligometastatico

Il carcinoma mammario oligometastatico è definito come un carcinoma metastatico con basso carico di malattia, si caratterizza per un limitato numero di localizzazioni e dimensioni delle metastasi (da 1 a 5, non necessariamente nello stesso organo), potenzialmente candidabile a trattamenti locali mirati con intento curativo e al raggiungimento di uno stato di remissione completa⁶¹.

Nonostante non esistano chiare linee guida relative al trattamento multidisciplinare del carcinoma mammario oligometastatico e nemmeno un'uniformità sulla definizione di oligometastasi^{61,62}, diverse strategie terapeutiche possono essere impiegate in questi pazienti per ottenere il controllo della malattia a lungo termine e potenzialmente la guarigione. Queste strategie comprendono generalmente la combinazione di trattamenti locoregionali per il controllo del tumore primitivo e di tutti i siti metastatici (mediante chirurgia e/o radioterapia) e di terapie sistemiche in accordo con lo stato biologico della neoplasia⁶³⁻⁶⁵.

Risposte eccezionali nella patologia mammaria metastatica

Solo rari studi pubblicati in letteratura si sono occupati specificamente di pazienti exceptional responders. In questo contesto, ancora più rari sono i dati relativi ai carcinomi mammari metastatici exceptional responders. Qui di seguito, sono riportati i dati relativi a pazienti affetti da carcinoma mammario inclusi nelle principali casistiche pubblicate.

Uno dei più ampi studi sugli exceptional responders è stato pubblicato da Nishikawa et al.⁶⁰ nel 2018. In questo articolo, gli autori riportano una raccolta sistematica di 180 casi di pazienti con tumori solidi metastatici con risposta eccezionale alla terapia sistemica riportati in letteratura; tra questi, il carcinoma mammario era la neoplasia più frequentemente riportata, sebbene solo 28 casi (15,5%,) fossero inclusi e non fossero riportati dati specifici per tale sottogruppo di

pazienti. Il trattamento sistemico più frequentemente associato alla risposta eccezionale era la terapia a bersaglio molecolare (il 59% dei pazienti), seguita da chemioterapia (32%), ed immunoterapia (7%). Circa il 33% dei pazienti aveva presentato una risposta radiologica completa, il 55% una risposta parziale e solo l'8% una stabilità di malattia prolungata. Il 18% dei pazienti inclusi era stato sottoposto anche a trattamenti locoregionali.

Uno studio più piccolo, ma specificamente dedicato al carcinoma mammario è quello recentemente pubblicato da Lim et al.⁵⁹. Questo studio includeva 30 pazienti con carcinoma mammario metastatico che hanno presentato una risposta eccezionale ai trattamenti antitumorali anti-HER2 o ormonali. Pertanto, si tratta di una casistica limitata solo a pazienti con neoplasie HER2+ (N=6) o HR+/HER2- (N=24). Dei 30 pazienti inclusi, 20 (67%) avevano ricevuto la terapia in atto come prima linea di trattamento nel setting metastatico ed i trattamenti sistemici somministrati sono schematizzati nella Tabella 2.

Tabella 2. Trattamenti sistemici dei pazienti exceptional responders dello studio di Lim et al.⁵⁹

	Trattamento	N° pazienti
ER+/HER-	Inibitori aromatasi +/- LHRHa	15
	Tamoxifene	2
	Everolimus- inibitore aromatasi +/-LHRHa	6
	paclitaxel	1
ER-/HER2+	Taxano-Trastuzumab	4
	T-DM1	1
	Capecitabina e lapatinib	1

L'“Exceptional Responders Initiative” del National Cancer Institute, pubblicato da Conley et al.⁵⁷ nel 2021, ha incluso 117 pazienti con risposta eccezionale. Tuttavia, di questi, solo 10 erano pazienti con carcinoma mammario metastatico: 3 pazienti con carcinomi HR-/HER2+, 3 con carcinomi HR+/HER2- e 4 con carcinomi HR+/HER2+. Le caratteristiche di questi 10 pazienti sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3. Caratteristiche dei pazienti con carcinoma mammario incluse nella Exceptional Responders Initiative Supplementary data⁵⁷.

Pz	Range d'età e sesso	Tipo di neoplasia	Espressione molecolare	Sede metastasi	Risposta e durata risposta	Trattamento
1	50-60 anni F	adenocarcinoma mammario metastatico	ER-/PR-/HER2+	fegato	CR 73 mesi	Carboplatino, docetaxel, trastuzumab
2	50-60 anni F	adenocarcinoma mammario recidivato	ER-/PR-/HER2+	Polmone, linfonodi (prima resezione, CT adiuvante e radioterapia)	CR 86 mesi	paclitaxel trastuzumab e capecitabine consolidamento
3	60-70 anni F	adenocarcinoma mammario	ER+/PR+/HER2+	fegato	CR 82 mesi	Docetaxel, trastuzumab, letrozolo
4	53-60 anni F	adenocarcinoma mammario metastatico	ER+/PR+/HER2+	Polmone, mediastino, linfonodi ilari,	CR 36 mesi	Trastuzumab pertuzumab
5	50-60 anni F	adenocarcinoma mammario metastatico	ER+/PR+/HER2- (chemio adiuvante e inibitore aromatasi)	Polmone (biopsia mostra ER-/PR-/HER2-)	CR 20 mesi	Capecitabina (interrotta per intolleranza), poi vinorelbina
6	40-50 anni F	adenocarcinoma mammario metastatico	ER-/PR+/HER2+	fegato	CR 113+	trastuzumab
7	50-60 anni F	adenocarcinoma mammario metastatico	ER+/PR+/HER2-	Ossa, fegato	PR 59 mesi	Ciclofosfamide, docetaxel, anastrozolo, acido zoledronico
8	60-70 anni F	adenocarcinoma mammario metastatico	ER+/PR+	Polmone, ossa	PR 87 mesi	Bevacizumab, letrozolo
9	60-70 anni F	adenocarcinoma mammario metastatico	HER2 +	Ossa, fegato	PR 50 mesi	Trastuzumab, capecitabina
10	60-70 anni F	adenocarcinoma mammario metastatico	ER+/PR-/HER2+	Ossa, adenopatia ascellare	PR 32 mesi	trastuzumab

RC= risposta completa; RP= risposta parziale;

Risposte prolungate alla terapia anti-HER2

L'introduzione dei farmaci a bersaglio molecolare anti-HER2 ha radicalmente modificato la storia clinica di pazienti affette da carcinoma mammario HER2+⁴⁰. In questo contesto, alcuni studi hanno inoltre evidenziato come una piccola quota di questi pazienti sperimenti una risposta sostenuta e prolungata al trattamento anti-HER2, mantenendosi in remissione completa anche dopo 5-10 anni dalla diagnosi di malattia metastatica.⁶⁶⁻⁶⁹

Una sottoanalisi dello studio CLEOPATRA ha confrontato le caratteristiche di 99 pazienti che avevano conseguito una risposta prolungata, definita come una sopravvivenza libera da progressione di almeno 35 mesi con la combinazione di docetaxel, trastuzumab e pertuzumab, e quelle di 235 pazienti che non avevano ottenuto una risposta prolungata con la medesima terapia. I pazienti che avevano ottenuto una risposta prolungata presentavano più frequentemente positività del recettore per il progesterone (PgR), l'assenza di malattia viscerale o di malattia misurabile, ed un lungo intervallo tra la prima diagnosi di carcinoma mammario ed il primo riscontro di malattia metastatica. Al punto di vista molecolare, le neoplasie di pazienti con risposta prolungata presentavano più alti livelli di espressione di ERBB2 mRNA e bassi livelli sierici del dominio extracellulare di HER2⁴⁰.

Consistentemente, altri studi che hanno descritto i fattori clinici associati a risposte prolungate ed a lunga sopravvivenza globale in pazienti trattati con terapie anti-HER2, hanno indentificato come questi pazienti presentino più frequentemente una giovane età alla diagnosi (<50 anni), un ottimo performance status all'inizio della terapia anti-HER2, la malattia metastatica de novo o un lungo periodo di tempo intercorso tra la prima diagnosi istologica di malattia e la malattia metastatica, l'assenza di precedente trattamento adiuvante/neoadiuvante con trastuzumab, malattia oligometastatica con possibilità di raggiungere la non evidenza radiologica di malattia (non evidence of disease, NED) mediante trattamenti locoregionali. Anche l'aver raggiunto una risposta radiologica completa durante la terapia a base di trastuzumab è risultato associarsi a risposte e sopravvivenze prolungate⁶⁶⁻⁷².

L'interruzione del trattamento anti-HER2 in pazienti con risposte prolungate

La possibilità di ottenere, in un sottogruppo di pazienti, una risposta estremamente prolungata al trattamento a bersaglio molecolare apre un dibattito attualmente senza soluzione su quale sia la durata ottimale della terapia anti-HER2. Infatti, non ci sono ad oggi solide evidenze sulla durata del trattamento con trastuzumab in mantenimento per i pazienti che dimostrano una prolungata remissione di malattia⁷³.

Le linee guida internazionali (5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)) riportano che, per i pazienti metastatici HER2+ che hanno raggiunto una remissione completa, la durata ottimale del trattamento non è nota e si dovrebbe trovare un equilibrio tra un possibile beneficio (non ben quantificabile) del proseguimento del trattamento e le tossicità ed i costi associati allo stesso. Le stesse linee guida indicano che l'interruzione del trattamento anti-HER2 potrebbe essere considerata in pazienti con una remissione completa che perdura da diversi anni, soprattutto nel caso in cui sia possibile la ripresa del trattamento in caso di progressione⁶¹.

Tuttavia, i dati di letteratura a supporto della sospensione del trattamento in pazienti con carcinoma metastatico HER2+ sono estremamente limitati.

Un piccolo studio pubblicato da Moilanen et al.⁷⁰ ha riportato dati relativi a 21 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ che hanno interrotto il trattamento anti-HER2 (dopo una durata mediana di terapia di 15 mesi). Tali pazienti avevano interrotto il trattamento o dopo una lunga risposta al trattamento (>12 mesi) o dopo una risposta prolungata associata ad eventi avversi farmaco-correlati. Il 38% di questi era in risposta completa o quasi completa al momento dell'interruzione. Ad un follow-up mediano di 51 mesi, circa la metà dei pazienti (n=10) aveva presentato una progressione di malattia, per cui la terapia è stata reintrodotta con ottimo controllo a lungo termine nel 70% dei casi. In un solo caso, si è evidenziata che è rara una rapida progressione della malattia dopo l'interruzione del trattamento.

Un secondo studio, pubblicato da Steenbruggen et al.⁷¹ nel 2019, ha riportato dati relativi a 30 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ che, trattati in

prima o seconda linea con una regime terapeutico contenente trastuzumab, avevano interrotto trastuzumab dopo il raggiungimento di una risposta radiologica completa. Il tempo mediano tra l'ottenimento della risposta radiologica completa e l'interruzione del trattamento era di 6 mesi e la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto almeno un anno di trattamento con trastuzumab dalla diagnosi di malattia metastatica. Ad un follow up mediano di 78 mesi dal raggiungimento della risposta radiologica completa, 20 pazienti erano vivi e ancora in remissione completa, 2 pazienti in remissione era deceduti per altre cause non cancro correlate, e solo 8 pazienti avevano sperimentato una progressione di malattia (intervallo mediano di 15 mesi dall'ultima somministrazione di trastuzumab)⁷¹. Degli 8 pazienti che hanno avuto una progressione di malattia, 5 hanno ripreso il trattamento con trastuzumab: di questi, 4 pazienti hanno ottenuto una stabilità di malattia, mentre un paziente ha sperimentato nuovamente una risposta radiologica completa.

Nello studio di Niikura et al.⁶⁶ è stato descritto l'outcome di 27 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ che hanno interrotto la terapia con trastuzumab. Tutti i pazienti inclusi in questa casistica avevano ricevuto la prima linea di trattamento con trastuzumab per più di due anni (durata mediana 5,1 anni) ed al momento dell'interruzione del trattamento erano in risposta completa. Ad un follow-up mediano di 3,9 anni dall'interruzione del farmaco, solo 4 pazienti hanno avuto una progressione di malattia, mentre 23 erano ancora liberi da malattia ed ancora in vita.

Un'ultima casistica, pubblicata da Witzel et al.⁶⁷, ha riportato i dati relativi a 268 pazienti con carcinoma mammario metastatico o localmente ricorrente HER2+ che erano in trattamento con trastuzumab da almeno 2 anni senza evidenza di progressione di malattia. Tra questi, 17 pazienti hanno interrotto il trattamento con trastuzumab: 3 hanno avuto una progressione di malattia entro 6 mesi dall'interruzione, gli altri 14 pazienti hanno tutti sviluppato progressione di malattia con un tempo mediano alla progressione mediano di 3,5 anni. Va tuttavia sottolineato che, a differenza delle 3 casistiche precedenti, in questa casistica la terapia era stata interrotta a causa di altre malattie intercorrenti, per cardio-tossicità, oppure per desiderio dei pazienti stessi.

Gli studi sull'interruzione del trattamento con i farmaci anti-HER2 in pazienti con remissioni prolungate sono ancora pochi e limitati. Dai dati presentati si evince che

i pazienti trattati in prima linea con una terapia a base di trastuzumab e che sperimentano una risposta completa e prolungata a tale trattamento, potrebbero potenzialmente essere candidabili all'interruzione del farmaco. Tuttavia, sono necessari studi di più grandi dimensioni per avere dati attendibili in merito alla sicurezza della sospensione del trattamento in questi pazienti.

SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale dello studio è quello di descrivere le caratteristiche cliniche e patologiche, il tipo di trattamento e gli outcome clinici di una coorte monocentrica di pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico con risposta eccezionale al trattamento.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Dall'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche sono state identificate ed incluse nel presente studio le pazienti con carcinoma mammario metastatico e risposte eccezionali al trattamento trattate presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova, nel periodo compreso tra settembre 2011 ad aprile 2022.

Sono stati utilizzati come criteri di inclusione:

- Età ≥ 18 anni
- Diagnosi di carcinoma mammario confermato all'esame istologico;
- Malattia metastatica, stadio IV, confermata radiologicamente o istologicamente;
- Risposta eccezionale al trattamento sistemico secondo la definizione adottata nello studio di Lim et al.⁵⁹: una risposta completa o una risposta parziale mantenuta per un periodo di tempo superiore ad almeno due volte la sopravvivenza libera da progressione mediana evidenziatasi negli studi registrativi condotti in un setting simile (elencati per ciascun regime terapeutico nella Tabella 4).

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati clinico-patologici:

- Data di nascita;
- Data di prima diagnosi di carcinoma mammario;
- Caratteristiche del carcinoma mammario alla diagnosi: stadio clinico, sottotipo istologico, grado istologico, stadio patologico, stato di espressione dei recettori ormonali e di HER2, valore di Ki-67;
- Stato mutazionale germinale di BRCA1/2 (laddove disponibile da cartella clinica)
- Trattamenti eseguiti per il carcinoma mammario in stadio iniziale:
 - Eventuale trattamento neoadiuvante e tipologia,

- Data e tipo di chirurgia del tumore primitivo,
- Data, durata e tipo di trattamento adiuvante,
- Tipo e durata di eventuale radioterapia adiuvante.
- Data della recidiva locale e/o a distanza, con eventuali valori di espressione dei recettori ormonali e dello stato di HER2 della biopsia, se effettuata. Trattamento locale ricevuto e tipologia;
- Data di prima diagnosi del carcinoma mammario metastatico;
- Trattamento sistemico ricevuto per carcinoma mammario metastatico (I linea, II linea, III linea, IV linea): per ogni linea di trattamento del setting metastatico è stata riportata la data di inizio, la data di fine, il motivo dell'eventuale interruzione, la miglior risposta ottenuta con quella linea di trattamento, l'eventuale progressione di malattia;
- Dati relativi alla terapia sistemica con cui si è ottenuta alla risposta eccezionale: tipo e linea di terapia, data di inizio trattamento, data di raggiungimento della risposta radiologica completa, parziale o non evidenza di malattia, se sono stati eseguiti eventuali trattamenti locali (chirurgia, radioterapia), data di ultima somministrazione del trattamento, data di eventuale sospensione del trattamento, data di eventuale progressione di malattia;
- Status in vita all'ultima osservazione e data dell'ultimo follow up.

La data di ultimo aggiornamento del database è stata il 31 aprile 2022.

Tabella 4. Elenco dei trattamenti con relativi studi registrativi e sopravvivenze libere da progressione (PFS) mediane in mesi.

Farmaco	Studio registrativo	PFS mediana (mesi)	PFS x 2 (mesi)
Pertuzumab- Trastuzumab- taxano	Cleopatra (1^L)	18,5	37
Trastuzumab - chemioterapia	WO16229 (1^L)	10,1	20
TDM1	Emilia	9,6	19
Fulvestrant	Falcon	16,6	33
Palbociclib	Paloma-2 (+AI)	27,6	55
	Paloma-3 (+Fulvestrant) (2^L)	11,4	23
Ribociclib	Monaleesa-2 (+AI)	25,6	51
	Monaleesa-3 (+Fulvestrant)	20,6	41
Letrozolo	Monaleesa-2	16	32
Capecitabina	NCT00337103 (Kaufman et al. ⁷⁴)	4,2	8,4
Olaparib	OlimpiAD	7	14
Carboplatino- Nab-Paclitaxel	tNacity	8,2	16
Atezolizumab- Nab-Paclitaxel	Impassion 130	7,5	15

Metodologia e analisi statistica

I parametri clinici e demografici delle pazienti sono stati analizzati con statistiche descrittive. Per le variabili continue (età, ER, PgR, Ki-67) sono state calcolate media, mediana e range.

La sopravvivenza libera da progressione è stata definita come l'intervallo di tempo tra la data di inizio della linea di trattamento sistemico associata a risposta eccezionale e la data di progressione al trattamento, morte per qualunque causa o ultimo follow up.

La sopravvivenza globale dalla diagnosi di carcinoma mammario è stata definita come l'intervallo di tempo tra la data di diagnosi di carcinoma mammario metastatico e la data di morte per qualunque causa o ultimo follow up.

La sopravvivenza globale dall'inizio del trattamento associato alla risposta eccezionale è stata definita come l'intervallo di tempo tra la data di inizio della linea di trattamento sistemico associata a risposta eccezionale e la data di morte per qualunque causa o ultimo follow up.

La sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale sono state stimate utilizzando le curve di Kaplan-Meier ed il tasso di sopravvivenza a 3 e 5 anni è stato riportato. Il log rank test è stato impiegato per studiare le differenze tra i gruppi. Per tutte le analisi eseguite, la significatività è stata inferita per un valore $p < 0.05$.

Le analisi statistiche sono state condotte usando IBM SPSS v.27.

La risposta eccezionale è stata classificata sulla base delle caratteristiche radiologiche in:

- risposta completa in seguito al trattamento sistemico,
- risposta parziale in seguito al trattamento sistemico,
- assenza di lesioni metastatiche ottenuta mediante l'integrazione con trattamenti mirati locoregionali (radioterapia/chirurgia con intento curativo)

RISULTATI

Caratteristiche della popolazione

Il nostro studio ha preso in esame una coorte di 50 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario metastatico, trattate presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova e per le quali si è osservata una risposta eccezionale al trattamento secondo la definizione dello studio di Lim et al.⁵⁹.

Le caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti incluse sono riportate nella Tabella 5.

L'età mediana alla prima diagnosi di carcinoma mammario e alla prima diagnosi di malattia metastatica era rispettivamente 52 anni (range 18-77) e 55 anni (range 19-80).

Dei 50 pazienti inclusi, solo 14 pazienti presentavano un carcinoma mammario metastatico de novo, mentre 33 avevano presentato una recidiva dopo pregresso trattamento per malattia localizzata (per 3 pazienti questo dato non era noto).

Tabella 5. Caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti incluse.

Età prima diagnosi di malattia	
Mediana	52
range	18-77
Età diagnosi malattia metastatica	
Mediana	55
range	19-80
Stadio clinico alla prima diagnosi di carcinoma mammario:	
I	6 (12%)
II	17 (34%)
III	10 (20%)
IV	14 (28%)
NA	3 (6%)
Istotipo pretrattamento	
Carcinoma duttale infiltrante	41 (82%)
Carcinoma lobulare infiltrante	4 (8%)
Altro	3 (6%)
NA	2 (4%)

PgR+ Mediana range	0 0-90
ER+ Mediana range	20 0-100
Ki-67 Mediana range	37 3-90
Grado istologico pretrattamento 1 2 3 NA	4 (8%) 6 (12%) 35 (70%) 5 (10%)
Sottotipo di carcinoma mammario alla prima diagnosi HR+/HER2- HR-/HER2+ HR+/HER2+ HR-/HER2- NA	10 (20%) 11 (22%) 15 (30%) 11 (22%) 3 (6%)
Sottotipo di carcinoma mammario alla diagnosi di malattia metastatica HR+/HER2- HR-/HER2+ HR+/HER2+ HR-/HER2-	11 (22%) 13 (26%) 16 (32%) 10 (20%)
Status BRCA1/2 Wild type Mutato Non informativo	2 (14,3%) 3 (21,4%) 9 (64,3%)

Caratteristiche dei trattamenti con cui è stata ottenuta la risposta eccezionale

Tutti e 50 i pazienti inclusi hanno presentato una risposta eccezionale secondo la definizione utilizzata da Lim et al.⁵⁹.

La tabella 6 riassume la linea di trattamento (1°, 2°, 3°, 4°) con la quale si è ottenuta una risposta eccezionale, suddivisa per sottogruppi di carcinoma mammario. Il 76% delle pazienti (n=38) ha ottenuto la risposta eccezionale con un trattamento di prima linea, il 14% (n=7) con un trattamento di seconda linea, il 2% (n=1) con un trattamento di terza linea e il 16% (n=4) con un trattamento di quarta linea.

Tabella 6. Linea di trattamento (1°, 2°, 3°, 4°) per cui si è ottenuta la risposta eccezionale, in base al sottotipo metastatico.

		Linea di trattamento			
		1°	2°	3°	4°
N° pazienti	HR+/HER2-	8	2	0	1
Sottotipo	HR-/HER2+	10	2	0	1
metastatico	HR+/HER2+	12	1	1	2
	HR-/HER2-	8	2	0	0
Totale		38	7	1	4

La risposta ottenuta in seguito al trattamento è stata distinta in: risposta completa, risposta parziale e non evidenza di malattia in seguito ai trattamenti locoregionali. Dei 50 pazienti inclusi, 17 (34%) pazienti hanno raggiunto una risposta completa, 25 (50%) una risposta parziale e 8 (16%) hanno raggiunto uno stato di non evidenza di malattia mediante trattamenti locali. La tabella 7 riporta il tipo di risposta raggiunta sulla base del sottotipo di carcinoma mammario.

Tabella 7. Tipo di risposta ottenuta in base al sottotipo di carcinoma mammario metastatico.

		Risposta ottenuta		
N° pazienti	Sottotipo metastatico	Risposta completa	Risposta parziale	Non evidenza di malattia raggiunta con terapie locoregionali
	HR+/HER2-	3	6	2
	HR-/HER2+	5	5	3
	HR+/HER2+	3	12	1
	HR-/HER2-	6	2	2
Totale		17	25	8

In particolar modo, la negatività della neoplasia per i recettori ormonali si associava significativamente ad una maggior probabilità di raggiungere una risposta completa (con o senza integrazione di trattamenti sistemici) (16/25, 64%) rispetto a quanto osservato nei pazienti con carcinoma mammario HR+ (9/38, 24%) (p-value test chi-quadro 0.011).

Tabella 8. Tipo di trattamento sistemico con cui si è ottenuta la risposta eccezionale, distinto in base al sottotipo di carcinoma mammario metastatico.

Sottotipo metastatico	Trattamento	N° pazienti	%
HR+/HER2-	AI	4	8%
	SERD	2	4%
	SERD+ Palbociclib	2	4%
	Evelorumis-Exemestane	1	2%
	Capecitabina	2	4%
HR-/HER2+ e HR+/HER2+	Trastuzumab-pertuzumab	16	32%
	T-DM1	9	18%
	Combinazione contenente trastuzumab	4	8%
HR-/HER2-	Chemioterapia di combinazione contenente taxano	2	4%
	Capecitabina	5	10%
	Atezolizumab-carboplatino-gemcitabina	1	2%
	Olaparib	2	4%

AI= inibitore dell'aromatasi; LHRHa: analogo LHRH; SERD= selective estrogen receptor downregulator.

La tabella 8 riassume il tipo di trattamento sistemico con il quale i pazienti hanno raggiunto la risposta eccezionale, suddiviso per sottotipo di carcinoma mammario.

Tra i 50 pazienti inclusi in questo studio, ben 16 (32%) hanno ottenuto una risposta eccezionale con il trattamento di prima linea (per carcinoma mammario HER2+, indipendentemente dallo stato dei recettori ormonale) a base di Taxano (Paclitaxel o Docetaxel)-Trastuzumab-Pertuzumab e successivo mantenimento con Pertuzumab-Trastuzumab (con aggiunta o meno di inibitori dell'aromatasi +/- LHRHa sulla base dello stato ormonale). La Tabella 9 riporta nel dettaglio le caratteristiche di questi 16 pazienti. Tra questi pazienti, 10 hanno raggiunto una risposta parziale, 5 una risposta completa ed 1 l'assenza di evidenza di malattia (NED) ottenuta mediante trattamenti locoregionali. Nonostante la lunga durata delle risposte, molte delle quali superano i 5 anni (44%) nessuno di questi pazienti ha al momento sospeso il trattamento anti-HER2.

Inoltre, altri 9 pazienti (18%) con malattia HER2 positiva (HR+ o HR-) hanno raggiunto la risposta eccezionale con T-DM1 (associato o meno a terapia ormonale).

Tabella 9. Caratteristiche dei pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ che hanno raggiunto una risposta eccezionale con la terapia di prima linea con Taxano-Pertuzumab-Trastuzumab.

Risposta ottenuta	Sottotipo	Mesi (PFS da RC,RP,NED)	Trattamento
NED ottenuta con terapie locali			
	HR-/HER2+	56,08	Trastuzumab-pertuzumab
PR	HR+/HER2+	48,53	Trastuzumab-pertuzumab +AI+LHRHa
PR	HR+/HER2+	79,34	Trastuzumab-pertuzumab +AI+LHRHa
PR	HR+/HER2+	86,70	Trastuzumab-pertuzumab + AI
CR	HR+/HER2+	44,16	Trastuzumab-pertuzumab
PR	HR-/HER2+	76,39	Trastuzumab-pertuzumab
PR	HR-/HER2+	77,50	Trastuzumab-pertuzumab
CR	HR+/HER2+	50,10	Trastuzumab-pertuzumab + AI
CR	HR-/HER2+	65,84	Trastuzumab-pertuzumab + AI
PR	HR+/HER2+	54,05	Trastuzumab-pertuzumab + AI
CR	HR-/HER2+	39,98	Trastuzumab-pertuzumab
PR	HR+/HER2+	58,64	Trastuzumab-pertuzumab
PR	HR-/HER2+	44,94	Trastuzumab-pertuzumab
PR	HR+/HER2+	70,31	Trastuzumab-pertuzumab
PR	HR+/HER2+	52,40	Trastuzumab-pertuzumab + AI
CR	HR-/HER2+	76,39	Trastuzumab-pertuzumab

Abbiamo inoltre osservato come più della metà (54%) dei pazienti inclusi nello studio avessero ricevuto almeno un trattamento locoregionale per malattia metastatica (presentati nel dettaglio nella Tabella 10), sebbene solo in un numero molto più ridotto i trattamenti avevano riguardato tutte le sedi di malattia metastatica (ottenendo quindi la non evidenza di malattia mediante trattamenti locoregionali).

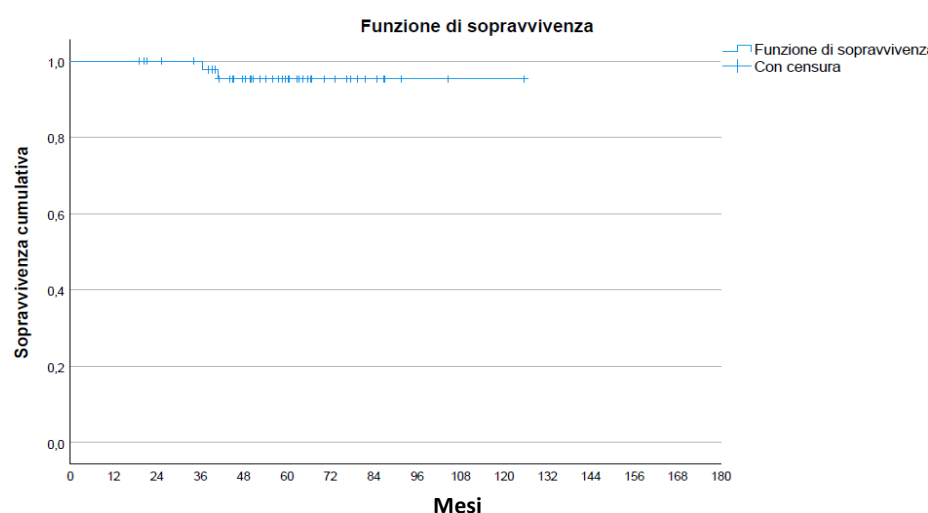
Tabella 10. Trattamenti locali ricevuti dai pazienti inclusi nel presente studio.

Trattamenti locali	N° pazienti
Si	27 (54%)
No	23 (46%)
Tipo di trattamento locale	N° pazienti
Radioterapia	13 (26%)
Chirurgia	8 (16%)
Chirurgia e radioterapia	6 (12%)
Sedi trattate con trattamenti locoregionali per malattia metastatica	N° pazienti
Cute	3 (6%)
Linfonodi	5 (10%)
Osso	10 (20%)
Polmone	7 (14%)
Fegato	1 (2%)
Encefalo	6 (12%)

Sopravvivenza libera da progressione

Ad un follow up mediano di 64 mesi, solo 2 dei 50 pazienti inclusi nel presente studio sono andati incontro ad una progressione di malattia.

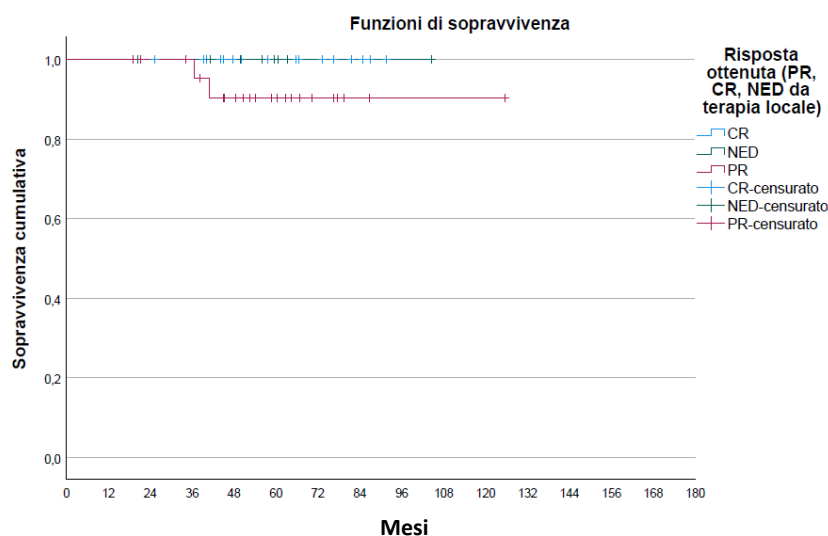
Figura 1. Curva di Kaplan-Meier rappresentante la sopravvivenza libera da progressione dall'inizio del trattamento con cui si è ottenuta la risposta eccezionale.



I pazienti liberi da progressione erano il 100% a 3 anni e il 96% a 5 anni dall'inizio del trattamento con cui si è ottenuta la risposta eccezionale.

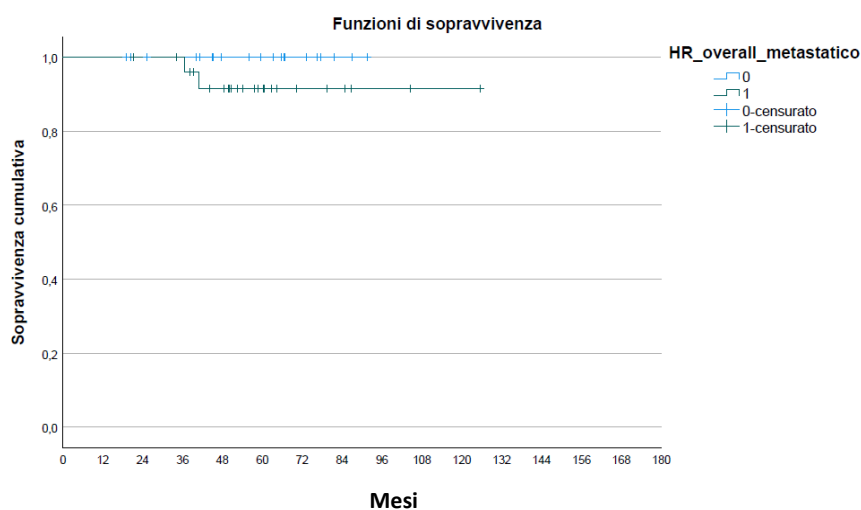
Non abbiamo osservato alcun impatto significativo del tipo di risposta ottenuta al trattamento che ha determinato una risposta eccezionale sulla sopravvivenza libera da progressione (log-rank $p=0.333$), sebbene entrambe le pazienti che hanno mostrato una progressione di malattia dopo la risposta eccezionale avevano ottenuto una risposta parziale.

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier rappresentante la sopravvivenza libera da progressione dall'inizio del trattamento con cui si è ottenuta la risposta eccezionale sulla base del tipo di risposta ottenuta (Log rank test= 0,333).



Inoltre, non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza libera da progressione sulla base dell'espressione dei recettori ormonali (HR+/HR-) (log-rank $p=0.209$). Nonostante ciò, possiamo notare come entrambe le pazienti progredite al trattamento che ha determinato una risposta eccezionale presentassero una neoplasia HR+.

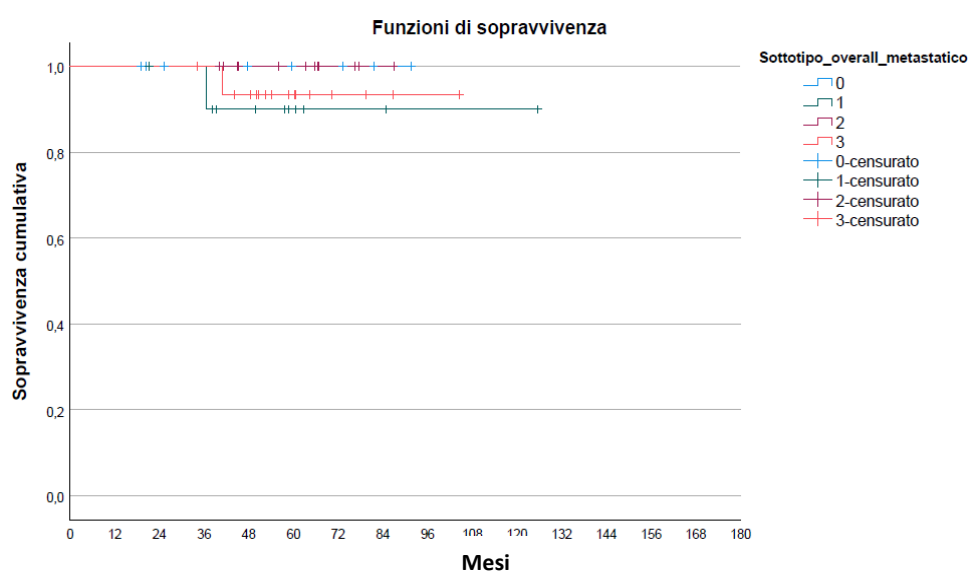
Figura 3. Curva di Kaplan-Meier rappresentante la sopravvivenza libera da progressione dall'inizio del trattamento con cui si è ottenuta la risposta eccezionale sulla base dell'espressione dei recettori ormonali: 0= HR-; 1= HR+. (Log rank test= 0,209).



Anche il sottotipo di carcinoma mammario (HR-/HER2-, HR+/HER2-, HER-/HER2+, HR+/HER2+), non impattava significativamente sulla sopravvivenza libera da progressione (log-rank $p=0.596$).

Figura 4. Curva di Kaplan-Meier rappresentante la sopravvivenza libera da progressione dall'inizio del trattamento con cui si è ottenuta la risposta eccezionale sulla base del sottotipo tumorale (valutato nel setting metastatico). (Log rank test= 0,596).

0=HR-/HER2-; 1= HR+/HER2-; 2= HR-/HER2+; 3= HR+/HER2+



Sopravvivenza globale

Ad un follow up mediano di 64 mesi, 49 pazienti risultavano in vita, mentre una era deceduta in seguito a progressione di malattia.

Come atteso, la coorte di pazienti inclusa nel presente studio, ha dimostrato un'ottima prognosi con una sopravvivenza globale a 3 anni ed a 5 anni dalla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico del 100% (Figura 5) ed una sopravvivenza globale a 3 anni ed a 5 anni dall'inizio della terapia per cui si è ottenuta la risposta eccezionale del 100% e del 98%, rispettivamente (Figura 6).

Figura 5. Curva di Kaplan-Meier rappresentante la sopravvivenza globale cumulativa dalla diagnosi di carcinoma mammario metastatico.

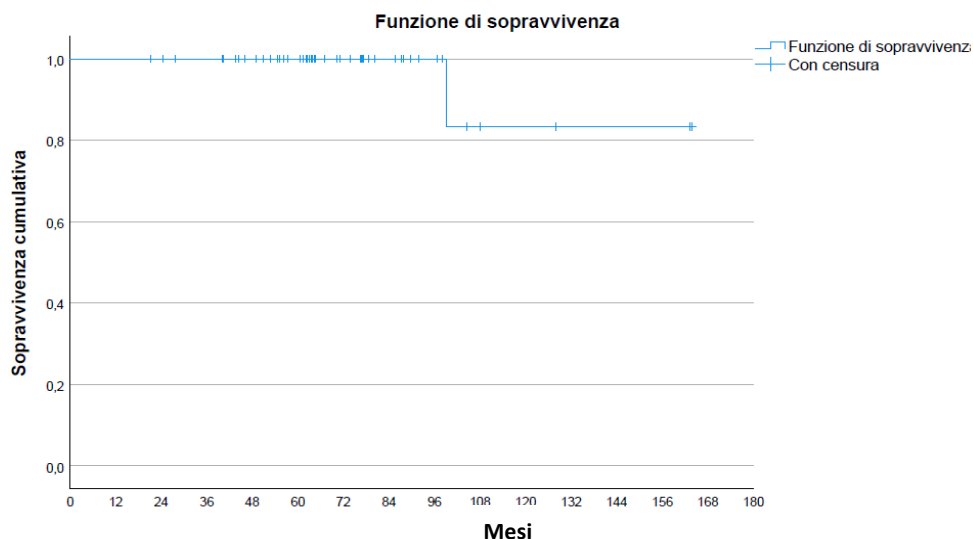
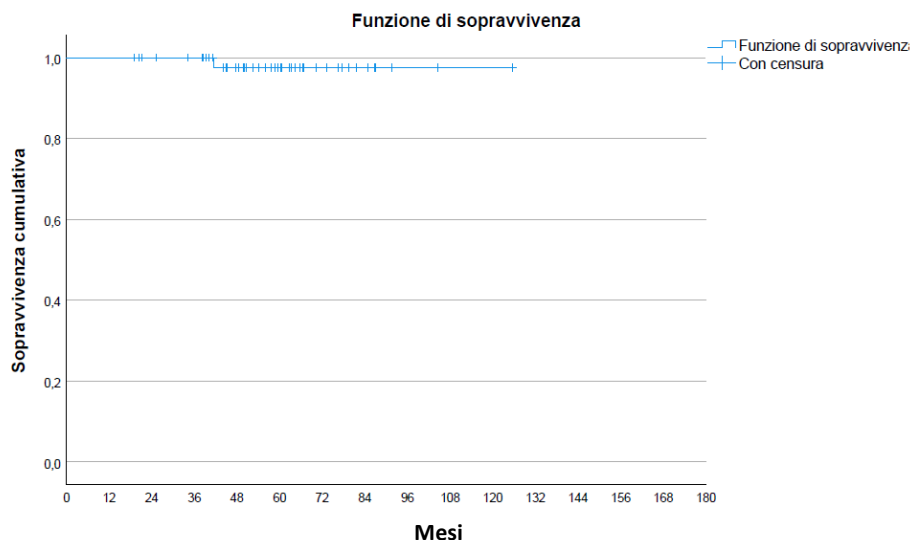


Figura 6. Curva di Kaplan-Meier rappresentante la sopravvivenza globale cumulativa dall'inizio della terapia per cui si è ottenuta la risposta eccezionale



Interruzione del trattamento ed outcome clinico

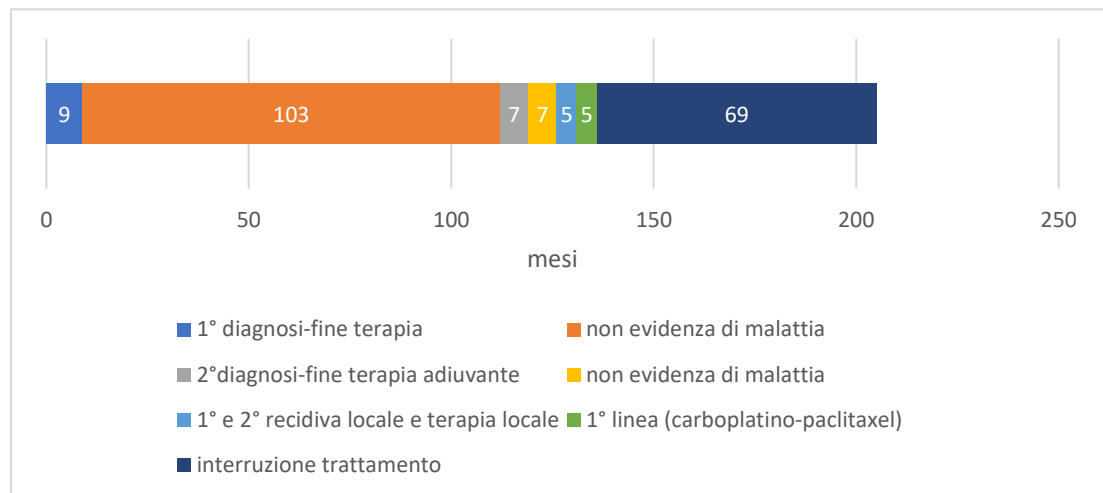
Tre pazienti incluse nel presente studio hanno interrotto il trattamento dopo raggiungimento di una risposta completa di durata eccezionale, mantenendosi libere da progressione all'ultimo follow up.

Due di queste pazienti avevano avuto una diagnosi di carcinoma mammario triplo negativo metastatico.

La prima di queste pazienti (Figura 7) ha ricevuto la prima diagnosi di carcinoma mammario triplo negativo nel marzo 2005 all'età di 31 anni, eseguendo successivo trattamento con chemioterapia neoadiuvante, chirurgia conservativa e dissezione ascellare, chemioterapia e radioterapia a scopo adiuvante. Dopo un lungo intervallo libero da malattia (103 mesi), a marzo 2014, la paziente sviluppava una prima recidiva locale (o un secondo tumore triplo-negativo) a livello della mammella residua, trattata con mastectomia e terapia sistemica adiuvante con Docetaxel + Ciclofosfamide per 4 cicli. A questa seguiva, a maggio 2015, una nuova recidiva cutanea chirurgicamente asportata e trattata con radioterapia complementare. Poco dopo, a ottobre 2015, si assisteva tuttavia a ulteriore recidiva locoregionale (multiple localizzazioni in sede di parete toracica ai piani cutanei e sottocutanei) ed a distanza (lesioni polmonari bilaterali ed epatiche). La paziente iniziava quindi una prima linea di trattamento per malattia metastatica con la combinazione di carboplatino- Paclitaxel, che eseguiva per circa 3 mesi, a cui seguivano ulteriori due mesi con solo paclitaxel, con cui si raggiungeva una risposta radiologica completa su tutte le pregresse sedi di malattia.

Per decisione della paziente, il trattamento di prima linea veniva quindi sospeso e la risposta completa ottenuta perdura alla data dell'ultimo follow-up (69 mesi dall'interruzione del trattamento).

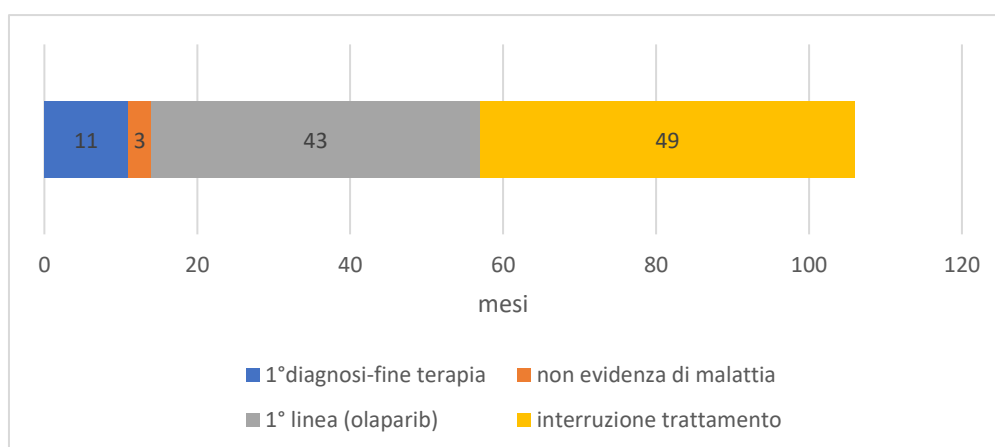
Figura 7. Storia clinica della prima paziente con carcinoma mammario triplo negativo, dalla prima diagnosi di malattia all'interruzione del trattamento nel setting metastatico.



La seconda paziente (Figura 8), portatrice di mutazione BRCA1, ha ricevuto la prima diagnosi di carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato nel maggio 2013 all'età di 30 anni. La paziente veniva quindi trattata con chemioterapia neoadiuvante a cui seguiva mastectomia e dissezione ascellare e successiva chemioterapia e radioterapia adiuvante. Poco dopo il termine della terapia adiuvante, a luglio 2014, si evidenziava una recidiva polmonare, epatica e cutanea di malattia.

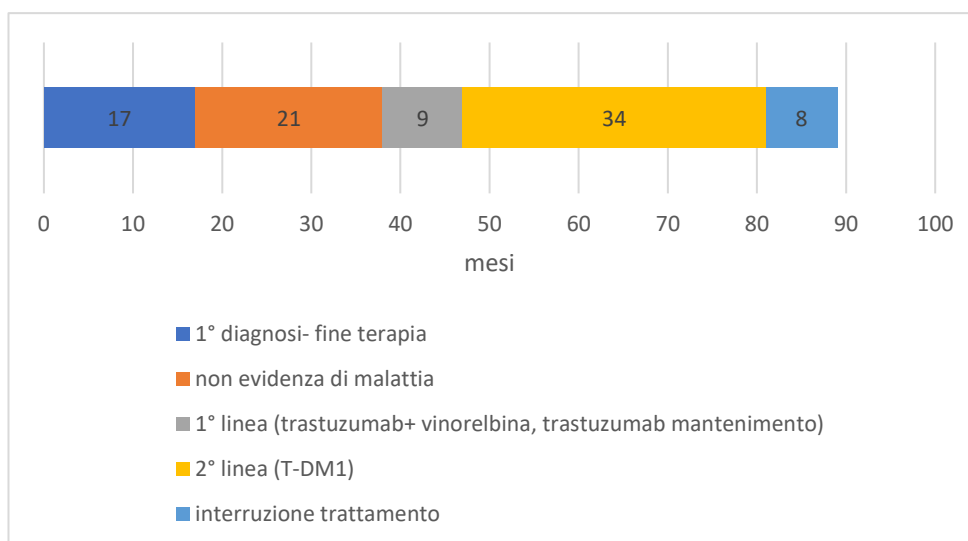
La paziente veniva arruolata nello studio OlympiAD, all'interno del quale riceveva trattamento di prima linea con olaparib raggiungendo una risposta radiologica completa. Dopo 43 mesi di trattamento con olaparib, nel febbraio 2018, la terapia veniva interrotta per decisione della paziente. La risposta completa ottenuta perdura alla data dell'ultimo follow-up (49 mesi dall'interruzione del trattamento).

Figura 8. Storia clinica della seconda paziente con carcinoma mammario triplo negativo, portatrice di mutazione BRCA1, dalla prima diagnosi di malattia all'interruzione del trattamento nel setting metastatico.



La terza paziente (Figura 9) ha ricevuto la prima diagnosi di carcinoma mammario localmente avanzato HR-/HER2+ nel 2014 all'età di 44 anni. La paziente veniva quindi trattata con chemioterapia+trastuzumab neoadiuvante a cui seguiva mastectomia e dissezione ascellare e successiva chemioterapia+trastuzumab e radioterapia adiuvante. Nell'aprile 2017 si assisteva alla comparsa di una singola formazione espansiva cerebrale, trattata con chirurgia (dall'istologia si conferma una metastasi di carcinoma mammario HER2+) e successivamente radioterapia del cavo chirurgico. In assenza di localizzazioni di malattia, la paziente iniziava quindi terapia "adiuvante" con trastuzumab e vinorelbina. Nell'agosto 2018, tuttavia, si assisteva a progressione cerebrale di malattia su cavo chirurgico per cui iniziava una seconda linea di trattamento con T-DM1 ed eseguiva trattamento locale con radioterapia stereotassica. Nel giugno 2021 (dopo 34 mesi dopo l'inizio del trattamento con T-DM1) sospendeva la terapia sistemica per eseguire l'intervento di craniotomia per asportazione di una lesione cistica cerebrale su cavo chirurgico (referto istologico si confermava compatibile con radionecrosi - gliosi reattiva e negativo per cellule neoplastiche). All'ultimo follow up (a 8 mesi dall'interruzione del trattamento) non vi sono segni di ripresa di malattia.

Figura 9. Storia clinica paziente con carcinoma mammario HER2+, dalla prima diagnosi di malattia all'interruzione del trattamento nel setting metastatico.



DISCUSSIONE

Questo studio è andato a valutare una coorte mono-centrica di pazienti con carcinoma mammario metastatico che hanno raggiunto una risposta eccezionale secondo la definizione proposta da Lim et al.⁵⁹.

L'età mediana alla prima diagnosi di carcinoma mammario era 52 anni, in linea con quanto riportato dallo studio ESME (mediana 54 anni, range 45-64) in una popolazione di pazienti con carcinoma mammario metastatico non selezionata per il raggiungimento di una risposta eccezionale. L'età mediana alla diagnosi di malattia metastatica risultava invece più bassa nel nostro studio (55 anni, range 19-77), rispetto a quanto osservato nella coorte non selezionata dello studio ESME (61 anni, range 50-71).

È inoltre interessante notare come la coorte di pazienti inclusa nel presente studio non sembrava presentare un arricchimento per malattia metastatica de novo (28% dei pazienti dello studio, N=14), rispetto a quanto riportato in coorti di pazienti non selezionate per risposta eccezionale (nello studio ESME il 30% dei pazienti aveva diagnosi di carcinoma mammario de novo). Il nostro dato risulta di fatto in linea con quanto riportato dai pochi altri studi disponibili in letteratura: nello studio di Lim et al.⁵⁹, che includeva solo pazienti con carcinoma mammario con risposta eccezionale al trattamento, la percentuale di pazienti metastatici de novo era il 33%. Come atteso, è stata invece riscontrato un arricchimento della nostra coorte di pazienti con risposta eccezionale per specifici sottotipi di carcinoma mammario. In particolar modo, il sottotipo HER2+ era fortemente rappresentato, costituendo in totale più della metà della coorte in studio (26%, N=13, era HR-/HER2+; 32%, N=16, era HR+/HER2+), diversamente da quanto generalmente osservato in coorti di pazienti con carcinoma mammario metastatico non selezionato (nella coorte ESME la malattia HER2+ rappresentava il 18,2%). Questa osservazione può essere spiegata dalla disponibilità di trattamenti a bersaglio molecolare estremamente efficaci in questo sottogruppo di pazienti con carcinoma mammario. Consistentemente i trattamenti sistemici più rappresentati nella nostra coorte erano i trattamenti anti-HER2 (pertuzumab-trastuzumab, T-DM1, o trastuzumab in combinazione ad altri farmaci) (N=29, 58%).

Al contrario, il sottogruppo di pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- era scarsamente rappresentato nella nostra coorte (22%, N=11, era HR+/HER2-),

rispetto a quanto atteso in coorti non selezionate (nella coorte ESME la malattia HR+/HER2- era quella maggiormente rappresentata, 61,8%). Lo scarso numero di pazienti con malattia a recettori ormonali positivi (HR+/HER-) inclusi potrebbe anche essere legata alla relativamente recente introduzione di farmaci a bersaglio molecolare (in particolare CDK 4/6 inibitori) per il trattamento di questi pazienti e parzialmente essere anche legata alla lunga sopravvivenza libera da progressione osservata negli studi clinici con la combinazione dei CDK 4/6 inibitori con gli inibitori dell'aromatasi (progressione libera da sopravvivenza di 24,8 mesi con palbociclib-letrozolo nello studio PALOMA-2⁷⁵; progressione libera da sopravvivenza di 25,3 mesi con ribociclib-letrozolo nello studio MONALEESA-2²⁴). Queste lunghe sopravvivenze hanno precluso l'inclusione nel presente studio di diversi pazienti con malattia a recettori ormonali positivi perché il criterio di inclusione temporale dello studio non era soddisfatto. Per quanto riguarda invece il sottotipo triplo-negativo, la percentuale osservata nella nostra coorte (il 20% era HR-/HER2-) non differiva radicalmente rispetto a quanto osservato in coorti non selezionate sulla base della risposta (nella coorte ESME la malattia triplo negativa rappresentava il 13,4%).

Consistentemente, le pazienti incluse nella nostra coorte presentavano più frequentemente tumori scarsamente differenziati (malattia G3 nel 70% dei casi versus il 29% della coorte ESME), mentre erano meno rappresentati i tumori G2 (12% versus il 44% della coorte ESME).

La maggior parte dei pazienti dello studio (74%) ha ottenuto la risposta eccezionale in seguito alla somministrazione del trattamento di prima linea, ed il sottogruppo più rappresentato era quello di pazienti con carcinoma mammario HER2+ trattato in prima linea con pertuzumab-trastuzumab e taxani (N=16). È tuttavia interessante notare come, nonostante quasi la metà di queste pazienti abbia superato in 5 anni di sopravvivenza libera da progressione nessuna di esse abbia sospeso il trattamento di mantenimento con pertuzumab-trastuzumab. Questo dato è di fatto in linea con l'indicazione generale delle linee guida di continuare il trattamento anti-HER2 indipendentemente dal carico di malattia o dalla risposta ottenuta fino alla progressione della malattia, assumendo che la progressione di malattia sia un evento inevitabile nella storia clinica delle pazienti con carcinoma mammario metastatico. Questo dato inoltre conferma come la terapia di mantenimento con pertuzumab-

trastuzumab sia ottimamente tollerata anche per lunghissimi periodi di terapia. Dall'altro canto, questo dato sottolinea ulteriormente la necessità di acquisire evidenze più solide^{70,71,76,77} riguardanti la possibilità di interrompere il trattamento anti-HER2 in pazienti con prolungata risposta completa di malattia, al fine di evitare la tossicità finanziaria e sociale di trattamenti potenzialmente non necessari.

Come atteso in una coorte di pazienti estremamente selezionata sulla base di una risposta eccezionale al trattamento sistemico, l'outcome a lungo termine di questa coorte di pazienti è risultato ottimale. Infatti, la sopravvivenza globale a 5 anni dalla prima diagnosi di malattia metastatica era del 100%; in coorti non selezionate, come quello dello studio ESME, la sopravvivenza globale a 5 anni dalla prima diagnosi di malattia metastatica era del 35,7% (95%CI 34,8- 36,3). Inoltre, la sopravvivenza libera da progressione a 5 anni dall'inizio del trattamento per cui si è ottenuta la risposta eccezionale era del 96%. Alla data di ultimo follow-up, infatti, solo due pazienti avevano avuto una progressione di malattia: per una di queste pazienti (con progressione massiva cerebrale di malattia) la progressione ha determinato l'exitus della paziente, mentre la seconda ha iniziato una nuova linea di trattamento con ulteriore risposta.

Sebbene dall'analisi non si sia evidenziata una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza libera da progressione in relazione al tipo di risposta ottenuta al trattamento che ha determinato una risposta eccezionale (risposta completa versus risposta parziale), è bene sottolineare come tale analisi sia fortemente limitata dal bassissimo numero di eventi osservati e come nessuna paziente che avesse ottenuto una risposta completa di malattia (ottenuta con la terapia sistemica o con trattamenti locoregionali) sia successivamente andata incontro a progressione di malattia.

È inoltre interessante rilevare come ben due pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo negativo abbiano sospeso il trattamento (per decisione del paziente) il trattamento antineoplastico di prima linea (carboplatino-paclitaxel e olaparib), mantenendosi tuttora libere da malattia rispettivamente a 69 mesi e a 49 mesi dall'interruzione del trattamento. Anche lo studio di Bilusic et al.⁵⁸ ha riportato il caso di due pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo negativo con una storia clinica eccezionale: una paziente è stata trattata con paclitaxel per 6 mesi

con risposta completa della durata di 142 mesi, l'altra con paclitaxel e bevacizumab per 6 mesi, mostrando sempre una risposta completa della durata di 99 mesi. Questi casi, seppur aneddotici, sottolineano come anche all'interno del sottotipo più aggressivo di carcinoma mammario metastatico associato alla più bassa sopravvivenza globale (sopravvivenza globale mediana di 14,8 mesi nello studio ESME), vi sia un sottogruppo di pazienti con patologie estremamente sensibili al trattamento sistemico e con ottima prognosi. Le risposte manifestate da queste pazienti sono eccezionali e meritano una ricerca del possibile meccanismo molecolare che spieghi la risposta eccezionale (e forse la potenziale guarigione) ottenuta con tali trattamenti.

CONCLUSIONI

Il paradigma del carcinoma mammario metastatico come malattia inguaribile sta cambiando. Il nostro studio riporta una numerosa casistica monocentrica di pazienti con carcinoma mammario metastatico con risposta eccezionale alla terapia. Tali pazienti hanno presentato un ottimo outcome clinico, dato mantenutosi anche nel piccolo sottogruppo di pazienti che hanno interrotto la terapia sistemica.

I meccanismi della risposta eccezionale sono ad oggi ancora poco compresi e studiati, così come non è chiaro quale sia la gestione clinica ottimale di questi pazienti soprattutto per quanto concerne la sicurezza e la possibilità di sospendere del trattamento (in particolar modo, nella patologia HER2+). La letteratura disponibile è ancora limitata in tal senso, ma diversi studi clinici sono in corso al fine di studiare pazienti con risposta eccezionale al trattamento.

Bibliografia

1. IARC, 2020, International agency for research on cancer, Dati Globocan, <https://gco.iarc.fr/today>. <http://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin* **71**, 209–249 (2021).
3. AIOM-ARTIUM 2021, I numeri del cancro in Italia 2021.
4. AIOM. 2021: Il Carcinoma della mammella. Il Pensiero Scientifico Editore, ed. 2021. 663 (2021).
5. Robbins, & Cotran. *Le basi patologiche delle malattie*.
6. Tsang, J. Y. S. & Tse, G. M. Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology* **27**, 27–35 (2020).
7. WHO Classification of Tumours Online. <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>.
8. Hammond, M. E. H. *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **134**, 907–922 (2010).
9. Allison, K. H. *et al.* Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *JCO* **38**, 1346–1366 (2020).
10. Iqbal, N. & Iqbal, N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int* **2014**, 852748 (2014).

11. Goldhirsch, A. *et al.* 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. *Ann Oncol* **24**, 2206–2223 (2013).
12. Harbeck, N. & Gnant, M. Breast cancer. *The Lancet* **389**, 1134–1150 (2017).
13. Ades, F. *et al.* Luminal B Breast Cancer: Molecular Characterization, Clinical Management, and Future Perspectives. *JCO* **32**, 2794–2803 (2014).
14. Amin, M. B. *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **67**, 93–99 (2017).
15. Gennari, A. *et al.* ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* **32**, 1475–1495 (2021).
16. Grinda, T. *et al.* Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open* **6**, 100114 (2021).
17. Deluche, E. *et al.* Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. *European Journal of Cancer* **129**, 60–70 (2020).
18. Daily, K., Douglas, E., Romitti, P. A. & Thomas, A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* **21**, 302–308 (2021).
19. Malmgren, J. A., Mayer, M., Atwood, M. K. & Kaplan, H. G. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. *Breast Cancer Res Treat* **167**, 579–590 (2018).

20. Le Rhun, E. *et al.* EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Annals of Oncology* **32**, 1332–1347 (2021).
21. Miglietta, F., Bottosso, M., Griguolo, G., Dieci, M. V. & Guarneri, V. Major advancements in metastatic breast cancer treatment: when expanding options means prolonging survival. *ESMO Open* **7**, 100409 (2022).
22. Sledge, G. W. *et al.* MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *JCO* **35**, 2875–2884 (2017).
23. Goetz, M. P. *et al.* MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *JCO* **35**, 3638–3646 (2017).
24. Hortobagyi, G. N. *et al.* LBA17 Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2–) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Annals of Oncology* **32**, S1290–S1291 (2021).
25. Tripathy, D. *et al.* Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* **19**, 904–915 (2018).
26. Turner, N. C. *et al.* Palbociclib in Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* **373**, 209–219 (2015).
27. Sledge, G. W. *et al.* MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *JCO* **35**, 2875–2884 (2017).

28. Slamon, D. J. *et al.* Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *JCO* **36**, 2465–2472 (2018).
29. André, F. *et al.* Alpelisib for *PIK3CA* -Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* **380**, 1929–1940 (2019).
30. Piccart, M. *et al.* Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Annals of Oncology* **25**, 2357–2362 (2014).
31. Robson, M. E. *et al.* OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician’s choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* **30**, 558–566 (2019).
32. Litton, J. K. *et al.* Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Annals of Oncology* **31**, 1526–1535 (2020).
33. Robson, M. *et al.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* **377**, 523–533 (2017).
34. Litton, J. K. *et al.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* **379**, 753–763 (2018).
35. De La Haba, J. *et al.* A phase II clinical trial to analyze olaparib response in patients with *BRCA1* and/or *BRCA 2* promoter methylation with advanced breast cancer (GEICAM/2015-06 COMETA-Breast study). *JCO* **36**, TPS1114–TPS1114 (2018).

36. Tung, N. M. *et al.* TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *JCO* **38**, 4274–4282 (2020).
37. Vidula, N. *Evaluation of Talazoparib, a PARP Inhibitor, in Patients With Somatic BRCA Mutant Metastatic Breast Cancer: Genotyping Based Clinical Trial*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03990896> (2022).
38. Capelan, M. *et al.* Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Annals of Oncology* **24**, 273–282 (2013).
39. Xuhong, J.-C., Qi, X.-W., Zhang, Y. & Jiang, J. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. *Am J Cancer Res* **9**, 2103–2119 (2019).
40. Swain, S. M. *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* **21**, 519–530 (2020).
41. Verma, S. *et al.* Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* **367**, 1783–1791 (2012).
42. Cortés, J. *et al.* LBA1 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Annals of Oncology* **32**, S1287–S1288 (2021).
43. Thanopoulou, E. *et al.* Therapeutic Strategies for the Management of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive (HR+/HER2+) Breast Cancer: A Review of the Current Literature. *Cancers* **12**, 3317 (2020).

44. Rimawi, M. *et al.* First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive and Hormone Receptor–Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *JCO* **36**, 2826–2835 (2018).
45. Schmid, P. *et al.* Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* **379**, 2108–2121 (2018).
46. Emens, L. A. *et al.* First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Annals of Oncology* **32**, 983–993 (2021).
47. Cortes, J. *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet* **396**, 1817–1828 (2020).
48. Lin, N. U. & Burstein, H. J. EMBRACE, eribulin, and new realities of advanced breast cancer. *The Lancet* **377**, 878–880 (2011).
49. Cortes, J. *et al.* Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet* **377**, 914–923 (2011).
50. Bardia, A. *et al.* Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* **384**, 1529–1541 (2021).
51. Marx, V. A most exceptional response. *Nature* **520**, 389–393 (2015).

52. Walsh, N. *et al.* Whole-exome sequencing of long-term, never relapse exceptional responders of trastuzumab-treated HER2+ metastatic breast cancer. *Br J Cancer* **123**, 1219–1222 (2020).
53. Saner, F. A. M. *et al.* Going to extremes: determinants of extraordinary response and survival in patients with cancer. *Nat Rev Cancer* **19**, 339–348 (2019).
54. UNICANCER. *Low Level of Genomic Alteration to Predict Exceptional and Unexpected Response to Targeted Therapies in Patients With Solid Tumors*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02701907> (2022).
55. Genomic Investigation of Unusual Responders - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03740503>.
56. de Fazio, A. *et al.* The MOCOG study: Learning from extraordinary responders to improve treatment outcomes for women with ovarian cancer. *Pathology* **52**, S30–S31 (2020).
57. Conley, B. A. *et al.* The Exceptional Responders Initiative: Feasibility of a National Cancer Institute Pilot Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **113**, 27–37 (2021).
58. Bilusic, M. *et al.* Molecular Profiling of Exceptional Responders to Cancer Therapy. *The Oncologist* **26**, 186–195 (2021).
59. Lim, S. M. *et al.* Genomic landscape of extraordinary responses in metastatic breast cancer. *Commun Biol* **4**, 449 (2021).
60. Nishikawa, G., Luo, J. & Prasad, V. A comprehensive review of exceptional responders to anticancer drugs in the biomedical literature. *European Journal of Cancer* **101**, 143–151 (2018).
61. Cardoso, F. *et al.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology* **31**, 1623–1649 (2020).

62. Lievens, Y. *et al.* Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiotherapy and Oncology* **148**, 157–166 (2020).
63. Kwapisz, D. Oligometastatic breast cancer. *Breast Cancer* **26**, 138–146 (2019).
64. Barberi, V. *et al.* Oligometastatic Breast Cancer: How to Manage It? *JPM* **11**, 532 (2021).
65. Kent, C. L., McDuff, S. G. R. & Salama, J. K. Oligometastatic breast cancer: where are we now and where are we headed?—a narrative review. *Ann Palliat Med* **10**, 5954–5968 (2021).
66. Niikura, N. *et al.* Durable complete response in HER2-positive breast cancer: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* **167**, 81–87 (2018).
67. Witzel, I. *et al.* Long-term tumor remission under trastuzumab treatment for HER2 positive metastatic breast cancer – results from the HER-OS patient registry. *BMC Cancer* **14**, 806 (2014).
68. Steenbruggen, T. G. *et al.* Radiological complete remission in HER2-positive metastatic breast cancer patients: what to do with trastuzumab? *Breast Cancer Res Treat* **178**, 597–605 (2019).
69. Gámez-Pozo, A. *et al.* The Long-HER Study: Clinical and Molecular Analysis of Patients with HER2+ Advanced Breast Cancer Who Become Long-Term Survivors with Trastuzumab-Based Therapy. *PLoS ONE* **9**, e109611 (2014).
70. Moilanen, T., Mustanoja, S., Karihtala, P. & Koivunen, J. P. Retrospective analysis of HER2 therapy interruption in patients responding to the treatment in metastatic HER2+ breast cancer. *ESMO Open* **2**, e000202 (2017).

71. Steenbruggen, T. G. *et al.* Radiological complete remission in HER2-positive metastatic breast cancer patients: what to do with trastuzumab? *Breast Cancer Res Treat* **178**, 597–605 (2019).
72. Wong, Y. *et al.* Long-Term Survival of De Novo Stage IV Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2) Positive Breast Cancers Treated with HER2-Targeted Therapy. *The Oncologist* **24**, 313–318 (2019).
73. Haq, R. & Gulasingam, P. Duration of Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in Prolonged Remission. *Current Oncology* **23**, 91–95 (2016).
74. Kaufman, P. A. *et al.* Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *JCO* **33**, 594–601 (2015).
75. Finn, R. S. *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* **375**, 1925–1936 (2016).
76. Veitch, Z. *et al.* No evidence of disease versus residual disease in long-term responders to first-line HER2-targeted therapy for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* **126**, 881–888 (2022).
77. Niikura, N. *et al.* Durable complete response in HER2-positive breast cancer: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* **167**, 81–87 (2018).