UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN

MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E GASTROENTEROLOGICHE

Direttore: Ch.mo Prof. Umberto Cillo

UOC ONCOLOGIA 2 – ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO I.R.C.C.S.

Direttrice: Ch.ma Prof.ssa Valentina Guarneri

TESI DI LAUREA

PATTERN DI METASTATIZZAZIONE DEL CARCINOMA MAMMARIO A RECETTORI ORMONALI POSITIVI HER2-NEGATIVO IN BASE ALLO STATO MUTAZIONALE DI *BRCA1/BRCA2*: UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

RELATRICE: Ch.ma Prof.ssa Valentina Guarneri

CORRELATRICE: Dott.ssa Gaia Griguolo

LAUREANDO: Giovanni Dalla Via

ANNO ACCADEMICO: 2024/2025

INDICE

ABSTRACT **1**

1. INTRODUZIONE **5**

1.1. Epidemiologia del carcinoma mammario **5**

1.2. Fattori di rischio per carcinoma mammario **6**

1.3. Sindromi eredo-familiari e carcinoma mammario **8**
1.3.1. Test genetico per *BRCA1/BRCA2* e la sua interpretazione 10
1.3.2. Gestione del rischio in soggetti portatori di varianti patogenetiche di *BRCA1/BRCA2* 12

1.4. Presentazione clinica del carcinoma mammario **14**

1.5. Inquadramento diagnostico del carcinoma mammario **15**

1.6. Classificazione istologica del carcinoma mammario **16**

1.7. Classificazione biologica del carcinoma mammario **17**

1.8. Impatto clinico della classificazione biologica del carcinoma mammario **20**

1.9. Stadiazione del carcinoma mammario **21**

1.10. Trattamento del carcinoma mammario stadio I-III **22**
1.10.1. Chirurgia 23
1.10.2. Radioterapia 23
1.10.3. Terapia sistemica 24
1.10.3.1. Terapia neoadiuvante 24
1.10.3.2. Terapia adiuvante 25

1.11. Carcinoma mammario metastatico: epidemiologia e diagnosi **29**

1.12. Trattamento del carcinoma mammario metastatico **31**

1.13. Pattern di metastatizzazione del carcinoma mammario **32**

1.14. Caratteristiche istopatologiche dei tumori mammari associati a mutazioni di *BRCA1* e *BRCA2* **33**

1.15. Impatto clinico delle mutazioni di *BRCA1/BRCA2* nel setting metastatico **34**

2. SCOPO DELLO STUDIO **37**

3. MATERIALI E METODI **39**

3.1. Pazienti **39**

3.2. Metodologia e analisi statistica **41**

4. RISULTATI **43**

4.1. Caratteristiche della popolazione **43**

4.2. Associazione tra stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2* e caratteristiche clinico patologiche **45**

4.3. Pattern di metastatizzazione alla prima diagnosi di malattia metastatica **48**

4.4. Pattern di metastatizzazione al momento dell'ultimo follow-up **50**

4.5. Tempo alla comparsa di metastasi a livello del Sistema Nervoso Centrale **52**

4.6. Sopravvivenza globale dalla prima diagnosi di malattia metastatica .. **53**

5. DISCUSSIONE **55**

6. CONCLUSIONI **61**

BIBLIOGRAFIA **63**

ABSTRACT

Background: It is well known that, in the context of metastatic breast cancer, different breast cancer subtypes (as defined by hormone receptor and HER2 status) are associated with different metastatic patterns. To date, very limited evidence has been reported suggesting that germline *BRCA1/BRCA2* mutations might be associated with a higher frequency of involvement of specific metastatic sites (e.g. brain).

The aim of this study is to assess the potential association between germline *BRCA1/BRCA2* mutational status and metastatic patterns of HR+/HER2- metastatic breast cancer.

Patients and method: This retrospective monocentric study included patients treated for metastatic HR+/HER2- breast cancer at Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. between 2007 and 2025 and with a known germline *BRCA1/BRCA2* mutational status. Germline *BRCA1/BRCA2* variants were considered as significant if classified as class IV or V according to ENIGMA criteria.
Metastatic sites at time of first diagnosis of metastatic breast cancer and at time of last follow-up were classified according to the following categories: bone, liver, lung, lymph nodes and central nervous system (CNS, which included both parenchymal brain and meningeal metastases).
Time to CNS metastases was defined as time from date of first metastatic breast cancer diagnosis to first diagnosis of CNS metastases or last follow-up. Overall survival from metastatic breast cancer diagnosis (OS) was defined as time from date of first metastatic breast cancer diagnosis to death from any cause or last follow-up.

Results: This study cohort included 131 patients diagnosed with metastatic HR+/HER2- breast cancer and with known germline *BRCA1/BRCA2* mutational status. Of these, 35 patients were carriers of *BRCA1/BRCA2* pathogenetic variants, while 96 were noncarriers. Clinicopathological features were generally similar between *BRCA1/BRCA2* mutations carriers and non-carriers, but germline *BRCA1/BRCA2* mutations carriers were more frequently diagnosed with grade 3

breast cancer than noncarriers (p=0,031).

Considering metastatic sites at first diagnosis of metastatic breast cancer, *BRCA1/BRCA2* mutations carriers showed a lower incidence of bone metastases as compared to noncarriers (31,4% versus 51,0%; p=0,046). Considering metastatic sites at time of last follow-up, *BRCA1/BRCA2* mutations carriers showed a higher incidence of CNS involvement as compared to noncarriers (31,4% versus 14,6%, p=0,030). Moreover, time to CNS metastases was significantly shorter in *BRCA1/BRCA2* mutations carriers as compared to noncarriers (p=0,024).

No significant difference in terms of OS from first diagnosis of metastatic breast cancer was observed according to germline *BRCA1/BRCA2* mutational status (median OS 39.2 months for carriers versus 47.6 months for noncarriers; p=0,246).

Conclusions: In this monocentric retrospective study, germline *BRCA1/BRCA2* mutations carriers diagnosed with HR+/HER2− metastatic breast cancer presented a significantly higher incidence of CNS metastases and a significantly shorter time to CNS involvement. If confirmed in larger cohorts, this might potentially inform tailored radiological surveillance strategies.

ABSTRACT

Razionale: È noto come, nel contesto del carcinoma mammario metastatico, differenti sottotipi di carcinoma mammario (definiti in base all'espressione dei recettori ormonali e allo stato di HER2) si associno a diversi pattern di metastatizzazione. Ad oggi, dati limitati sembrano suggerire che mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* potrebbero associarsi ad una maggiore frequenza di coinvolgimento di specifici siti metastatici (es. metastasi cerebrali).

Lo scopo di questo studio è valutare la potenziale associazione tra stato mutazionale germinale di *BRCA1/BRCA2* e pattern metastatico nel carcinoma mammario HR+/HER2-.

Materiali e metodi: Questo studio retrospettivo monocentrico ha incluso pazienti trattati presso l'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. tra il 2007 e il 2025 per carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- con stato mutazionale germinale di *BRCA1/BRCA2* noto. Sono state considerate le varianti germinali di *BRCA1/BRCA2* classificate come classe IV o V secondo i criteri ENIGMA. Le sedi di metastasi alla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico e all'ultimo follow-up sono state classificate come: osso, fegato, polmone, linfonodi e sistema nervoso centrale (SNC, comprendente sia metastasi al parenchima cerebrale che meningee).
Il tempo alla comparsa di metastasi al SNC è stato definito come tempo tra la data della prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico e la prima diagnosi di metastasi al SNC o l'ultimo follow-up. La sopravvivenza globale dalla diagnosi di carcinoma mammario metastatico (OS) è stata definita come il tempo tra la data della prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico e il decesso per qualsiasi causa o l'ultimo follow-up.

Risultati: Il presente studio ha incluso 131 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- e stato mutazionale germinale di *BRCA1/BRCA2* noto. Di questi, 35 pazienti erano portatori di varianti patogenetiche di *BRCA1/BRCA2*, mentre 96 erano non portatori. Le caratteristiche clinicopatologiche erano nel complesso simili tra i portatori di mutazioni

BRCA1/BRCA2 e i non portatori, sebbene nei portatori di mutazioni di *BRCA1/BRCA2* siano stati più spesso diagnosticati carcinomi mammari di grado 3 rispetto ai non portatori (p=0,031).

Considerando i siti di metastasi alla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico, nei portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* si è osservata una minore incidenza di metastasi ossee rispetto ai non portatori (31,4% versus 51,0%; p=0,046). Considerando i siti metastatici all'ultimo follow-up, nei portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* è emerso un più frequente coinvolgimento del SNC rispetto ai non portatori (31,4% versus 14,6%; p=0,030). Inoltre, il tempo alla comparsa di metastasi al SNC era significativamente più breve nei pazienti portatori di mutazioni di *BRCA1/BRCA2* rispetto ai non portatori (p=0,024).

Non sono state osservate differenze significative in termini di sopravvivenza globale dalla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico sulla base dello stato mutazionale germinale di *BRCA1/BRCA2* (OS mediana 39,2 mesi nei portatori versus 47,6 mesi nei non portatori; p=0,246).

Conclusioni: In questo studio retrospettivo monocentrico condotto in pazienti affetti carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-, si è osservato come i soggetti portatori di mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* presentassero una maggior incidenza di metastasi a livello del SNC e un tempo significativamente più breve tra la prima diagnosi di carcinoma metastatico e lo sviluppo delle stesse. Se confermato in coorti più numerose, tale dato potrebbe potenzialmente aiutare a personalizzare il monitoraggio radiologico di questo sottogruppo di pazienti.

1. INTRODUZIONE

1.1. Epidemiologia del carcinoma mammario

Il carcinoma mammario rappresenta la seconda neoplasia per incidenza a livello mondiale con una stima di quasi 2.300.000 nuovi casi nel 2022 (circa il 12,4% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione mondiale), e la quarta neoplasia per mortalità con una stima di circa 660.000 decessi nel 2022[1].

Nell'ambito della popolazione femminile, tale neoplasia rappresenta la prima per incidenza, rappresentando circa il 23,8% di tutte le nuove diagnosi di neoplasia[2]. Considerando l'epidemiologia di tale neoplasia in termini di distribuzione geografica, si può notare che l'incidenza è maggiore nelle regioni economicamente più sviluppate, come l'Europa occidentale e il Nord America, rispetto ad Africa e ad Asia[2]. Al contrario, se si considera la mortalità, questa risulta essere maggiore nel continente africano, in America del Sud e nell'Europa orientale[2]. Tale differenza è probabilmente da imputare, da un lato, alla differente distribuzione geografica dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di questa neoplasia e, dall'altro, all'implementazione di programmi di screening e cure efficaci nelle regioni del mondo più economicamente avanzate.

Per quanto riguarda la situazione in Italia, la neoplasia mammaria rappresenta la prima per incidenza nelle donne con circa 55.900 nuove diagnosi nel 2023 e circa 15.500 decessi nel 2022[3]. Considerando l'andamento in Italia nel corso degli ultimi anni, si è osservato un progressivo aumento dell'incidenza, con un aumento di circa lo 0,2% per anno del numero assoluto di nuove diagnosi di carcinomi mammari, legato ad un aumento nei fattori di rischio e all'aumento generale della aspettativa di vita[3]. Al contempo si osserva tuttavia una progressiva diminuzione della mortalità per questa neoplasia, con una riduzione di circa il 6% nel periodo 2015-2020[3]. Tale andamento rende anche conto del fatto che il carcinoma mammario rappresenta la neoplasia più prevalente oggi in Italia con circa 834.200 persone viventi con una pregressa diagnosi di carcinoma della mammella[3].

Grazie alle efficaci strategie di screening, la maggior parte dei tumori mammari maligni è diagnosticata in fase iniziale di malattia, mentre solo nel 6-7% dei casi il carcinoma mammario si presenta metastatico già alla prima diagnosi[3]. Anche grazie a ciò, in Italia la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi in questa neoplasia è

ad oggi dell'88%, che sale al 91% dopo aver superato il primo anno dalla diagnosi[3].

1.2. Fattori di rischio per carcinoma mammario

Il tumore mammario è una patologia ad eziologia multifattoriale, associata a diversi fattori di rischio, sia genetici che ambientali, modificabili e non, che contribuiscono, ciascuno con un proprio peso relativo, all'insorgenza della malattia.
I fattori di rischio per tale neoplasia sono numerosi e la maggior parte di questi, se considerati singolarmente, determinano un incremento solo lieve-moderato del rischio di sviluppare la neoplasia[4].
Tra i fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma mammario ad oggi riconosciuti e meglio noti vi sono:

- Età: l'incidenza del carcinoma mammario cresce significativamente fino ai 50-55 anni per poi rallentare e proseguire con un aumento meno pronunciato dopo i 60 anni;
- Densità mammaria mammografica elevata, intesa come rapporto tra componente ghiandolare e adiposa. È uno dei fattori di rischio più significativi: se la densità mammaria è superiore al 75% si ha un incremento di 4,7 volte del rischio di carcinoma rispetto alla popolazione con densità inferiore al 10%[4];
- Pregressa diagnosi di iperplasia atipica, di carcinoma duttale o lobulare in situ. Un pregresso riscontro di neoplasia mammaria in situ espone ad un rischio di sviluppare carcinoma mammario invasivo aumentato di circa 10 volte rispetto alla popolazione generale, mentre nell'iperplasia atipica il rischio relativo è più basso e stimato attorno a 3 volte quello della popolazione generale[4,5];
- Pregressa diagnosi di malattia proliferativa mammaria senza atipie, che si associa ad un rischio aumentato di 1,5-2 volte rispetto alla popolazione generale[4];
- Predisposizione genetica (si veda a tal riguardo la sezione successiva);

- Storia personale pregressa di carcinoma mammario insorto in giovane età (< 40 anni). In caso di precedente carcinoma insorto dopo i 40 anni il rischio è comunque aumentato, anche se in misura minore[4];
- Familiarità: una familiarità significativa (due o più parenti di primo grado con diagnosi di carcinoma mammario ad insorgenza precoce) si associa ad un incremento significativo nel rischio di sviluppare carcinoma mammario (un rischio di più di 4 volte superiore a quello della popolazione generale) anche in assenza di una specifica alterazione ereditaria identificata[4]. Nel caso di una familiarità meno significativa (ad esempio, un unico parente affetto o età alla diagnosi più tardiva) il rischio è comunque aumentato rispetto alla popolazione generale, anche se in misura minore;
- Aver eseguita una radioterapia toracica (specialmente se prima dei 30 anni), si associa a un rischio relativo di circa 6 volte quello della popolazione generale[6];
- Fattori ormonali e riproduttivi: l'aumentata esposizione a ormoni femminili, siano essi endogeni o esogeni, si associa ad aumentato rischio di sviluppare carcinoma mammario. Rappresentano pertanto fattori di rischio per lo sviluppo di un carcinoma mammario il menarca precoce (<12 anni), la menopausa tardiva (>55 anni), la nulliparità, una prima gravidanza in età tardiva (>35 anni) e l'aver assunto terapia estroprogestinica sostitutiva (soprattutto se assunta per periodi prolungati), mentre la multiparità e l'allattamento al seno rappresentano fattori protettivi verso lo sviluppo di questa neoplasia[4];
- Stile di vita sedentario: il rischio è aumentato nelle persone inattive o che praticano meno di 2-5 ore di attività fisica di moderata intensità alla settimana[7];
- Obesità: è associata ad un maggior rischio, soprattutto nella donna in post-menopausa, oltre che a un peggior outcome per pazienti con carcinoma mammario di tutte le età. Nel periodo post menopausale, infatti, il rischio di carcinoma mammario è di 1,5 volte maggiore nelle donne sovrappeso e di 2 volte maggiore nelle donne affette da obesità rispetto a quello di pazienti normopeso[4,8].
- Consumo di alcol: il consumo di alcol si associa, con un effetto dose-dipendente, ad un incremento del rischio di sviluppare carcinoma

mammario. Le evidenze riportano un aumento del rischio pari al 10% relativo per ogni consumo di 10g di alcol al giorno[4].

- Fumo: vi sono evidenze di un aumento lieve-moderato del rischio di carcinoma mammario nelle donne fumatrici (RR 1,1), in particolare quando il tabagismo è di lunga durata, nei soggetti forti fumatori e in chi ha iniziato a fumare precocemente[4,9];
- Dieta: un consumo maggiore di carni, soprattutto se rosse o processate, e di cibi ad alto indice glicemico sembra essere associato a un rischio più elevato di sviluppare carcinoma mammario. Gli alimenti ricchi di fibre e le verdure, invece, sembrano essere associati a una riduzione di tale rischio[10].

1.3. Sindromi eredo-familiari e carcinoma mammario

Sebbene una certa familiarità sia molto comune nei pazienti con carcinoma mammario, si stima che solo il 5-10% dei casi di neoplasia mammaria siano attribuibili a forme ereditarie, legate a mutazioni genetiche ereditate in alcuni geni noti[11]. In tale contesto, i geni più conosciuti e più frequentemente implicati nelle forme ereditarie di carcinoma mammario sono *BRCA1* e *BRCA2* (che si trovano rispettivamente sui cromosomi 17 e 13). Altri geni le cui mutazioni sono associate ad un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma mammario sono *PALB2* e *CHEK2*. Infine, anche nel contesto di alcune sindromi ereditarie complesse, caratterizzate da un aumento nel rischio di sviluppare diverse forme di neoplasie, si assiste ad un incremento significativo del rischio di sviluppare un carcinoma della mammella, come nel caso della sindrome di Li-Fraumeni (legata a mutazioni di *TP53*), della sindrome di Cowden (legata a mutazioni di *PTEN*) e della sindrome Atassia Teleangectasia (legata a mutazioni di *ATM*). Tali sindromi, nel complesso, rendono conto di meno dell'1% dei casi di neoplasia mammaria[4].

Per quanto concerne *BRCA1* e *BRCA2*, tali geni codificano per proteine coinvolte nel processo di Homologous Recombination Repair (HRR), un meccanismo di riparo del DNA tipicamente implicato nella riparazione dei danni a doppio filamento. Le mutazioni germinali a carico di tali geni presentano un'ereditarietà di tipo autosomico dominante ad alta penetranza e sono, nella maggior parte dei casi, associate alla perdita della funzione della proteina derivata dall'allele mutato, che

porterà, a seguito della perdita dell'allele wild-type (loss of heterozigosity), ad un'aumentata instabilità genomica[12]. Coloro che possiedono una mutazione patogenetica a carico di uno di questi due geni presentano un rischio aumentato di sviluppare determinate neoplasie nel corso della vita. L'entità del rischio e il tipo di neoplasia associata varia a seconda che la mutazione coinvolga *BRCA1* o *BRCA2* e a seconda che l'individuo interessato sia uomo o donna.

Nelle donne, il rischio cumulativo di sviluppare carcinoma mammario entro gli 80 anni è circa del 70-80% per portatrici di mutazioni patogenetiche di *BRCA1*, mentre è leggermente più basso (attorno al 65%) per portatrici di mutazioni di *BRCA2*[13]. Inoltre, è documentato un rischio cumulativo di sviluppare carcinoma mammario controlaterale entro 20 anni dalla prima diagnosi di circa il 40% per portatrici di varianti patogenetiche di *BRCA1* e di circa il 25% per portatrici di varianti patogenetiche di *BRCA2*[13]. Anche negli individui di sesso maschile portatori di varianti patogenetiche di *BRCA1/BRCA2* il rischio di sviluppare carcinoma mammario nel corso della propria vita è aumentato, attestandosi attorno al 7-8% per i portatori di mutazioni di *BRCA2* e al 1% nel caso di variante patogenetica di *BRCA1* (per un confronto si tenga in considerazione che il rischio di carcinoma mammario nella popolazione generale maschile si stima essere dello 0,1%)[13].

Inoltre, nelle donne portatrici di varianti patogenetiche di *BRCA1/BRCA2,* si osserva anche un consistente incremento del rischio di sviluppare carcinomi epiteliali ovarici, della tuba di Falloppio e del peritoneo. Il rischio cumulativo di sviluppare carcinoma ovarico entro i 70 anni è quasi del 50% per portatrici di variante patogenetica di *BRCA1*, ed attorno al 20% per portatrici di variante patogenetica di *BRCA2*[13].

Varianti patogenetiche di *BRCA1/BRCA2* si associano inoltre ad un incrementato rischio di sviluppare una neoplasia prostatica negli uomini portatori, con un rischio superiore nel caso in cui il gene coinvolto sia *BRCA2*[13].

Altre neoplasie per le quali è stato documentato un aumento del rischio associato a varianti patogenetiche di *BRCA1/BRCA2* sono l'adenocarcinoma pancreatico e il melanoma[13].

1.3.1. Test genetico per *BRCA1/BRCA2* e la sua interpretazione

Nella pratica clinica, la ricerca di mutazioni germinali di *BRCA1* o *BRCA2* viene generalmente effettuata mediante analisi Next Generation Sequencing di DNA estratto dai linfomonociti ricavati da un campione di sangue periferico. Viene effettuata sia un'analisi di sequenza della porzione codificante dei suddetti geni, che permette di individuare piccole variazioni della sequenza del DNA associate al 90% delle varianti patogenetiche, sia la ricerca di ampi riarrangiamenti genici, responsabili del restante 10% delle varianti patogenetiche[14].
Essendo geni di grandi dimensioni, *BRCA1* e *BRCA2* possono frequentemente presentare mutazioni. Tuttavia, non tutte le varianti dei geni *BRCA* si associano ad una alterazione della funzionalità della relativa proteina e ad un aumentato rischio di sviluppare patologie neoplastiche nel corso della vita. Pertanto, le possibili varianti sono state suddivise, sulla base di specifici criteri di classificazione sviluppati dal consorzio ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) in accordo con IARC, in 5 classi: benigna (classe I), probabilmente benigna (classe II), variante di significato incerto (classe III), probabilmente patogenetica (classe IV) e patogenetica (classe V), sulla base della associazione con un incremento del rischio di sviluppare neoplasie. Nella pratica clinica, il riscontro di varianti probabilmente patogenetiche (classe IV) o di varianti patogenetiche (classe V) si associa con un incrementato rischio di sviluppare neoplasie e pertanto, in tali casi, vengono messe in atto misure di sorveglianza/riduzione del rischio. Tali varianti sono anche considerate predittive di risposta a trattamenti mirati, quali i PARP inibitori. Nel caso invece di varianti di significato incerto (classe III), le indicazioni relativamente a riduzione e prevenzione del rischio devono basarsi sulla storia personale e familiare, in attesa di un'eventuale riclassificazione della variante. Tali varianti non possono ad oggi essere utilizzate a fini terapeutici. Infine, nel caso di varianti probabilmente benigne (classe II) o benigne (classe I), il risultato del test è considerato normale e le misure di prevenzione devono basarsi, anche in questo caso, sulla storia personale e familiare. È infatti importante ricordare che i test genetici attuali presentano dei limiti e non consentono di escludere completamente la presenza di una predisposizione ereditaria, che potrebbe, ad esempio, coinvolgere altri geni non indagati[14].

A fronte di tali evidenze appare chiaro come la scelta di effettuare il test per la ricerca di mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* e l'eventuale riscontro delle stesse abbia un impatto notevole sulla gestione clinica non solo del singolo individuo, ma anche dei suoi familiari. Generalmente, tale decisione viene presa dal paziente dopo una valutazione multidisciplinare nell'ambito di una consulenza oncogenetica nel caso in cui, sulla base della storia personale e familiare, la probabilità di presentare una variante di classe IV o V superi il 5-10%. Tuttavia, la recente implementazione di terapie a bersaglio molecolare, come ad esempio i PARP inibitori, per le quali la presenza di mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* rappresentano un fattore predittivo di risposta, ha reso necessario estendere l'utilizzo del test genetico per mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* anche a pazienti che non presentino una elevata probabilità di essere portatori di una mutazione, ma per i quali la presenza di una mutazione potrebbe presentare un valore terapeutico consentendo l'accesso a farmaci specifici (test a fini terapeutici). In tale contesto, le più recenti linee guida italiane (AIOM 2023) per il trattamento del carcinoma mammario[15] indicano che dovrebbero essere candidati a test genetico per mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* :

- Pazienti con caratteristiche cliniche associate a un'aumentata probabilità di variante patogenetica di *BRCA1/BRCA*2: donne con doppia neoplasia sia mammaria che ovarica, donne con diagnosi di carcinoma mammario entro i 40 anni, donne con diagnosi di carcinoma mammario triplo negativo, donne con diagnosi di carcinoma mammario bilaterale prima dei 50 anni, uomini con diagnosi di carcinoma mammario a qualsiasi età;
- Pazienti con storia familiare associata a un'aumentata probabilità di variante patogenetica di *BRCA*;
- Pazienti senza caratteristiche cliniche associate a un'aumentata probabilità di variante patogenetica *BRCA*, potenzialmente eleggibili a trattamenti specifici in caso di riscontro di variante patogenetica germinale.

Il test viene generalmente effettuato prima sul componente della famiglia che presenta il maggior rischio di essere portatore di una variante patogenetica, il cosiddetto "caso indice", a meno che tale test non sia eseguito per necessità terapeutiche (con l'obiettivo di permettere l'accesso ad una specifica terapia). Il

risultato può essere:

- Informativo: nel caso in cui venga identificata una variante che rientra nelle classi IV o V della classificazione del consorzio ENIGMA vista precedentemente;
- Non informativo: nel caso in cui non venga identificata una mutazione, o venga identificata una mutazione di significato incerto o una mutazione di classe I o II.

Solo se il risultato è informativo il test può esser esteso anche agli altri membri maggiorenni della famiglia che desiderino effettuarlo e può essere utilizzato a fini terapeutici.

1.3.2. Gestione del rischio in soggetti portatori di varianti patogenetiche di *BRCA1/BRCA2*

Nel caso il test dovesse risultare informativo (classe IV e V), possono essere messe in atto diverse strategie di sorveglianza personalizzata e di riduzione del rischio. I rischi e benefici correlati a tali interventi vengono discussi con il paziente nell'ambito della consulenza oncogenetica post-test e le strategie implementate tengono conto non solo delle evidenze fornite dagli studi clinici, ma anche delle preferenze del paziente. Tra gli approcci potenzialmente utilizzabili vi sono: la chirurgia di riduzione del rischio, la sorveglianza personalizzata e la chemio-prevenzione.

In particolare, per quanto riguarda il carcinoma mammario, l'unico approccio che si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente il rischio di sviluppare la neoplasia è la chirurgia di riduzione del rischio. Infatti, l'esecuzione di un intervento di mastectomia bilaterale profilattica è in grado di ridurre almeno del 90% il rischio di carcinoma mammario[16]. La scelta dell'età a cui effettuare la mastectomia profilattica dipende dalla volontà della paziente, dalla mutazione rilevata e dall'età di insorgenza di carcinoma mammario nel membro più giovane della famiglia[6]. Per quanto riguarda invece la neoplasia ovarica, l'esecuzione di un intervento di salpingo-annessiectomia bilaterale si associa ad una riduzione di circa l'80% del rischio di sviluppare carcinoma ovarico[17]. Inoltre, tale procedura

si associa anche a una riduzione del 50% del rischio di sviluppare carcinoma mammario, verosimilmente in relazione alla riduzione dell'esposizione agli estrogeni[6]. Pertanto, tale intervento viene proposto a tutte le donne portatrici di mutazioni patogenetiche di *BRCA1* e *BRCA2* a partire dall'età di 35-40 anni. L'età a cui viene effettuato tale intervento varia sulla base della mutazione osservata, della storia familiare di malattia e della volontà della paziente. Inoltre, al fine di poter ritardare la menopausa precoce associata all'annessiectomia, alcuni studi stanno valutando la possibilità di eseguire dapprima una salpingectomia bilaterale in giovane età e solo successivamente un'annessiectomia bilaterale[18].

Dati meno solidi sono invece disponibili per quanto riguarda il possibile beneficio dell'utilizzo di strategie di sorveglianza personalizzate ed intensive in pazienti portatori di mutazioni di *BRCA1/BRCA2*[19]. Quale possa essere la migliore combinazione di tecniche di imaging (RMI mammaria, mammografia ed ecografia) e le migliori tempistiche per la sorveglianza di tali pazienti ad alto rischio resta ad oggi ancora un tema dibattuto. In tale contesto, è noto come l'esecuzione di una risonanza magnetica nucleare (RMN) mammaria, in aggiunta alla mammografia annuale, permetta di aumentare la sensibilità della sorveglianza[20], sebbene non sia stato ad oggi evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza dall'utilizzo di tale strategia[21].
In Italia, alcune regioni hanno fornito delle specifiche linee guida per la sorveglianza intensiva delle donne portatrici di variante patogenetica di *BRCA1/BRCA2*. Per quanto riguarda il Veneto le procedure attualmente consigliate sono:

- Visita senologica, ecografia mammaria annuale e RMN mammaria annuale dai 25 anni (o 10 anni prima del caso più giovane in famiglia) ai 35 anni;
- Dai 35 ai 55 anni visita senologica, mammografia ed ecografia mammaria annuale e RMN mammaria annuale;
- Dopo i 55 anni visita senologica, mammografia ed ecografia mammaria annuale;
- Visita ginecologica, ecografia transvaginale e dosaggio CA125 ogni sei mesi a partire dai 25 anni.

Dati ancora più limitati vi sono per l'utilizzo di strategie di chemioprevenzione in

pazienti portatrici di mutazioni patogenetiche o probabilmente patogenetiche di *BRCA1/BRCA2.* Con tale termine si indica l'utilizzo di farmaci, in particolare tamoxifene (un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni) ed inibitori dell'aromatasi, allo scopo di ridurre il rischio di sviluppare un carcinoma mammario recettori ormonali-positivi in donne ad alto rischio. Tuttavia, il possibile beneficio di tale strategia in pazienti portatrici di mutazioni *BRCA1/BRCA2* ad oggi non è chiaramente definito[22,23].

1.4. Presentazione clinica del carcinoma mammario

Ad oggi, la maggior parte dei carcinomi mammari viene diagnosticato in stadio precoce, in assenza di specifici segni o sintomi, grazie ai programmi di screening[3]. Nei casi diagnosticati al di fuori dei programmi di screening, tra i segni più frequenti vi è il riscontro palpatorio di un nodulo mammario, tipicamente non dolente e dalla consistenza duro-elastica. Altri segni più rari sospetti per la potenziale presenza di una neoplasia mammaria sono: edema a livello mammario, retrazione cutanea, retrazione del capezzolo, dolore mammario o limitato al capezzolo, secrezioni dal capezzolo, arrossamento della cute. Nei casi più avanzati, con coinvolgimento dei linfonodi locoregionali, si può riscontrare un aumento di dimensioni dei linfonodi ascellari omolaterali (o più raramente sovra e sotto-clavicolari), che generalmente si presentano duri, fissi e non dolenti. Tale sintomatologia può talvolta associarsi a linfedema del braccio, dovuto a un ridotto drenaggio linfatico. Più raramente potranno essere presenti già al momento della prima diagnosi segni e sintomi legati alla presenza di metastasi a distanza.
Considerata l'elevata incidenza della neoplasia mammaria, la disponibilità di trattamenti per la stessa e la relativa buona prognosi di carcinomi mammari in fase iniziale di malattia, vi è un chiaro razionale per l'implementazione di programmi di screening che coinvolgano la popolazione femminile e che, consentendo una diagnosi il più precoce possibile, portino ad una riduzione della mortalità per tale patologia. La capacità dello screening mammografico di ridurre la mortalità per carcinoma mammario è stata confermata in alcuni studi clinici randomizzati e in metanalisi degli stessi, con un beneficio massimo osservato per donne nella fascia d'età tra i 50 e i 69 anni[24].

In Italia i programmi di screening mammografico prevedono l'esecuzione della mammografia di screening ogni 2 anni nelle donne tra i 50 e i 69 anni. In alcune regioni tale indicazione è stata estesa anche alle donne tra i 45 e i 49 anni (con mammografia annuale) e alle donne tra i 70 e i 74 anni.

1.5. Inquadramento diagnostico del carcinoma mammario

L'inquadramento diagnostico di una sospetta neoplasia mammaria prevede innanzitutto un accurato esame obiettivo, a partire dall'ispezione della mammella che permette di valutare eventuali asimmetrie, alterazioni del capezzolo o della cute. Si procede poi con la palpazione sia della mammella che delle stazioni linfonodali ascellari, sotto e sovra-clavicolari, che permette di evidenziare la presenza di masse/noduli a livello mammario e/o la presenza di linfoadenopatie a livello delle stazioni linfonodali locoregionali.

Per quanto riguarda la diagnostica strumentale, in caso di sospetta neoplasia mammaria l'esame cardine è rappresentato dall'esame clinico-strumentale delle mammelle, ossia dall'integrazione di mammografia bilaterale, ecografia di mammelle e linfonodi ascellari bilateralmente e visita senologica. La mammografia (talvolta integrata con tecniche più sofisticate quali la tomosintesi o la mammografia con mezzo di contrasto) permette tipicamente di rilevare lesioni sospette a livello mammario che si presentano solitamente come noduli radiopachi a contorni sfrangiati o con eventuale presenza di microcalcificazioni. L'aggiunta dell'ecografia permette di ottenere una valutazione più completa soprattutto nelle donne più giovani, in cui la presenza di una maggiore componente ghiandolare nel tessuto mammario, rispetto alla controparte adiposa, rende la mammografia meno efficiente nell'identificare lesioni sospette. Inoltre, l'ecografia risulta molto utile anche per la sua specificità nell'escludere lesioni benigne e come guida per l'esecuzione di prelievi istologici mediante ago-biopsia[4].

La RMN mammaria rappresenta invece un esame di secondo livello e non viene utilizzata routinariamente[25], ma solo in contesti clinici specifici, quali ad esempio la sorveglianza di donne portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/BRCA2* o ad alto rischio, la valutazione di lesioni sospette per multifocalità o di carcinomi lobulari della mammella, l'approfondimento di casi difficilmente interpretabili agli esami di

I livello, e la ricerca di lesioni sospette nei casi di CUP (Cancer of Unknown Primary)[4]. La RM mammaria con mdc, inoltre, rappresenta la metodica più adatta per la valutazione della malattia mammaria prima e dopo l'esecuzione di un trattamento neoadiuvante[26].
Nel caso in cui gli esami radiologici confermassero il sospetto di una neoplasia mammaria, questo deve essere ulteriormente confermato mediante l'esecuzione di un prelievo bioptico tramite ago-biopsia percutanea. Tale prelievo, eseguito solitamente sotto guida radiologica (guida ecografica, mammografica, o sotto guida RMN a seconda delle caratteristiche della lesione) permette infatti non solo di confermare istologicamente la diagnosi di neoplasia, ma anche di valutarne le caratteristiche istopatologiche, essenziali al fine di permettere una adeguata pianificazione terapeutica. A tale valutazione si può eventualmente associare l'esecuzione di un agoaspirato a livello di linfonodi ascellari clinicamente e/o radiologicamente sospetti al fine di confermare una localizzazione della malattia a tale livello.

1.6. Classificazione istologica del carcinoma mammario

La maggior parte dei tumori maligni primitivi della mammella sono carcinomi, ovvero neoplasie maligne che originano dal tessuto epiteliale, ed in particolare si ritiene che la maggior parte delle neoplasie mammarie originino dall'unità terminale duttulo-lobulare[4].

Una prima classificazione della neoplasia mammaria è quella in istotipi, generalmente codificati secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la cui ultima revisione risale al 2019[27].

L'istotipo in assoluto più frequente è il carcinoma invasivo di istotipo non speciale (NST), che da solo rappresenta il 70-80% delle diagnosi di carcinomi invasivi della mammella e identifica un gruppo eterogeneo di carcinomi che non presentano caratteristiche sufficienti per poterli classificare come tipi istologici speciali[28]. Dal punto di vista istologico si caratterizza per la proliferazione di cellule epiteliali ghiandolari, organizzate in strutture simil-ghiandolari o simil-duttali. Può talvolta essere associato ad una componente di carcinoma duttale in situ (DCIS).

Il secondo istotipo per frequenza è il carcinoma lobulare infiltrante, che costituisce il 10-15% delle diagnosi[4]. Tale istotipo si manifesta più frequentemente con lesioni multifocali e/o multicentriche ed è caratterizzato da cellule dell'epitelio ghiandolare che infiltrano lo stroma disponendosi "a fila indiana"[29]. Tale pattern infiltrativo peculiare, insieme ai margini spesso mal definiti, si associa spesso ad una discrepanza tra l'effettiva estensione della malattia riscontrata all'esame istopatologico e quella precedentemente definita dall'imaging.

Inoltre, vi è un numero rilevante (circa un centinaio) di istotipi speciali più rari, ciascuno dei quali rappresenta non più dell'1-2% dei casi di carcinoma mammario e che possono presentare caratteristiche specifiche in termini di comportamento clinico e prognosi. Tra gli istotipi rari più rilevanti, ricordiamo il carcinoma metaplastico (che si associa ad una prognosi particolarmente aggressiva), il carcinoma mucinoso, il carcinoma cribriforme e il carcinoma tubulare (che se presenti in forma pura si associano generalmente ad una prognosi buona e a un basso potenziale metastatico)[29].

Elemento chiave della valutazione istopatologica è la definizione del grado istologico che, nel contesto del carcinoma mammario, si definisce sulla base di 3 parametri: formazione di strutture tubulari, pleiomorfismo nucleare e numero di mitosi. La valutazione di tali parametri permette la definizione di uno score composito che permetterà di distinguere le neoplasie mammarie G1, ben differenziate, G2, moderatamente differenziate e G3, scarsamente differenziate. Come in altre neoplasie, il grado istologico correla con l'aggressività clinica della neoplasia e pertanto un grado istologico più elevato si associa tipicamente ad una prognosi più infausta[4].

1.7. Classificazione biologica del carcinoma mammario

Oltre a permettere la classificazione delle neoplasie mammarie secondo istotipo e a definirne il grado istologico, la valutazione istologica di tali neoplasie prevede la valutazione di alcuni parametri che svolgono un ruolo cardine nella definizione della prognosi e del percorso terapeutico da intraprendere.

Infatti, nella pratica clinica, i carcinomi mammari sono classificati utilizzando la valutazione mediante immunoistochimica (IHC) dell'espressione dei recettori ormonali, di HER2 (con eventuale approfondimento ISH) e di Ki-67. Circa il 70% dei carcinomi mammari esprimono i recettori per gli ormoni sessuali femminili (recettori ormonali, HR), nello specifico il recettore per gli estrogeni (ER) e il recettore per il progesterone (PgR)[28]. La valutazione di tale espressione avviene tramite colorazione immunoistochimica e viene riportata come percentuale di cellule tumorali positive per tali recettori sul totale di cellule tumorali osservate. La percentuale soglia necessaria per poter considerare un carcinoma mammario come esprimente i recettori ormonali (o HR+) è ancora oggi oggetto di discussione. Infatti, sebbene da diversi anni le raccomandazioni ASCO-CAP identifichino come positivi i tumori con almeno l'1% di cellule positive[30], molti studi hanno riportato come i tumori con bassa positività per ER (ER-low), ovvero con un'espressione di ER compresa nell'intervallo 1-9%, presentino una prognosi simile a quella di tumori HR-[31,32]. Lo stato dei recettori ormonali ha sia un valore prognostico che predittivo. Da un lato, infatti, una maggior espressione si associa ad una miglior prognosi, dall'altro maggiore è la percentuale delle cellule positive, maggiore è il beneficio atteso dalle terapie ormonali.

HER2 è un recettore transmembrana tirosin-chinasico codificato dal gene *c-erb-2* localizzato sul cromosoma 17. Tale recettore agisce formando dimeri con altri recettori HER2 e con altri recettori della famiglia EGFR e attiva una via di segnalazione intracellulare che, coinvolgendo tra le altre la pathway di PI3K/AKT/mTOR, promuove la proliferazione cellulare e inibisce l'apoptosi.

La determinazione dello stato di HER2 viene eseguita mediante immunoistochimica, che permette di attribuire uno score in base all'intensità della colorazione. Nel caso di score 0 o 1+ la neoplasia viene considerata HER2-negativa, mentre la presenza di uno score 3+ conferma la presenza di una overespressione del recettore (neoplasia HER2-positiva). Nel caso in cui la valutazione immunoistochimica evidenzi uno score 2+ (equivoco), viene eseguito un ulteriore test di conferma mediante ibridazione in situ (ISH) che permette di confermare l'eventuale presenza di un'amplificazione di HER2 in base alla valutazione del numero di geni *ERBB2* (codificanti per HER2) e al rapporto tra questi ed il numero di cromosomi 17 presenti nella cellula neoplastica analizzata[33].

Circa il 15% delle neoplasie mammarie presenta una positività per HER2 (overespressione e/o amplificazione). Tale caratteristica si associa clinicamente ad una maggiore aggressività biologica della malattia, con maggiori tassi di recidiva in assenza di trattamenti mirati[28]. Tuttavia, essa rappresenta anche un bersaglio terapeutico, in quanto la positività per HER2 si associa ad una marcata sensibilità a farmaci a bersaglio molecolare anti-HER2. Più recentemente, è stata sviluppata una nuova categoria di espressione di HER2, le cosiddette neoplasie HER2-low. In tale categoria rientrano le neoplasie con score 2+ all'immunoistochimica con successiva ISH non amplificata e le neoplasie con score 1+ all'immunoistochimica. Tali pazienti possono trarre beneficio dall'utilizzo di farmaci anti-HER2 di nuova generazione che sfruttano anche una bassa espressione di HER2 a fini terapeutici[34–36]. Si rimanda alla sezione relativa alla terapia del carcinoma mammario metastatico per ulteriori dettagli.

La valutazione dell'indice proliferativo, generalmente valutata mediante valutazione immunoistochimica di Ki-67 o di Mib-1, permette di rifinire ulteriormente la valutazione prognostica. Tali marcatori di proliferazione cellulare sono infatti tipicamente espressi dalle cellule di carcinoma mammario in attiva proliferazione e a un'attività proliferativa maggiore corrisponde una prognosi peggiore. La determinazione dell'indice di proliferazione Ki-67 fornisce pertanto informazioni prognostiche importanti[15]. Tuttavia, la valutazione di Ki-67 non è standardizzata e possono verificarsi variazioni inter-osservatore e inter-laboratorio, tanto che, ad oggi, non è ancora stato raggiunto un consenso unanime relativamente a quale cut-off del valore di Ki-67 utilizzare nella pratica clinica[37]. La sua valutazione risulta particolarmente utile nel meglio definire la prognosi dell'ampio sottogruppo di patologie mammarie HR+/HER2-.

Considerando i risultati dell'analisi immunoistochimica dei recettori ormonali (ER, PgR) e di HER2, è possibile classificare i carcinomi mammari in 4 sottogruppi:

- Neoplasie HR+/HER2-;
- Neoplasie HR+/HER2+ (anche detti tumori triplo-positivi);
- Neoplasie HR-/HER2+;
- Neoplasie HR-/HER2- (anche detti tumori triplo-negativi).

1.8. Impatto clinico della classificazione biologica del carcinoma mammario

La classificazione immunoistochimica ha un impatto estremamente rilevante sulla prognosi, sulla storia clinica e sulla gestione clinica e terapeutica di pazienti con carcinoma mammario.

In particolare:

- **Neoplasie HR+/HER2-:** costituiscono il 60-70% dei carcinomi mammari e rappresentano un gruppo estremamente ampio ed eterogeneo di neoplasie. Si tratta del sottogruppo di neoplasie mammarie a miglior prognosi, con minori tassi di recidiva e recidive generalmente più tardive rispetto agli altri sottogruppi[4,28]. Tuttavia, si tratta anche di un sottogruppo di neoplasie estremamente eterogeneo e viene spesso sotto-suddiviso in due gruppi principali:
    - **Luminal-A like:** sottogruppo di neoplasie caratterizzate da bassa attività proliferativa (basso Ki-67) e che si caratterizzano clinicamente per una biologia indolente, con bassi tassi di recidiva, più frequentemente tardive ed in sedi non-viscerali (come osso e linfonodi)[38];
    - **Luminal-B like:** sottogruppo di neoplasie HR+/HER2- che presenta una più alta attività proliferativa e/o bassa espressione di PgR e/o scarsa differenziazione istologica (grado 3). Queste neoplasie si caratterizzano per più alti tassi di recidiva rispetto alla loro controparte Luminal-A like, con recidive che coinvolgono più frequentemente sedi viscerali (come ad esempio il fegato)[38];

- **Neoplasie HER2+:** rappresentano il 15-20% delle neoplasie mammarie e sono caratterizzate da elevati livelli di espressione dei geni legati alla pathway di HER2 oltre che da elevati indici di proliferazione. In assenza di trattamenti mirati, tale sottotipo di carcinoma mammario presenta la maggiore aggressività biologica, con più frequente coinvolgimento linfonodale alla diagnosi, più alti tassi di recidiva (generalmente precoce), e recidive che coinvolgono più frequentemente organi quali fegato e

sistema nervoso centrale[4,28,38]. Tuttavia, le neoplasie HER2+ presentano una elevata sensibilità alla chemioterapia e alla terapia a bersaglio molecolare anti-HER2. Inoltre, in caso di co-espressione dei recettori ormonali (HR+) presentano anche un certo grado di sensibilità alla terapia ormonale;

- **Neoplasie HR-/HER2-:** L'assenza dell'espressione di recettori ormonali e la negatività per HER2 definisce i tumori della mammella triplo-negativi, che costituiscono circa il 10-15% del totale dei carcinomi mammari[28]. Nel complesso, i carcinomi mammari triplo-negativi si caratterizzano per un comportamento clinico aggressivo, sono generalmente di alto grado, con alto indice proliferativo, colpiscono più frequentemente donne più giovani rispetto agli altri sottotipi[39] e presentano un rischio più elevato di recidiva precoce e metastasi viscerali[38].

1.9. Stadiazione del carcinoma mammario

Una corretta stadiazione del carcinoma mammario è fondamentale per meglio definire la prognosi e l'approccio terapeutico più adatto.

La classificazione attualmente utilizzata per la stadiazione del carcinoma mammario è il sistema TNM aggiornato dall'American Joint Committee on Cancer nel 2018 (8° edizione)[40]. Tale versione aggiornata del sistema di stadiazione riporta una stadiazione anatomica della neoplasia, basata sui classici parametri T, N e M.

Tale classificazione si basa sull'osservazione che ad una maggior estensione anatomica della neoplasia si associa una peggior prognosi. Tuttavia, nell'ultima classificazione è stata proposta anche una stadiazione prognostica della neoplasia che, oltre allo stadio anatomico, prende in considerazione anche altri importanti fattori prognostici. Tali fattori prognostici sono: il grado istologico, lo stato dei recettori ormonali e lo stato di HER2. Un'ulteriore novità è rappresentata dalla possibilità di utilizzare, nei tumori HR+/HER2-, test genomici (alcuni esempi sono Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna ed Endopredict) che permettono di meglio

stimare la prognosi della neoplasia, classificando alcune neoplasie come a miglior prognosi. Tale informazione può impattare significativamente il tipo di trattamento che verrà proposto al paziente, influenzando ad esempio la scelta se effettuare o meno chemioterapia adiuvante[37].

Per quanto riguarda la stadiazione sistemica, le più recenti linee guida nazionali[15] indicano che in pazienti con carcinoma mammario in stadio I e II (specialmente se con biologia indolente), in assenza di segni e/o sintomi di malattia sistemica, la stadiazione sistemica pre-operatoria può essere omessa[41–43]. Al contrario, è indicata l'esecuzione di una TC torace e addome e di una scintigrafia ossea in pazienti a più alto rischio di malattia metastatica all'esordio. Fattori di rischio per la presenza di metastasi a distanza asintomatiche al momento della prima diagnosi di neoplasia sono: coinvolgimento dei linfonodi ascellari, neoplasia primitiva di grandi dimensioni (superiori ai 5 cm) e un sottotipo biologico aggressivo (HER2+ o triplo-negativo). Gli stessi esami di imaging sono inoltre indicati in pazienti che presentano segni e sintomi clinici o di laboratorio che pongono il sospetto di metastasi[42,43], oltre che in pazienti con malattia in stadio clinico III e IV.

1.10. Trattamento del carcinoma mammario stadio I-III

Il trattamento del carcinoma mammario non metastatico si pone come obiettivo la guarigione del paziente e prevede la combinazione di trattamenti locoregionali (chirurgia e radioterapia, mirati principalmente al controllo locale di malattia) e di diversi tipi di trattamenti sistemici (chemioterapia, terapia endocrina, terapie a bersaglio molecolare ed immunoterapia) che potranno essere somministrati sia prima (terapia neoadiuvante) che dopo l'intervento chirurgico (terapia adiuvante).

Questi trattamenti vengono combinati tra loro in modo variabile prendendo in considerazione un insieme di fattori: l'estensione della neoplasia, la sua localizzazione ed il numero di lesioni, lo stato dei linfonodi ascellari, le caratteristiche biologiche della neoplasia (stato di HR, HER2 e Ki-67), ma anche età, comorbidità e preferenze del paziente.

1.10.1. Chirurgia

La chirurgia risulta essere una tappa fondamentale nella gestione del tumore mammario localizzato, permettendo l'eradicazione della malattia clinicamente/radiologicamente visibile. Tuttavia, l'acquisizione della consapevolezza che il carcinoma mammario possa frequentemente associarsi alla presenza di micro-metastasi a livello di organi a distanza già al momento della diagnosi di malattia, ha portato, nel tempo, ad un ridimensionamento del ruolo della chirurgia. Nello specifico, si è passati dall'utilizzo di interventi demolitivi (come la mastectomia radicale) a preferire, laddove tecnicamente possibile, approcci di chirurgia conservativa (come la quadrantectomia), inseriti all'interno di percorsi multidisciplinari che prevedono l'integrazione con radioterapia e terapia sistemica (neoadiuvante/adiuvante)[44–46].

Una tendenza simile, verso l'utilizzo di approcci chirurgici più conservativi, è stata osservata anche per quanto riguarda la chirurgia del cavo ascellare. Infatti, ad oggi, la linfadenectomia ascellare resta indicata:

- In presenza di linfonodi ascellari clinicamente patologici e confermati tramite analisi citologica o istologica pre-operatoria;
- In caso di mancato reperimento del linfonodo sentinella;
- In caso di diagnosi di carcinoma mammario infiammatorio.

La biopsia del linfonodo sentinella rappresenta invece lo standard per pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce con linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti ma negativi all'agobiopsia o all'agoaspirato. Tale procedura comporta una minore morbidità associata al trattamento rispetto alla dissezione ascellare, a fronte di una sopravvivenza sovrapponibile[44,47].

1.10.2. Radioterapia

Il trattamento radioterapico della ghiandola mammaria residua viene preso in considerazione nella maggior parte dei pazienti affetti da carcinoma mammario e sottoposti a chirurgia conservativa (quadrantectomia) poiché associato ad una

riduzione del rischio di recidiva locale a 10 anni e di mortalità a 15 anni[48]. Inoltre, in caso di presenza di fattori di rischio (per stadio e fattori biologici), il trattamento radioterapico può essere esteso ad includere anche i linfonodi locoregionali ascellari, con estensione talvolta anche ai linfonodi mammari interni e sovraclaveari).

In caso di neoplasie localmente avanzate trattate con chirurgia demolitiva, la radioterapia può essere eseguita su parete toracica e stazioni linfonodali in caso di presenza di fattori di rischio (per stadio e fattori biologici).

1.10.3. Terapia sistemica

1.10.3.1. Terapia neoadiuvante

Con il termine terapia neoadiuvante si fa riferimento al trattamento sistemico effettuato prima del trattamento chirurgico radicale della neoplasia primitiva e dei linfonodi locoregionali in pazienti che non presentano evidenza di metastasi a distanza.

I principali vantaggi del trattamento neoadiuvante sono:

- Possibilità di downstaging della neoplasia primitiva, che potrebbe consentire un approccio chirurgico di tipo conservativo non possibile in prima battuta o l'esecuzione di una chirurgia radicale di lesioni inizialmente non operabili;
- Possibilità di effettuare una valutazione in vivo della sensibilità della malattia ai trattamenti, consentendo quindi di rifinire la valutazione prognostica sulla base della risposta patologica individuale al trattamento neoadiuvante;
- In alcuni scenari clinici, la possibilità di modulare il successivo trattamento adiuvante sulla base della risposta di malattia alla terapia neoadiuvante.

La strategia di trattamento neoadiuvante utilizzata è prevalentemente guidata dal sottotipo biologico del carcinoma mammario. Nella maggior parte dei casi, il

trattamento neoadiuvante è basato sull'utilizzo di schemi di chemioterapia (prevalentemente terapie sequenziali contenenti antracicline e taxani) a cui può essere associata, nel caso del carcinoma mammario HER2+, terapia a bersaglio molecolare anti-HER2 (trastuzumab, con aggiunta di pertuzumab in casi selezionati ad alto rischio)[15] o, nel caso del carcinoma mammario triplo negativo, sali di platino ed inibitori dei checkpoint immunitari (come pembrolizumab, in casi selezionati ad alto rischio)[49,50]. Solo più raramente, nel caso di neoplasie HR+/HER2- localmente avanzate in donne in post-menopausa, la terapia neoadiuvante può essere basata sull'utilizzo di trattamenti endocrini[15].

Una volta completata la terapia neoadiuvante ed eseguito l'intervento chirurgico, è possibile andare a valutare, sul pezzo operatorio, la risposta a tale trattamento sistemico. Nell'ambito del carcinoma mammario, si parla di risposta patologica completa quando alla valutazione patologica non si osserva la presenza di malattia invasiva residua né a livello mammario né a livello linfonodale (ypT0/is, ypN0). Da alcune metanalisi è emerso come il raggiungimento di una risposta patologica completa si associ ad una miglior prognosi a lungo termine in tutti i sottotipi di tumore mammario, ma il suo impatto in termini prognostici è più marcato nei sottotipi più aggressivi e a più rapida proliferazione (triplo-negativo e HER2+)[51,52]. Allo stesso tempo, la percentuale di neoplasie che vanno in contro ad una risposta patologica completa varia a seconda del sottotipo di carcinoma mammario preso in considerazione e risulta essere maggiore nelle neoplasie HER2+ e triplo-negative[53].

Nei pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante, la strategia di terapia sistemica adiuvante viene scelta sulla base delle caratteristiche del carcinoma mammario (in particolar modo sulla base di sottotipo biologico e stadio) e sulla base dell'entità della risposta osservata alla terapia neoadiuvante.

1.10.3.2. Terapia adiuvante

Con il termine di terapia adiuvante si fa riferimento al trattamento sistemico eseguito dopo la chirurgia in pazienti che non presentano metastasi a distanza con

l'obiettivo di ridurre il rischio di recidiva di malattia, andando ad agire sulle eventuali micro-metastasi già presenti e non strumentalmente evidenti. Il ruolo del trattamento adiuvante nel carcinoma mammario è ormai ampiamente consolidato poiché associato ad una significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte in tutti i sottotipi di carcinoma mammario[54–57].

Per la scelta della corretta strategia terapeutica adiuvante è fondamentale la valutazione dei fattori prognostici, la cui integrazione permette di stimare il rischio di recidiva della malattia (e quindi identificare pazienti che possono beneficiare di un trattamento adiuvante), e dei fattori predittivi, che permettono di identificare quali saranno le strategie terapeutiche disponibili sulla base della biologia della neoplasia. Inoltre, è importante prendere in considerazione il rapporto tra benefici attesi ed eventuali effetti collaterali, le comorbidità del paziente e le preferenze dello stesso.

Come detto precedentemente, la scelta del trattamento sistemico adiuvante dipende in maniera stretta dal sottotipo biologico del carcinoma mammario, ed in particolare nelle:

- Neoplasie HR+/HER2-: la terapia endocrina adiuvante rappresenta l'elemento fondamentale della terapia adiuvante di queste neoplasie e si basa sull'utilizzo di diversi tipi di farmaci, quali modulatori selettivi del recettore per l'estrogeno (tamoxifene) e gli inibitori dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo ed exemestane), ai quali nella donna in pre-menopausa si può associare anche la soppressione ovarica[15]. La terapia endocrina adiuvante può eventualmente essere preceduta da una chemioterapia adiuvante in casi ad alto rischio per stadio e caratteristiche biologiche di malattia e può essere eventualmente associata a inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti 4/6 (CdK4/6) (abemaciclib/ribociclib) per 2/3 anni di trattamento in casi selezionati ad alto rischio[58];
- Neoplasie HR-/HER2+: eccetto pazienti con neoplasie in stadio estremamente iniziale, la quasi totalità dei pazienti con questa neoplasia risulta candidato ad un trattamento chemioterapico adiuvante associato a terapia anti-HER2 con trastuzumab[15]. In pazienti ad alto rischio di recidiva (per coinvolgimento dei linfonodi ascellari) a quest'ultimo può

essere associato anche pertuzumab (un secondo anticorpo monoclonale diretto contro HER2)[59];

- Neoplasie HR+/HER2+: in caso di positività anche dei recettori ormonali al trattamento precedente viene associata anche la terapia endocrina, secondo le modalità precedentemente descritte[15];
- Neoplasie HR-/HER2-: la terapia adiuvante di questi pazienti è basata principalmente sull'utilizzo di polichemioterapia[15].

In pazienti in cui è indicata l'esecuzione di un trattamento chemioterapico adiuvante questo dovrebbe essere basato su una polichemioterapia, in quanto i dati ne evidenziano la superiorità in termini di sopravvivenza libera da recidive e di sopravvivenza globale rispetto alla monochemioterapia[54,60]. Ad oggi, gli schemi chemioterapici più utilizzati (in quanto maggiormente efficaci) sono i cosiddetti regimi chemioterapici di terza generazione che si basano sull'associazione di ciclofosfamide, antracicline (adriamicina o epirubicina) e taxani (paclitaxel o docetaxel). Il trattamento a base di taxani viene somministrato in questi casi solitamente in sequenza al trattamento con antracicline, in quanto tale strategia si associa ad una minore tossicità[60].

Nei pazienti che abbiano ricevuto un trattamento neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico, la scelta della terapia sistemica adiuvante dipende anche dalla risposta ottenuta con il trattamento neoadiuvante e dai trattamenti precedentemente utilizzati. Infatti, mentre nel caso delle neoplasie HR+/HER2- il trattamento adiuvante dopo chemioterapia neoadiuvante è basato sull'utilizzo di terapia endocrina adiuvante, eventualmente associata a CdK4/6 inibitori (abemaciclib/ribociclib) per 2/3 anni di trattamento in casi selezionati sulla base del profilo di rischio alla diagnosi[15], nel caso delle neoplasie HER2+ e HR-/HER2- dobbiamo distinguere le opzioni terapeutiche sulla base del raggiungimento o meno di una risposta patologica completa.

Infatti, nel caso in cui si osservasse una risposta patologica completa nelle:

- Neoplasie HR-/HER2+: si prosegue il trattamento anti-HER2 con trastuzumab fino a completamento dell'anno di trattamento (eventualmente in combinazione col pertuzumab se era presente coinvolgimento linfonodale alla diagnosi)[15];

- Neoplasie HR+/HER2+: in caso di positività anche dei recettori ormonali al trattamento precedente viene associata anche la terapia endocrina, secondo le modalità precedentemente descritte[15];
- Neoplasie HR-/HER2-: si prosegue il trattamento con pembrolizumab in monoterapia fino a completare l'anno di trattamento se già utilizzato nel setting neoadiuvante[15].

Nel caso invece in cui si osservasse la presenza di malattia invasiva residua dopo il trattamento neoadiuvante, nelle:

- Neoplasie HR-/HER2+: il trattamento anti-HER2 adiuvante viene proseguito utilizzando trastuzumab emtansine (T-DM1). Si tratta di un anticorpo-farmaco coniugato (ADC) che permette di sfruttare l'overespressione del recettore HER2 (riconosciuto dall'anticorpo trastuzumab) sulle cellule tumorali, per trasportare all'interno delle stesse un chemioterapico (emtansine). Nello studio clinico randomizzato KATHERINE, condotto su 1486 pazienti con carcinoma mammario HER2+ che presentavano residuo di malattia dopo il trattamento neoadiuvante, si è osservata una riduzione del 50% del rischio di recidiva e di morte nel caso di trattamento adiuvante con T-DM1 rispetto al trattamento adiuvante con solo trastuzumab[61];
- Neoplasie HR+/HER2+: in caso di positività anche dei recettori ormonali al trattamento precedente viene associata anche la terapia endocrina, secondo le modalità precedentemente descritte[15];
- Neoplasie HR-/HER2-: in pazienti che nel setting neoadiuvante sono stati sottoposti a chemio-immunoterapia, si può proseguire il trattamento con pembrolizumab in monoterapia come trattamento adiuvante. Tuttavia, nel caso in cui il paziente non abbia eseguito immunoterapia prima dell'intervento o in casi selezionati dopo trattamento con chemioimmunoterapia è possibile eseguire come trattamento adiuvante un trattamento chemioterapico con capecitabina[15].

In questo contesto, la presenza di mutazioni patogenetiche o probabilmente patogenetiche di *BRCA1* e *BRCA2* in pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio di recidiva può essere sfruttato con finalità terapeutiche.

Infatti, inibitori di PARP (poli-ADP-ribosio polimerasi), una famiglia di enzimi essenziali per la riparazione delle rotture a singolo filamento del DNA, possono essere utilizzati per colpire selettivamente (mediante un meccanismo di letalità sintetica) cellule tumorali che presentino un' alterazione del riparo del DNA mediante ricombinazione omologa, meccanismo in cui le proteine codificate dai geni *BRCA1* e *BRCA2* svolgono un ruolo centrale[62].

In questo contesto, lo studio randomizzato OlympiA, condotto su 1836 pazienti con mutazione germinale di *BRCA1/BRCA2* affetti da carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio, ha dimostrato come la somministrazione di olaparib (un inibitore di PARP) per un anno, dopo il completamento del trattamento standard, permetta di ridurre significativamente le recidive di malattia (anche a distanza) e migliorare quindi la sopravvivenza globale dei pazienti[63,64]. Ad oggi, tale trattamento è utilizzabile sia per pazienti con carcinoma mammario HR-/HER2- che per pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- ad alto rischio di ripresa di malattia, precedentemente trattati con chemioterapia adiuvante o neoadiuvante e portatori di mutazione germinale di *BRCA1/BRCA2*.

1.11. Carcinoma mammario metastatico: epidemiologia e diagnosi

Il carcinoma mammario metastatico rappresenta ancora oggi, nonostante i significativi passi avanti in ambito terapeutico, la seconda causa più frequente di morte associata al cancro nelle donne a livello mondiale[65].

Si stima che, nei paesi industrializzati, solo una piccola percentuale di pazienti con diagnosi di carcinoma mammario (pari a circa il 3-6%) presenti una malattia metastatica già alla prima diagnosi (definita carcinoma mammario metastatico de novo), mentre una percentuale consistente (circa il 20-30%) dei pazienti con tumori mammari inizialmente diagnosticati e trattati come localizzati andrà successivamente incontro a recidiva sistemica di malattia[66,67].

La stadiazione del tumore mammario metastatico prevede l'esecuzione di una TAC del torace e dell'addome con mezzo di contrasto e di una scintigrafia ossea, al fine

di valutare l'eventuale presenza di metastasi in quelle che sono le sedi di secondarismi più frequentemente osservate in tale neoplasia, ossia osso, fegato e polmone[38]. Tale valutazione può eventualmente essere sostituita o integrata dall'esecuzione di una PET-TC in caso di dubbi diagnostici. Ad oggi, eventuali esami strumentali di approfondimento (RMN o TC) per indagare la presenza di possibili secondarismi a carico del sistema nervoso centrale sono indicati solo in pazienti con sintomatologia sospetta o in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ e triplo-negativo, in quanto tali sottotipi si associano più frequentemente alla presenza di metastasi a livello cerebrale[68].

Analogamente alla malattia in fase precoce, anche nel carcinoma mammario metastatico è fondamentale, a fini prognostico-terapeutici, l'analisi dell'espressione dei recettori ormonali e di HER2, se possibile mediante una loro ricaratterizzazione tramite biopsia di un sito metastatico al momento della recidiva di malattia. Infatti, è stato notato come, in presenza di una recidiva di malattia, lo stato dei recettori ormonali e/o di HER2 possa modificarsi in una percentuale significativa di casi, circa il 20% e il 10% dei casi rispettivamente[69]. In aggiunta, in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo metastatico, è anche indicata la valutazione, tramite immunoistochimica, dell'espressione di PD-L1, utile in questo contesto come fattore predittivo di risposta alla terapia con inibitori dei checkpoint immunitari[70,71]. Nel contesto della malattia metastatica HR+/HER2- in linee più avanzate di terapia, risulta inoltre utile la ricerca di alterazioni attivanti la pathway di PIK3CA/PTEN/AKT, in quanto predittive di risposta alla terapia con AKT inibitori[72], e la ricerca di mutazioni a carico del gene del recettore per gli estrogeni (ESR1) poiché associate alla risposta ad elacestrant, un degradatore selettivo del recettore degli estrogeni di nuova generazione[73].

Infine, in tutti i pazienti con carcinoma mammario avanzato HER2- è indicata la valutazione dello stato mutazionale germinale di *BRCA1* e *BRCA2*, indipendentemente dalla familiarità e dall'età, in quanto questo dato può potenzialmente dare accesso a trattamenti a bersaglio molecolare mirati verso questa alterazione, come i PARP inibitori.

Nel setting metastatico, inoltre, ha recentemente assunto rilevanza la definizione dello stato HER2-low, in quanto predittivo di risposta alla terapia con anticorpi farmaco-coniugati anti HER2 di nuova generazione, come trastuzumab-

deruxtecan[35].

1.12. Trattamento del carcinoma mammario metastatico

Nell'ambito del carcinoma mammario metastatico la guarigione non è considerata ad oggi un obiettivo ragionevolmente raggiungibile per la grande maggioranza dei pazienti. Pertanto, in questo ambito i trattamenti hanno un intento di tipo palliativo con l'obiettivo di prolungare la sopravvivenza ed il controllo di malattia garantendo al contempo la miglior qualità di vita possibile.

I trattamenti loco-regionali trovano pertanto solo limitato utilizzo nel contesto della malattia metastatica, mentre svolge un ruolo predominante la terapia sistemica.

Nel carcinoma mammario metastatico HR+/HER2– il trattamento si basa principalmente su sequenze di terapia endocrina associata o meno a terapie a bersaglio molecolare fino ad esaurimento dell'endocrino-responsività della neoplasia. In questo contesto ad oggi la prima linea terapeutica è rappresentata dalla combinazione di inibitori di CdK4/6 e terapia endocrina (inibitori dell'aromatasi o Fulvestrant +/- LHRH analogo) per tutti i pazienti, mentre le successive linee endocrine possono essere personalizzate sulla base dell'endocrino-responsività già osservata in quella neoplasia e sulla base del profilo biologico della stessa (ad esempio, il riscontro di mutazioni attivanti ESR1 o di alterazioni della pathway di PIK3CA/PTEN/AKT che possono permettere l'accesso a terapie a bersaglio molecolare specifiche, come visto in precedenza). In pazienti che presentano una mutazione germinale *BRCA1/BRCA2* e che siano già stati pretrattati con terapia ormonale è indicato l'utilizzo di un inibitore di PARP (talazoparib)[74]. Una volta esaurita l'endocrino-responsività della neoplasia si ricorre anche nel carcinoma mammario HR+/HER2- a linee sequenziali di chemioterapia e di anticorpo-farmaco coniugati (ADCs)[74].

Nel carcinoma mammario metastatico HER2+, la prima linea di terapia sistemica si basa su sequenze di farmaci anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab) somministrati in associazione a farmaci chemioterapici (taxani)[74]. In linee successive, invece, trovano impiego anticorpo-farmaco coniugati anti-HER2 (T-

DXd, trastuzumab-deruxtecan)[74] e inibitori tirosin-chinasici anti-HER2 (tucatinib) in associazione a capecitabina e trastuzumab[75].

Il carcinoma mammario metastatico triplo-negativo è caratterizzato da un'elevata aggressività e da una prognosi sfavorevole rispetto agli altri sottotipi. Non potendo beneficiare di terapie endocrine e di farmaci a bersaglio molecolare anti-HER2, il trattamento dei carcinomi mammari metastatici triplo negativi si basa principalmente su una sequenza di farmaci chemioterapici, eventualmente in associazione a immunoterapia (come terapia di prima linea se in presenza di positività per PD-L1), e con la più recente inclusione di alcuni anticorpo-farmaco coniugati (quali trastuzumab deruxtecan, se in presenza di una malattia HER2-low, e sacituzumab govitecan[76])[74]. È poi indicata anche la ricerca di varianti patogenetiche di *BRCA1/BRCA2*, che pone indicazione all'utilizzo di PARP-inibitori in monoterapia. Nel contesto della malattia metastatica triplo-negativa sono utilizzabili sia olaparib che talazoparib in quanto entrambi hanno dimostrato, nell'ambito di studi randomizzati (studio OlympiAD[77] e EMBRACA[78] rispettivamente) di essere in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza libera da progressione di pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo e portatori di mutazioni di *BRCA1/BRCA2* rispetto alla chemioterapia standard, con un miglior profilo di tossicità.

1.13. Pattern di metastatizzazione del carcinoma mammario

È ben noto come, oltre ad associarsi ad una diversa storia clinica e ad una diversa responsività ai trattamenti, i diversi sottotipi biologici del carcinoma mammario si associno anche a diversi pattern di diffusione metastatica[38], con significative differenze in termini di frequenza delle diverse sedi di metastatizzazione.

Le evidenze maggiori in tal senso ci vengono da una studio retrospettivo condotto su 3726 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in fase precoce per i quali sono stati analizzati i tassi di incidenza cumulativa di metastasi nelle diverse sedi metastatiche a 15 anni dalla prima diagnosi[38]. Prendendo in considerazione 5 sottotipi biologici di carcinoma mammario (Luminal A-like, Luminal B-like,

HR+/HER2+, HR-/HER2+ e triplo negativi), definiti sulla base di analisi immunoistochimiche, tale studio ha osservato alcune principali differenze nei pattern di metastatizzazione:

- I sottotipi Luminal A-like e Luminal B-like presentano un basso rischio di metastasi in sede cerebrale, con presenza di metastasi in tale sede solo nel 7.8% e 10.6% dei pazienti che presentano malattia metastatica. Sono invece più frequenti in questi sottotipi la comparsa di metastasi ossee (66,6% dei tumori Luminal A-like metastatici e 71,4% dei tumori Luminal B-like metastatici), mentre metastasi epatiche sono osservate rispettivamente nel 28,6% dei Luminal A-like metastatici e nel 32% dei Luminal B-like metastatici, e metastasi polmonari nel 23,8% dei Luminal A-like metastatici e nel 30,4% dei Luminal B-like metastatici[38];
- Il carcinoma mammario HER2+ si associa più frequentemente alla comparsa di metastasi cerebrali, polmonari ed epatiche rispetto ai sottotipi luminali. Nel dettaglio, i carcinomi HR-/HER2+ metastatici presentano interessamento cerebrale nel 28,7% dei casi, epatico nel 45,6% e polmonare nel 47,1%. I carcinomi HR+/HER2+ metastatici, invece, presentano interessamento cerebrale nel 15,4% dei casi, epatico nel 44,4% e polmonare nel 36,8%[38];
- I tumori triplo-negativi metastatici, invece, presentano una frequenza maggiore di metastasi cerebrali (25,2%) polmonari (42,8%) e linfonodali (39,6%), ma un meno frequente coinvolgimento epatico (21,4%) e osseo (39%), rispetto alle neoplasie Luminal A-like[38].

1.14. Caratteristiche istopatologiche dei tumori mammari associati a mutazioni di *BRCA1* e *BRCA2*

I tumori mammari che si associano a mutazioni patogenetiche di *BRCA1* e *BRCA2*, oltre ad avere un'insorgenza più precoce con un'età mediana al momento della diagnosi minore[4], presentano delle specifiche caratteristiche morfologiche e immunoistochimiche. Infatti, più dell'85% dei tumori mammari che colpiscono i portatori di mutazioni patogeniche di *BRCA1* presenta un fenotipo biologico triplo-

negativo[79]. Inoltre, i carcinomi mammari che insorgono in pazienti portatori di *BRCA1* sono più spesso scarsamente differenziati, di istotipo NST e caratterizzati dall'espressione di marker basali, come le citocheratine 5/6, la P-caderina e EGFR[80].

I carcinomi mammari che insorgono in pazienti portatori di mutazioni di *BRCA2*, invece, presentano nella maggioranza dei casi l'espressione di ER (meno frequentemente quella di PgR)[81]. Inoltre, sempre in pazienti con mutazioni di *BRCA2*, si nota una tendenza allo sviluppo di neoplasie di grado istologico maggiore rispetto a neoplasie sporadiche che insorgono in pazienti di simile età[80]. Infine, sia i carcinomi associati a *BRCA1* che quelli associati a *BRCA2* presentano con frequenza minore rispetto alle neoplasie sporadiche l'overespressione di HER2[80].
Non è invece ad oggi ben chiaro se vi sia un potenziale impatto prognostico della presenza di una mutazione germinale di *BRCA1/BRCA2* in pazienti con carcinomi mammari in stadio I-III rispetto a pazienti con carcinomi mammari sporadici con simili caratteristiche. Ad oggi, alcuni studi hanno descritto un potenziale impatto prognostico positivo nell'ambito del carcinoma mammario triplo-negativo, potenzialmente in relazione alla maggior sensibilità alla chemioterapia osservata in queste neoplasie[82,83], mentre il potenziale impatto nell'ambito dei carcinomi mammari HR+/HER2- in stadio I-III non è ancora stato ben chiarito[81,82,84].

1.15. Impatto clinico delle mutazioni di *BRCA1/BRCA2* nel setting metastatico

Alcuni studi hanno indagato l'eventuale impatto clinico delle mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* nell'ambito del carcinoma mammario metastatico, analizzandone l'impatto sulla prognosi e sul pattern di diffusione metastatica.

Uno degli studi principali che è andato a valutare il potenziale impatto di tali mutazioni sulla prognosi nell'ambito del carcinoma mammario metastatico è una analisi condotta su 20624 pazienti inclusi nello studio real-world francese ESME (325 con mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2*, 1138 con noto stato mutazionale wildtype e 19161 nei quali non era stato eseguito o non era noto l'esito del test per

BRCA1/BRCA2)[84]. Tale studio ha osservato come, nell'ambito del carcinoma mammario metastatico triplo-negativo, pazienti con mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* presentassero una sopravvivenza globale ed una sopravvivenza libera da progressione nel corso del trattamento di prima linea significativamente migliori di quella dei pazienti che non presentavano mutazioni[84]. Tuttavia, nell'ambito del carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico, si osservava al contrario un'associazione tra la presenza di mutazione germinale di *BRCA1/BRCA2* ed una sopravvivenza libera da progressione nel corso del trattamento di prima linea significativamente peggiore ed una sopravvivenza globale numericamente peggiore di quella di pazienti che non presentavano mutazioni[84]. Tuttavia, non è ancora del tutto chiaro se tali differenze siano imputabili alle diverse strategie terapeutiche utilizzate[84] o ad intrinseche differenze biologiche.

Per quanto riguarda il pattern di metastatizzazione, nello studio precedentemente riportato condotto nella coorte francese ESME è stato osservato come i pazienti portatori di mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* presentassero più frequentemente multiple sedi di metastatizzazione, metastasi viscerali e a carico del SNC, mentre si osservava meno frequentemente la metastatizzazione solo in sedi ossee[84]. Tuttavia, in questo studio tale analisi è stata condotta in una coorte di pazienti che includeva tutti i sottotipi biologici di carcinoma mammario e pertanto non è chiaro se tale associazione potesse essere legata indirettamente alla maggior frequenza di carcinomi mammari triplo-negativi osservata in pazienti con mutazione germinale di *BRCA1*.

Un secondo studio retrospettivo di più piccole dimensioni ha incluso 332 pazienti trattati presso il Dana-Farber Cancer Institute per carcinoma mammario recidivato (localmente o a distanza) di cui 30 portatori di mutazione germinale di *BRCA1*, 32 portatori di mutazione germinale di *BRCA2* e 270 non portatori di mutazioni germinali *BRCA1/BRCA2*[85]. Tale studio è andato a valutare potenziali differenze nelle sedi di metastatizzazione osservate a seconda dello stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2*. Tuttavia, tenendo conto del fatto che pazienti con mutazioni di *BRCA1* presentano con maggior frequenza un sottotipo triplo-negativo, tale analisi è stata corretta in un'analisi multivariata per il sottotipo biologico del carcinoma mammario[85]. A tale analisi corretta, la mutazione di *BRCA1* non risultava essere indipendentemente associata ad una maggiore frequenza di metastasi a livello del

SNC, mentre invece la presenza di mutazioni *BRCA2* si confermava essere un fattore indipendente associato ad una maggior frequenza di metastasi cerebrali. Tale differenza potrebbe essere in parte spiegata dall'elevata frequenza di neoplasie triplo-negative (che tipicamente tendono ad associarsi ad una maggior frequenza di metastasi cerebrali) in pazienti con mutazioni *BRCA1*, mentre pazienti con mutazioni *BRCA2* presentano più frequentemente carcinomi mammari HR+/HER2- (che tendono a presentare solo raramente metastasi cerebrali), rendendo pertanto più facilmente evidenziabile il potenziale ruolo della mutazione *BRCA2* come fattore di rischio per lo sviluppo di metastasi a livello del SNC[85].

Pertanto, vi sono ad oggi alcune ancora incomplete evidenze di una possibile associazione tra stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2* ed un maggior rischio di sviluppare di metastasi a livello del sistema nervoso centrale. Tuttavia, tali osservazioni necessitano di conferme in studi indipendenti.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Come precedentemente descritto, il potenziale impatto dello stato mutazionale germinale di *BRCA1* e *BRCA2* nel contesto del carcinoma mammario metastatico non è ancora stato chiarito in maniera univoca, sebbene vi siano delle iniziali indicazioni che esso possa associarsi a significative differenze sia per quanto riguarda la prognosi[84] sia per quanto riguarda il pattern di metastatizzazione[85].

L'obiettivo di questa tesi è quindi quello di valutare l'eventuale associazione tra presenza o assenza di mutazioni germinali patogenetiche dei geni *BRCA1/BRCA2* e pattern di metastatizzazione in una casistica retrospettiva monocentrica di pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-.

3. MATERIALI E METODI

3.1. Pazienti

Questo studio retrospettivo monocentrico ha incluso pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- e noto stato mutazionale germinale dei geni *BRCA1* e *BRCA2* trattati presso l'UOC Oncologia 2 dell'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.S.S. di Padova nel periodo compreso tra 2007 e 2025. Nel dettaglio, le prime diagnosi vanno dal 1985 al 2022 e le diagnosi di recidiva dal 2007 al 2025. L'ultimo aggiornamento del follow-up è stato effettuato in data 18 aprile 2025.

Sono stati inclusi pazienti che rispettavano i seguenti criteri di inclusione:

- Diagnosi istopatologica di carcinoma mammario infiltrante HR+/HER2-;
- Diagnosi istopatologica e/o radiologica di carcinoma mammario metastatico;
- Noto stato mutazionale germinale dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (test eseguito da pratica clinica).

Sono stati esclusi pazienti che presentassero uno o più dei seguenti criteri di esclusione:

- Diagnosi istopatologica di carcinoma mammario infiltrante HER2+;
- Diagnosi istopatologica di carcinoma mammario infiltrante triplo-negativo (HR-/HER2-);
- Assenza di malattia metastatica;
- Mancanza di dato noto da cartella clinica per quanto riguarda stato mutazionale germinale dei geni *BRCA1* e *BRCA2*.

Ai fini del presente studio, il carcinoma mammario è stato definito come HR-positivo considerando un cutoff ≥ 10% nella valutazione immunoistochimica dell'espressione del recettore per gli estrogeni (ER) e del recettore del progesterone (PgR).

Ai fini del presente studio, il carcinoma mammario è stato definito come HER2-

positivo se presentava uno score 3+ alla valutazione immunoistochimica dell'espressione di HER2 o uno score 2+ alla valutazione immunoistochimica dell'espressione di HER2 e successiva positività alla valutazione con ibridazione in situ.

I seguenti dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche informatizzate e inseriti in un database dedicato:

- Età alla diagnosi di carcinoma mammario;
- Età alla diagnosi di recidiva a distanza di carcinoma mammario;
- Stato mutazionale dei geni *BRCA1* e *BRCA2* da analisi germline;
- Caratteristiche della neoplasia primitiva: sottotipo istologico (Non Special Type, Lobulare, altro), grado tumorale, stato dei recettori ormonali ed HER2, Ki-67, stadio alla diagnosi;
- Trattamenti eseguiti: è stato indicato se i pazienti avevano ricevuto chemioterapia neoadiuvante, chemioterapia adiuvante ed endocrinoterapia adiuvante;
- Sedi di metastasi presenti al momento della prima diagnosi di malattia metastatica (distinte in fegato, polmone, osso, solo osso, linfonodi, SNC);
- Sedi di metastasi presentate globalmente nel corso della storia clinica del paziente (distinte in fegato, polmone, osso, solo osso, linfonodi, SNC);
- Data della prima diagnosi di carcinoma mammario;
- Data della prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico;
- Data della prima diagnosi di metastasi da carcinoma mammario a livello del sistema nervoso centrale;
- Data dell'ultimo follow up e dell'eventuale decesso;
- Stato in vita all'ultimo follow-up.

Ai fini dell'analisi del presente studio sono state prese in considerazione solo le mutazioni patogenetiche o probabilmente patogenetiche di *BRCA1* e *BRCA2* (varianti di classe 4 o 5).
Ai fini del presente studio, sono state incluse nelle metastasi a livello del sistema nervoso centrale sia le metastasi a livello del parenchima cerebrale che il riscontro di metastasi a livello meningeo.

3.2. Metodologia e analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il programma SPSS v.29. Analisi di statistica descrittiva sono state condotte per descrivere le caratteristiche demografiche e clinico-patologiche. Per le variabili continue, sono stati calcolati mediana e range (minimo e massimo).

Il test chi-quadro è stato utilizzato per valutare l'eventuale associazione tra variabili qualitative.

Per le analisi di sopravvivenza sono stati adottati i seguenti endpoint:

- Tempo alla comparsa di metastasi a livello del SNC: tempo tra la data di diagnosi di carcinoma mammario metastatico e la data di prima diagnosi di metastasi a livello del SNC o ultimo follow up, qualunque venga prima;
- Sopravvivenza globale dalla diagnosi di carcinoma mammario metastatico (OS): tempo tra la data di diagnosi di carcinoma mammario metastatico e la data di morte per ogni causa o ultimo follow up.

Tali parametri sono stati stimati utilizzando il metodo Kaplan Meier, riportandone l'intervallo di confidenza (CI) fissato al 95%. Log-rank test è stato utilizzato per confrontare la sopravvivenza tra i differenti sottogruppi. Tutti i pazienti che non avevano ancora presentato l'evento di interesse al momento dell'ultimo follow-up sono stati censurati a tale data.

Il livello di significatività p (p-value) è stato posto al 5% ($p < 0.05$).

4. RISULTATI

4.1. Caratteristiche della popolazione

Nel presente studio sono stati inclusi 131 pazienti (4 uomini 127 donne) con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- per i quali era noto lo stato mutazionale germinale di *BRCA1* e *BRCA2* (test eseguito da pratica clinica e risultato noto presente in documentazione clinica).

Le caratteristiche della popolazione globale dello studio (N=131) sono riportate nella Tabella I.
Nella nostra coorte di pazienti, l'età mediana alla prima diagnosi di carcinoma mammario era di 45 anni (range 18-78) e l'età mediana alla diagnosi di carcinoma metastatico era di 51 anni (range 28-80).
La maggioranza dei pazienti (N=104, 79,4%) presentava un carcinoma mammario di istotipo non speciale (NST), mentre solo 18 pazienti (13,7%) presentavano una neoplasia lobulare. Altri istotipi sono stati diagnosticati in soli 3 pazienti (2,3%) inclusi nella nostra coorte. Infine, per 6 pazienti (4,6%) non è stato possibile risalire all'istotipo del carcinoma mammario primitivo dai dati riportati in cartella clinica.
Per quanto riguarda il grado istologico del carcinoma mammario, solo 54 pazienti (41,2%) presentavano una neoplasia grado 1 o grado 2, mentre 63 pazienti (48,1%) presentavano un carcinoma mammario di grado istologico 3. Per 14 pazienti (10,7%) non è stato possibile risalire al grado istologico del carcinoma mammario primitivo dai dati riportati in cartella clinica.
La maggioranza dei pazienti inclusi (N=114, 87,0%) ha presentato la prima diagnosi di carcinoma mammario in stadio localizzato (stadio I-III), mentre solo 17 pazienti (13,0%) hanno presentato una diagnosi di carcinoma mammario stadio IV de-novo.

I trattamenti ricevuti, nel setting neoadiuvante/adiuvante, dai 114 pazienti con carcinoma mammario in stadio I-III alla prima diagnosi, sono riportati sempre nella Tabella I.

Tabella I: Caratteristiche clinico-patologiche della popolazione dello studio (N=131)

CARATTERISTICHE		MEDIANA (RANGE)	
Età alla diagnosi di carcinoma mammario		45 (18-78)	
Età alla diagnosi di carcinoma mammario metastatico		51 (28-80)	
ER carcinoma primitivo		90% (10-100)	
PgR carcinoma primitivo		45% (0-100)	
Ki-67 carcinoma primitivo		30% (2-80)	
		N	**%**
Istotipo	**NST**	104	79,4%
	Lobulare	18	13,7%
	Altro	3	2,3%
	NA	6	4,6%
Grado	**1-2**	54	41,2%
	3	63	48,1%
	NA	14	10,7%
Stadio alla diagnosi di carcinoma mammario	**I-III**	114	87,0%
	IV	17	13,0%
CT Neoadiuvante [a]	**SI**	29	25,4%
	NO	79	69,3%
	NA	6	5,3%
CT Adiuvante [a]	**SI**	58	50,9%
	NO	53	46,5%
	NA	3	2,6%
ET Adiuvante [a]	**SI**	78	68,4%
	NO	20	17,6%
	NA	16	14,0%

NST: Non-Special-Type; NA: dato non disponibile; CT: chemioterapia; ET: terapia endocrina; a: Percentuali calcolate facendo riferimento ai soli pazienti con carcinoma mammario in stadio I-III alla prima diagnosi (N=114)

4.2. Associazione tra stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2* e caratteristiche clinico patologiche

Per quanto riguarda lo stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2*, dei 131 pazienti inclusi, 35 presentavano mutazioni patogenetiche e probabilmente patogenetiche di *BRCA1* e *BRCA2* (N=12 *BRCA1*, N=23 *BRCA2*), mentre 96 pazienti non presentavano mutazioni di classe 4 o 5 dei geni *BRCA1/BRCA2*. Dei 4 pazienti uomini inclusi nello studio, 2 erano portatori di mutazioni *BRCA2* e 2 non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*.

Siamo quindi andati a valutare se vi fossero eventuali differenze tra le caratteristiche clinicopatologiche del sottogruppo di pazienti che presentava una mutazione germinale di *BRCA1/BRCA2* ed i pazienti che invece non la presentavano.
La Tabella II riporta le caratteristiche clinicopatologiche dei due sottogruppi di pazienti e il loro confronto.

Tabella II: Caratteristiche clinico-patologiche della popolazione a seconda dello stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2*

		BRCA1/2 mut N=35		BRCA1/2 wt N=96		
CARATTERISTICHE		**MEDIANA (RANGE)**				**p-value**
Età alla diagnosi di carcinoma mammario primitivo		45 (28-73)		45 (22-78)		0,946
Età alla diagnosi di carcinoma mammario metastatico		48 (29-79)		53 (28-80)		0,226
ER carcinoma primitivo		80% (10-100)		90% (10-100)		0,201
PgR carcinoma primitivo		38% (0-90)		50% (0-100)		0,252
Ki-67 carcinoma primitivo		30% (2-80)		28% (2-80)		0,368
		N	**%**	**N**	**%**	**p-value**
Istotipo	**NST**	32	91,4%	72	75,0%	0,225
	Lobulare	2	5,7%	16	16,7%	
	Altro	1	2,9%	2	2,1%	
	NA	0	0,0%	6	6,2%	
Grado	**1-2**	10	28,6%	44	45,8%	**0,031**
	3	23	65,7%	40	41,7%	
	NA	2	5,7%	12	12,5%	
Stadio alla diagnosi di carcinoma mammario	**I-III**	32	91,4%	82	85,4%	0,365
	IV	3	8,6%	14	14,6%	

NST: Non-Special-Type; NA: dato non disponibile.

Per quanto riguarda l'età mediana alla diagnosi del carcinoma mammario primitivo, questa era simile nei due sottogruppi, con una età mediana alla prima diagnosi di 45 anni (range 28-73) per i pazienti portatori di mutazioni di *BRCA1/BRCA2* e di 45 anni (range 22-78) per i pazienti che non presentavano mutazioni *BRCA1/BRCA2* (p-value=0,946). Anche per quanto riguarda l'età alla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico non abbiamo rilevato significative differenze tra i due sottogruppi, sebbene l'età mediana alla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico fosse numericamente inferiore nei pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* (età mediana 48 anni, range 29-79) rispetto ai pazienti che non presentavano mutazioni *BRCA1/BRCA2* (età mediana 53 anni,

range 28-80) (p-value=0,226).

Inoltre, non abbiamo identificato differenze significative tra i due sottogruppi di pazienti per quanto riguarda il sottotipo istologico di carcinoma mammario e lo stadio di malattia al momento della prima diagnosi di carcinoma mammario. Infatti, il carcinoma mammario NST è stato il più frequentemente osservato in entrambi i sottogruppi (N=32, 91,4% dei pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*; N=72, 75,0% dei pazienti non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*; p-value=0,225) e la maggior parte dei pazienti ha presentato una prima diagnosi di malattia in stadio I-III in entrambi in sottogruppi di pazienti (N= 32, 91,4% dei pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*; N=82, 85,4% dei pazienti non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*; p-value=0,365).

Inoltre, non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative tra i due sottogruppi di pazienti per quanto riguarda l'espressione immunoistochimica di ER (p-value=0,201), di PgR (p-value=0,252) e dell'indice proliferativo Ki-67 (p-value=0,368).

Considerando il grado istologico, invece, abbiamo osservato una differenza significativa tra pazienti portatori di mutazioni di *BRCA1/BRCA2* e pazienti non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*. Infatti, si è osservato un tasso significativamente maggiore di neoplasie di grado istologico 3 in pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* (N=23, 65,7%) rispetto ai pazienti non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* (N=40, 41,7%) (p-value=0,031), mentre questi ultimi presentavano più frequentemente neoplasie di grado istologico 1 o 2 (N=10, 28,6% dei pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*; N=44, 45,8% dei pazienti non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*).

Abbiamo quindi valutato se vi fossero differenze per quanto riguardava i trattamenti ricevuti nel setting neoadiuvante/adiuvante dai pazienti con prima diagnosi di carcinoma mammario in stadio I-III. I risultati di tale confronto sono riportati nella Tabella III.

Non abbiamo osservato significative differenze nell'utilizzo di chemioterapia, sia neoadiuvante che adiuvante, e nell'utilizzo di endocrinoterapia adiuvante (p-value=0,876, p-value=0,591, p-value=0,717, rispettivamente) tra i due sottogruppi

di pazienti.

Tabella III: Trattamenti ricevuti nel setting neoadiuvante/adiuvante dai pazienti con prima diagnosi di carcinoma mammario in stadio I-III a seconda dello stato mutazionale di *BRCA1* e *BRCA2*

		BRCA1/2mut N=32		BRCAwt N=82		
		N	**%**	**N**	**%**	**p-value**
CT Neoadiuvante						
	SI	8	25,0%	21	25,6%	
	NO	23	71,9%	56	68,3%	0,876
	NA	1	3,1%	5	6,1%	
CT Adiuvante						
	SI	18	56,2%	40	48,8%	0,591
	NO	14	43,8%	39	47,6%	
	NA	0	0,0%	3	3,6%	
ET Adiuvante						
	SI	24	75,0%	54	65,9%	0,717
	NO	7	21,9%	13	15,8%	
	NA	1	3,1%	15	18,3%	

CT: chemioterapia; ET: endocrino-terapia; NA: dato non disponibile.

4.3. Pattern di metastatizzazione alla prima diagnosi di malattia metastatica

Al momento della prima diagnosi di metastasi a distanza, le sedi di metastatizzazione più frequentemente osservate nella coorte di pazienti inclusi nel presente studio erano: fegato (N=62, 47,3%%), osso (N=60, 45,8%%), linfonodi (N=48, 36,6%) e polmone (N=27, 20,6%). Solo 3 pazienti presentavano metastasi a livello del sistema nervoso centrale (2,3%) al momento della prima diagnosi di malattia metastatica e solo per 18 pazienti si osservavano solo metastasi ossee senza coinvolgimento di altri organi (13,7%). Il pattern di metastatizzazione osservato nei pazienti che presentavano o non presentavano mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* è riportato nella Tabella IV.

Tabella IV: Sedi di metastatizzazione al momento della prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico a seconda dello stato mutazionale di *BRCA1* e *BRCA2*

		BRCA1/2mut N=35		BRCAwt N=96		
		N	**%**	**N**	**%**	**p-value**
Fegato						
	SI	15	42,9%	47	49,0%	0,563
	NO	20	57,1%	49	51,0%	
Osso						
	SI	11	31,4%	49	51,0%	**0,046**
	NO	24	68,6%	47	49,0	
Linfonodi						
	SI	12	34,3%	36	37,5%	0,735
	NO	23	65,7%	60	62,5%	
Polmone						
	SI	10	28,6%	17	17,7%	0,174
	NO	25	71,4%	79	82,3%	
Solo osso						
	SI	4	11,4%	14	14,6%	0,643
	NO	31	88,6%	82	85,4%	
SNC						
	SI	2	5,7%	1	1,0%	0,114
	NO	33	94,3%	95	99,0%	

SNC: sistema nervoso centrale (parenchima cerebrale e meningi)

Confrontando le sedi di metastatizzazione osservate al momento della prima diagnosi di malattia metastatica, abbiamo osservato come il coinvolgimento osseo fosse più frequentemente presente tra i pazienti che non presentavano mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* (N=49, 51,0%) rispetto ai pazienti portatori di mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* (N=11, 31,4%) (p-value 0,046).

Non abbiamo invece osservato significative differenze per quanto riguardava la presenza di metastasi a livello epatico, polmonare, linfonodale e a livello del sistema nervoso centrale tra i due sottogruppi di pazienti (p-value=0,563, p-

value=0,174, p-value=0,735, p-value=0,114 rispettivamente).

Come atteso in una coorte di pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-, solo una piccola percentuale di pazienti presentava coinvolgimento del SNC al momento della prima diagnosi di malattia metastatica in entrambi i gruppi, sebbene tale valore fosse numericamente superiore nei pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* (N=2, 5,7% dei pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*; N=1, 1,0% dei pazienti non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*).

4.4. Pattern di metastatizzazione al momento dell'ultimo follow-up

Ad un follow-up mediano di 75,3 mesi (95% CI 36,9-113.7), 85 pazienti (64,9%) inclusi nel presente studio erano deceduti (N=25, 71,4% dei pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*; N=60, 62,5% dei pazienti non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*).

Siamo quindi andati a valutare il pattern di metastatizzazione presentato dai pazienti al momento dell'ultimo follow-up, prendendo quindi in considerazione, per la maggioranza dei pazienti inclusi, tutta la storia clinica di malattia metastatica.

Al momento dell'ultimo follow-up, le sedi di metastatizzazione più frequentemente osservate nella coorte di pazienti inclusi nel presente studio erano: fegato (N=94, 71,8%), osso (N=94, 71,8%), linfonodi (N=89, 67,9%), polmone (N=48, 36,6%) e sistema nervoso centrale (N=25, 19,1%). Un solo paziente presentava ancora solo metastasi ossee al momento dell'ultimo follow-up (N=1, 1,0%).

Il pattern di metastatizzazione osservato al momento dell'ultimo follow-up è riportato nella Tabella V.

Tabella V: Sedi di metastatizzazione osservate al momento dell'ultimo follow-up a seconda dello stato mutazionale di *BRCA1* e *BRCA2*.

		BRCA1/2mut N=35		BRCAwt N=96		
		N	**%**	**N**	**%**	**p-value**
Fegato						
	SI	24	68,6%	70	72,9%	0,625
	NO	11	31,4%	26	27,1%	
Osso						
	SI	23	65,7%	71	74,0%	0,354
	NO	12	34,3%	25	26,0%	
Linfonodi						
	SI	22	62,9%	67	69,8%	0,452
	NO	13	37,1%	29	30,2%	
Polmone						
	SI	14	40,0%	34	35,4%	0,630
	NO	21	60,0%	62	64,6%	
Solo osso						
	SI	0	0,0%	1	1,0%	0,544
	NO	35	100,0%	95	99,0%	
SNC						
	SI	11	31,4%	14	14,6%	**0,030**
	NO	24	68,6%	82	85,4%	

SNC: sistema nervoso centrale (parenchima cerebrale e meningi)

Prendendo in considerazione il pattern di metastatizzazione osservato al momento dell'ultimo follow-up (che per la maggioranza dei pazienti coincideva con l'intera storia clinica di malattia metastatica), non abbiamo osservato differenze significative nella frequenza di metastasi epatiche, ossee, linfonodali e polmonari tra i due sottogruppi di pazienti (p-value=0,625, p-value=0,354, p-value=0,452, p-value=0,630, rispettivamente).

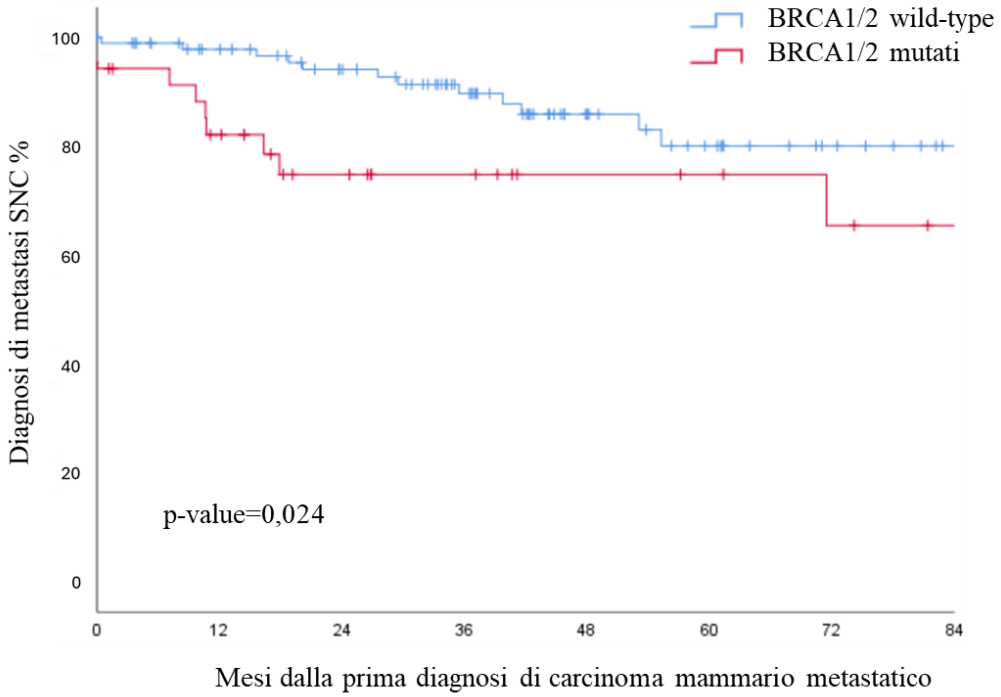
Abbiamo invece osservato una differenza statisticamente significativa (p-value=0,030) per quanto riguarda la frequenza di metastasi a livello del SNC al momento dell'ultimo follow-up tra i due sottogruppi di pazienti, con i pazienti

portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* che presentavano una frequenza estremamente elevata di metastasi in tale sede (N=11, 31,4%) rispetto ai non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* (N=14, 14,6%).

4.5. Tempo alla comparsa di metastasi a livello del Sistema Nervoso Centrale

Siamo quindi andati a valutare se vi fossero differenze significative tra i due gruppi di pazienti nel tempo alla comparsa di metastasi al SNC dal momento della prima diagnosi di malattia metastatica (Figura 1). Abbiamo osservato una significativa differenza nel tempo alla comparsa di metastasi a livello del SNC (dalla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico), con i pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* che tendono a presentare metastasi a livello del SNC più frequentemente e più precocemente dei pazienti che non presentano mutazioni *BRCA1/BRCA2* (p-value=0,024).

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier del tempo alla comparsa di metastasi al SNC (dalla diagnosi di carcinoma mammario metastatico) a seconda dello stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2*



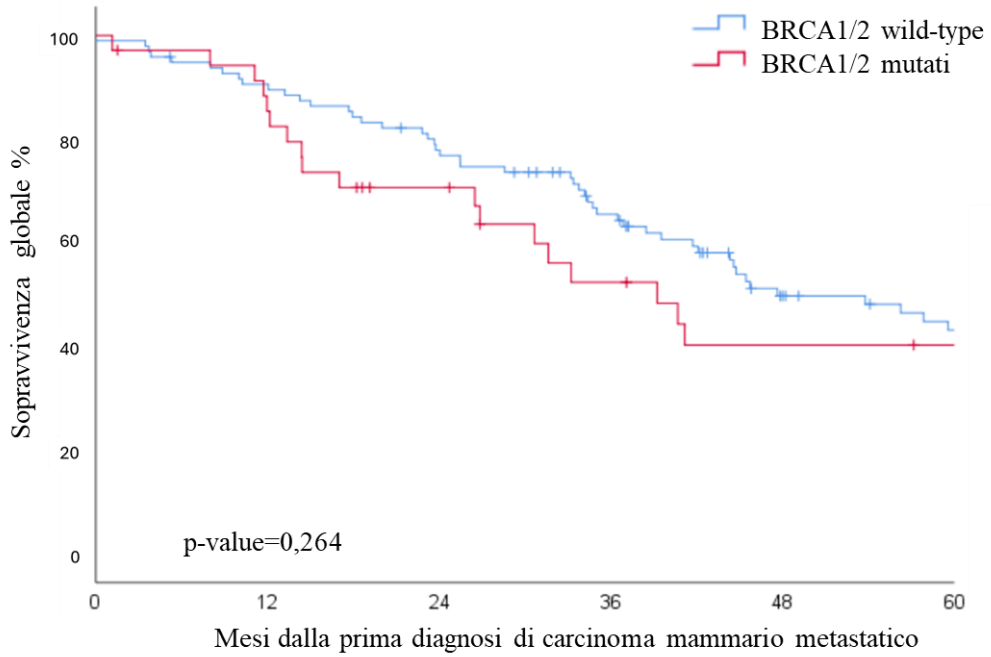
4.6. Sopravvivenza globale dalla prima diagnosi di malattia metastatica

Infine, siamo andati a valutare la sopravvivenza globale dalla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico nella coorte di pazienti inclusi nel nostro studio.

La sopravvivenza globale mediana dalla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico dell'intera coorte di studio è risultata essere di 45,4 mesi (95% CI 32,3-58,6).

Nei pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- e portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* inclusi nel nostro studio abbiamo osservato una sopravvivenza globale mediana di 39,2 mesi (95% CI 25,3-53,1) dalla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico, mentre nei pazienti non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* la sopravvivenza globale mediana osservata era di 47,6 mesi (95% CI 34,0-61,3). Non abbiamo osservato differenze statisticamente significative tra i due sottogruppi (p-value=0,246), sebbene vi fosse un trend numerico verso una peggior sopravvivenza globale per pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* rispetto a pazienti non portatori (Figura 2).

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier che rappresenta la sopravvivenza globale dalla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico a seconda dello stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2*



5. DISCUSSIONE

Questo studio retrospettivo mono-istituzionale ha incluso una coorte di 131 pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- e stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2* noto, di cui è stato descritto il pattern di metastatizzazione del carcinoma mammario al fine di identificare se vi fossero eventuali differenze tra i pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* e pazienti non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*.

Analizzando le caratteristiche dell'intera coorte del nostro studio, e confrontandole con l'analisi condotta da Deluche et al. sui pazienti della coorte francese ESME, comprendente pazienti con diagnosi di carcinoma mammario metastatico non selezionati per noto stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2*[65], abbiamo riscontrato un'età mediana alla diagnosi del primitivo inferiore nella nostra coorte (45 anni, range 18-78) rispetto ai pazienti della coorte ESME con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- (54 anni, range 45-64). Analogamente, anche l'età mediana alla prima diagnosi di carcinoma metastatico è risultata essere inferiore nella nostra coorte (51 anni, range 28-80), rispetto alla coorte ESME (62 anni, range 52-71). È in linea, invece, con quanto riportato dallo studio ESME la maggiore incidenza dell'istotipo Non-Special-Type (diagnosticato nel 79,4% dei pazienti della nostra coorte e nel 70,9% dei pazienti dello studio ESME con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-). Infine, nella popolazione oggetto del nostro studio, il grado istologico del carcinoma mammario alla prima diagnosi risultava essere tendenzialmente maggiore (48,1% dei pazienti presentava carcinoma mammario di grado 3) rispetto ai pazienti della coorte ESME (in cui solo il 21,1% dei carcinomi mammari metastatici HR+/HER2- presentava grado istologico 3 alla prima diagnosi).

Complessivamente, i pazienti inclusi nel presente studio appaiono quindi presentare carcinomi mammari HR+/HER2- con caratteristiche cliniche e biologiche potenzialmente suggestive di maggior aggressività, rispetto ad una popolazione di pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- non selezionata per noto stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2*. Tale osservazione potrebbe essere spiegata da possibili bias di selezione legati ai criteri clinici che portano all'esecuzione del test genetico per *BRCA1/BRCA2,* primo fra tutti la giovane età

alla diagnosi di neoplasia mammaria. È noto, infatti, come i carcinomi mammari che insorgono in pazienti più giovani tendano a presentare caratteristiche cliniche e patologiche di maggiore aggressività[86].

Nella nostra popolazione, tra i 35 pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2,* 23 presentavano una variante patogenetica di *BRCA2* (65,7%) e 12 una variante patogenetica di *BRCA1* (34,3%). Tale distribuzione, con una maggior frequenza di mutazioni *BRCA2,* è in linea con quanto atteso sulla base della nota associazione tra varianti patogenetiche di *BRCA2* e sviluppo di carcinoma mammario HR+/HER2-[81]. Tuttavia, è interessante notare come, anche tra pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-, vi fosse una significativa quota di pazienti affetti da mutazioni di *BRCA1.*

Confrontando poi i pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* ed i pazienti non portatori inclusi nel nostro studio, non abbiamo riscontrato significative differenze nelle caratteristiche clinico-patologiche, fatta eccezione per una maggior frequenza di neoplasie di grado istologico 3 (69,7% versus 47,6%, p=0,031) nei portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*. Tale osservazione è in linea con quanto già riportato da precedenti studi in letteratura[80]. Inoltre, anche per quanto riguarda i trattamenti sistemici non abbiamo osservato significative differenze tra i due sottogruppi di pazienti.

Andando a valutare i pattern di metastatizzazione, al momento della prima diagnosi di carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico e dell'ultimo follow-up, abbiamo osservato alcune differenze significative sulla base dello stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2.* Infatti, abbiamo osservato come, al momento della prima diagnosi di malattia metastatica, i pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* presentassero meno frequentemente metastasi ossee rispetto a pazienti non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* (31,4% versus 51,0%; p=0,046). Tale osservazione potrebbe potenzialmente suggerire che le neoplasie mammarie HR+/HER2- che insorgono nel contesto di mutazioni *BRCA1/BRCA2* presentino meno spiccatamente caratteristiche biologiche tipicamente associate a neoplasie luminali, quali la propensione a metastatizzare a livello dell'osso.

Non abbiamo invece osservato significative differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il coinvolgimento del SNC al momento della prima diagnosi di malattia

metastatica. Tuttavia solo pochissimi pazienti (N=3) presentavano tale sede di malattia al momento della prima diagnosi di malattia metastatica, coerentemente con quanto noto per carcinomi mammari metastatici HR+/HER2-[38] e con le attuali linee guida che raccomandano l'uso di imaging cerebrale solo in caso di sintomi neurologici nel contesto del carcinoma mammario HR+/HER2-.

Al momento dell'ultimo follow-up, invece, i pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* presentavano più frequentemente coinvolgimento del SNC rispetto a pazienti non portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* (31,4% versus 14,6%; p=0,030). Coerentemente con ciò, abbiamo osservato come, analizzando il tempo alla comparsa di metastasi a livello del SNC nei due gruppi, i pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* sviluppavano più frequente e più precocemente metastasi al SNC rispetto ai pazienti non portatori (p=0,024). Le nostre osservazioni appaiono coerenti con i pochi dati ad oggi riportati in letteratura relativi al potenziale impatto dello stato mutazionale *BRCA1/BRCA2* sul pattern di metastatizzazione. Infatti, gli studi di maggiori dimensioni, come lo studio precedentemente riportato condotto da Mailliez et al. nella coorte francese ESME[84], sono andati ad analizzare coorti di pazienti che includevano tutti i sottotipi biologici di carcinoma mammario ed hanno osservato come i pazienti portatori di mutazioni germinali di *BRCA1/BRCA2* presentassero più frequentemente metastasi viscerali e a carico del SNC, mentre si osservava meno frequentemente la metastatizzazione solo in sedi ossee[84]. Tuttavia, proprio a causa del disegno di tali studi, non era possibile determinare con chiarezza se tale diverso pattern di metastatizzazione fosse realmente imputabile allo stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2* o non fosse invece una conseguenza indiretta della maggior frequenza di carcinomi mammari triplo-negativi osservata in pazienti con mutazione germinale di *BRCA1*[84]. Un secondo studio retrospettivo di più piccole dimensioni condotto da Song et al. su 332 pazienti (62 portatori di mutazione germinale di *BRCA1/BRCA2*), trattati presso il Dana-Farber Cancer Institute, ha evidenziato una significativa associazione tra mutazioni *BRCA2* e una maggior frequenza di metastasi cerebrali anche dopo analisi multivariata corretta per il sottotipo biologico del carcinoma mammario[85]. Tale risultato apparirebbe di fatto in linea con l'associazione che abbiamo osservato nel nostro studio tra mutazioni di *BRCA1/BRCA2* e una maggior frequenza di metastasi a livello del SNC all'ultimo follow-up. Diversamente dagli studi precedenti, lo specifico disegno del

nostro studio, che ha incluso solo pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-, ci ha permesso di valutare in maniera più precisa quale possa essere il tasso di metastasi a livello del SNC diagnosticato nell'arco della storia di malattia metastatica in pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* in questo specifico sottotipo, ritenuto generalmente a basso rischio di metastasi cerebrali[38]. In particolare, quasi un terzo (31,4%) dei pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* inclusi nel nostro studio ha presentato metastasi a livello del SNC. Se confermata in altri studi indipendenti, tale osservazione potrebbe potenzialmente avere un impatto sulla gestione clinica di tali pazienti in quanto la miglior conoscenza delle sedi preferenziali di metastasi può potenzialmente permettere una personalizzazione degli esami radiologici utilizzati per il monitoraggio della malattia. Ad oggi, infatti, le linee guida indicano di prestare particolare attenzione all'eventuale insorgenza di sintomi di sospetta origine neurologica e considerano la possibilità di eseguire un imaging cerebrale proattivo anche in assenza di sintomi solo in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ e triplo-negativo, proprio in virtù del più alto tasso di metastatizzazione a livello del SNC osservato in tali sottotipi. Tale indicazione potrebbe potenzialmente essere estesa anche ai pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* se si confermasse che tale sottogruppo di pazienti presenta un significativo rischio di sviluppare metastasi a livello del SNC.

Infine, abbiamo analizzato la sopravvivenza globale dalla prima diagnosi di carcinoma mammario metastatico nei due sottogruppi di pazienti, senza riscontrare significative differenze. Il trend numerico (non statisticamente significativo) verso una peggior sopravvivenza globale nei pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* osservato nel nostro studio appare in linea con i dati riportati nello studio condotto da Mailliez et al. sulla coorte ESME, in cui è descritta una sopravvivenza globale dalla prima diagnosi di metastasi numericamente inferiore, ma senza differenze statisticamente significative, nei pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*[84].

Il nostro studio presenta delle limitazioni. Innanzitutto, si tratta di uno studio retrospettivo monocentrico e per alcuni pazienti non tutti i dati erano reperibili dalla documentazione clinica. In secondo luogo, la coorte di pazienti presa in esame presenta una numerosità relativamente ridotta e ciò potrebbe avere, almeno in parte,

limitato la possibilità di identificare differenze nei pattern di metastatizzazione. Inoltre, proprio a causa della limitata numerosità dello studio, i pazienti portatori di mutazioni *BRCA1* e i pazienti portatori di mutazioni *BRCA2* sono stati analizzati congiuntamente. Tuttavia, tale scelta potrebbe aver limitato la possibilità di evidenziare eventuali differenze nei pattern di metastatizzazione e negli outcome oncologici tra i pazienti portatori di mutazioni *BRCA1* e i pazienti portatori di mutazioni *BRCA2*. Infine, il nostro studio ha incluso pazienti con noto stato mutazionale *BRCA1/BRCA2* disponibile da documentazione clinica. Tenuto conto che, fino a pochi anni fa, l'indicazione al test genetico era principalmente guidata da caratteristiche cliniche del paziente (es. età alla diagnosi), i pazienti inclusi nel presente studio presentano probabilmente dei bias di selezione rispetto a una coorte non selezionata. Nei prossimi anni, con l'implementazione nella pratica clinica della proposta del test genetico a fini terapeutici per tutti i pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-, ulteriori dati potranno essere generati da una coorte meno selezionata di pazienti.

Questo studio presenta tuttavia anche numerosi punti di forza. Infatti, sebbene la popolazione presa in esame sia relativamente ridotta, essa rappresenta una delle coorti più numerose ad oggi disponibili di pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico in cui sia stata eseguita un'analisi dell'associazione tra pattern metastatico e mutazioni *BRCA1/BRCA2*. Inoltre, la scelta di includere solamente pazienti con carcinomi mammari HR+/HER2- ci ha permesso di evitare eventuali interferenze legate all'associazione tra stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2* e diversi sottotipi di carcinoma mammario, che rappresentano invece un limite significativo delle analisi precedenti.

6. CONCLUSIONI

In questo studio retrospettivo monocentrico, che ha preso in esame una coorte di 131 pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- e stato mutazionale di *BRCA1/BRCA2* noto, abbiamo riscontrato una maggiore incidenza di metastasi a livello del SNC in pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2* rispetto a pazienti non portatori. Inoltre, il tempo dalla prima diagnosi di malattia metastatica alla comparsa di metastasi al SNC è risultato significativamente più breve nei pazienti portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*. Tali osservazioni, se confermate in studi indipendenti su coorti più ampie di pazienti, potrebbero aiutare a guidare il monitoraggio clinico e radiologico di pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- portatori di mutazioni *BRCA1/BRCA2*.

BIBLIOGRAFIA

1. IARC, 2022, International Agency for Research on Cancer, Dati Globocan, "20-breast-fact-sheet". https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/20-breast-fact-sheet.pdf

2. IARC, 2022, International Agency for Research on Cancer, Dati Globocan, "900-world-fact-sheet". https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf.

3. AIOM, "I numeri del cancro in Italia 2023" [Cancer numbers in Italy 2023] Report AIOM-AIRTUM (2023). Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf

4. Aglietta M, curatore. Manuale di oncologia medica. 2. ed. Torino: Minerva medica; 2022.

5. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. The Lancet. gennaio 2003;361(9352):125–9.

6. Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. maggio 2020;65:18–31.

7. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. The Lancet. novembre 2005;366(9499):1784–93.

8. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. CA Cancer J Clin. settembre 2017;67(5):378–97.

9. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. novembre 2015;154(2):213–24.

10. Buja A, Pierbon M, Lago L, Grotto G, Baldo V. Breast Cancer Primary Prevention and Diet: An Umbrella Review. Int J Environ Res Public Health. 1 luglio 2020;17(13):4731.

11. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. Cancer. 1 giugno 1996;77(11):2318–24.

12. Venkitaraman AR. Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2. Cell. gennaio 2002;108(2):171–82.

13. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, Elkhanany A, Friedman S, Goggins M, Hutton ML, CGC, Karlan BY, Khan S, Klein C, Kohlmann W, CGC, Kurian AW, Laronga C, Litton JK, Mak JS, LCGC, Menendez CS, Merajver SD, Norquist BS, Offit K, Pederson HJ, Reiser G, CGC, Senter-Jamieson L, CGC, Shannon KM, Shatsky R, Visvanathan K, Weitzel JN, Wick MJ, Wisinski KB, Yurgelun MB, Darlow SD, Dwyer MA. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 6 gennaio 2021;19(1):77–102.

14. AIOM "2019_Raccomandazione-mammellaBRCA". https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_Raccomandazione-mammellaBRCA.pdf

15. LINEE GUIDA CARCINOMA MAMMARIO PRECOCE. AIOM. Published November 2023. https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-carcinoma-mammario-in-stadio-precoce/

16. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, Gagel RF, Weitzel J, Morrow M, Weber BL, Giardiello F, Rodriguez-Bigas MA, Church J, Gruber S, Offit K. ASCO/SSO Review of Current Role of Risk-Reducing Surgery in Common Hereditary Cancer Syndromes. Ann Surg Oncol. ottobre 2006;13(10):1296–321.

17. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van'T Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL. Prophylactic Oophorectomy in Carriers of *BRCA1* or *BRCA2* Mutations. N Engl J Med. 23 maggio 2002;346(21):1616–22.

18. Harmsen MG, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, Maas AHEM, Prins JB, Bulten J, Teerenstra S, Adang EMM, Piek JMJ, Van Doorn HC, Van Beurden M, Mourits MJE, Zweemer RP, Gaarenstroom KN, Slangen BFM, Vos MC, Van Lonkhuijzen LRCW, Massuger LFAG, Hermens RPMG, De Hullu JA. Early salpingectomy (TUbectomy) with delayed oophorectomy to improve quality of life as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers (TUBA study): a prospective non-randomised multicentre study. BMC Cancer. dicembre 2015;15(1):593.

19. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med. 18 febbraio 2014;160(4):255–66.

20. Cho N, Han W, Han BK, Bae MS, Ko ES, Nam SJ, Chae EY, Lee JW, Kim SH, Kang BJ, Song BJ, Kim EK, Moon HJ, Kim SI, Kim SM, Kang E, Choi Y, Kim HH, Moon WK. Breast Cancer Screening With Mammography Plus Ultrasonography or Magnetic Resonance Imaging in Women 50 Years or Younger at Diagnosis and Treated With Breast Conservation Therapy. JAMA Oncol. 1 novembre 2017;3(11):1495.

21. Petelin L, Trainer AH, Mitchell G, Liew D, James PA. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk management strategies in BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. Genet Med. ottobre 2018;20(10):1145–56.

22. King MC. Tamoxifen and Breast Cancer Incidence Among Women With Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA. 14 novembre 2001;286(18):2251.

23. Kote-Jarai Z, Powles TJ, Mitchell G, Tidy A, Ashley S, Easton D, Assersohn L, Sodha N, Salter J, Gusterson B, Dowsett M, Eeles R. BRCA1/BRCA2 mutation status and analysis of cancer family history in participants of the Royal Marsden Hospital tamoxifen chemoprevention trial. Cancer Lett. marzo

2007;247(2):259–65.

24. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, Walter LC, Church TR, Flowers CR, LaMonte SJ, Wolf AMD, DeSantis C, Lortet-Tieulent J, Andrews K, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Smith RA, Brawley OW, Wender R. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. JAMA. 20 ottobre 2015;314(15):1599.

25. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. maggio 2010;46(8):1296–316.

26. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, Mamounas E, Von Minckwitz G, Guarneri V, Partridge SC, Wright FC, Choi JH, Bhattacharyya M, Martincich L, Yeh E, Londero V, Houssami N. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. BMC Cancer. dicembre 2015;15(1):662.

27. Organisation mondiale de la santé, curatore. Breast tumours. 5th ed. Geneva: OMS; (World health organization classification of tumours).

28. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. Cancers. 25 agosto 2021;13(17):4287.

29. Lam AHK, Co MTH, Kwong A. Rare Breast Cancer Histotypes—A Retrospective Study and Literature Review. J Clin Med. 23 gennaio 2024;13(3):643.

30. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love

R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FCG, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version). Arch Pathol Lab Med. 1 luglio 2010;134(7):e48–72.

31. Villegas SL, Nekljudova V, Pfarr N, Engel J, Untch M, Schrodi S, Holms F, Ulmer HU, Fasching PA, Weber KE, Albig C, Heinrichs C, Marmé F, Hartmann A, Hanusch C, Schmitt WD, Huober J, Lederer B, Van Mackelenbergh M, Tesch H, Jackisch C, Rezai M, Sinn P, Sinn BV, Hackmann J, Kiechle M, Schneeweiss A, Weichert W, Denkert C, Loibl S. Therapy response and prognosis of patients with early breast cancer with low positivity for hormone receptors – An analysis of 2765 patients from neoadjuvant clinical trials. Eur J Cancer. maggio 2021;148:159–70.

32. Dieci MV, Griguolo G, Bottosso M, Tsvetkova V, Giorgi CA, Vernaci G, Michieletto S, Angelini S, Marchet A, Tasca G, Genovesi E, Cumerlato E, Lo Mele M, Conte P, Guarneri V. Impact of estrogen receptor levels on outcome in non-metastatic triple negative breast cancer patients treated with neoadjuvant/adjuvant chemotherapy. Npj Breast Cancer. 2 agosto 2021;7(1):101.

33. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 1 novembre 2013;31(31):3997–4013.

34. Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, Moreno-Aspitia A, Doi T, Sagara Y, Redfern C, Krop IE, Lee C, Fujisaki Y, Sugihara M, Zhang L, Shahidi J, Takahashi S. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low–Expressing Advanced Breast Cancer:

Results From a Phase Ib Study. J Clin Oncol. 10 giugno 2020;38(17):1887–96.

35. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Xu B, Wang X, Gil-Gil M, Li W, Pierga JY, Im SA, Moore HCF, Rugo HS, Yerushalmi R, Zagouri F, Gombos A, Kim SB, Liu Q, Luo T, Saura C, Schmid P, Sun T, Gambhire D, Yung L, Wang Y, Singh J, Vitazka P, Meinhardt G, Harbeck N, Cameron DA. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 7 luglio 2022;387(1):9–20.

36. Banerji U, Van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, Macpherson IR, Boni V, Rolfo C, De Vries EGE, Rottey S, Geenen J, Eskens F, Gil-Martin M, Mommers EC, Koper NP, Aftimos P. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. Lancet Oncol. agosto 2019;20(8):1124–35.

37. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M, Aebi S, André F, Barrios C, Bergh J, Bonnefoi H, Bretel Morales D, Brucker S, Burstein H, Cameron D, Cardoso F, Carey L, Chua B, Ciruelos E, Colleoni M, Curigliano G, Delaloge S, Denkert C, Dubsky P, Ejlertsen B, Fitzal F, Francis P, Galimberti V, Gamal El Din Mohamed Mahmoud H, Garber J, Gnant M, Gradishar W, Gulluoglu B, Harbeck N, Huang CS, Huober J, Ilbawi A, Jiang Z, Johnston S, Lee ES, Loibl S, Morrow M, Partridge A, Piccart M, Poortmans P, Prat A, Regan M, Rubio I, Rugo H, Rutgers E, Sedlmayer F, Semiglazov V, Senn HJ, Shao Z, Spanic T, Tesarova P, Thürlimann B, Tjulandin S, Toi M, Trudeau M, Turner N, Vaz Luis I, Viale G, Watanabe T, Weber WP, Winer EP, Xu B. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol. ottobre 2021;32(10):1216–35.

38. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. J Clin Oncol. 10 luglio 2010;28(20):3271–7.

39. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 11 novembre 2010;363(20):1938–48.

40. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Ann Surg Oncol. luglio 2018;25(7):1783–5.

41. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, Milandri C, Amadori D, Bravi M, Rossi D, Fattori PP, Pasquini E, Panzini I. Staging of Breast Cancer: New Recommended Standard Procedure. Breast Cancer Res Treat. marzo 2002;72(1):53–60.

42. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. The Breast. aprile 2012;21(2):112–23.

43. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, Di Terlizzi S, Piga A. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. Ann Oncol. febbraio 2005;16(2):263–6.

44. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. N Engl J Med. 17 ottobre 2002;347(16):1227–32.

45. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, Baaijens MH, Bogaerts J, Bartelink H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. aprile 2012;13(4):412–9.

46. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. N Engl J Med. 17 ottobre 2002;347(16):1233–41.

47. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G, Carli F,

Bruzzi P, Dozin B. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. Ann Oncol. giugno 2009;20(6):1001–7.

48. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. The Lancet. novembre 2011;378(9804):1707–16.

49. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 27 febbraio 2020;382(9):810–21.

50. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Andersen J, Patt D, Danso M, Ferreira M, Mouret-Reynier MA, Im SA, Ahn JH, Gion M, Baron-Hay S, Boileau JF, Ding Y, Tryfonidis K, Aktan G, Karantza V, O'Shaughnessy J. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 10 febbraio 2022;386(6):556–67.

51. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, Von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. The Lancet. luglio 2014;384(9938):164–72.

52. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, Smith BL, Alexander B, Moy B, Isakoff SJ, Parmigiani G, Trippa L, Bardia A. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer

Res. 15 giugno 2020;26(12):2838–48.

53. Zhang X. Molecular Classification of Breast Cancer: Relevance and Challenges. Arch Pathol Lab Med. 1 gennaio 2023;147(1):46–51.

54. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (Ebctcg). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. The Lancet. febbraio 2012;379(9814):432–44.

55. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (Ebctcg). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. The Lancet. agosto 2011;378(9793):771–84.

56. Bradley R, Braybrooke J, Gray R, Hills RK, Liu Z, Pan H, Peto R, Dodwell D, McGale P, Taylor C, Francis PA, Gnant M, Perrone F, Regan MM, Berry R, Boddington C, Clarke M, Davies C, Davies L, Duane F, Evans V, Gay J, Gettins L, Godwin J, James S, Liu H, MacKinnon E, Mannu G, McHugh T, Morris P, Read S, Straiton E, Jakesz R, Fesl C, Pagani O, Gelber R, De Laurentiis M, De Placido S, Gallo C, Albain K, Anderson S, Arriagada R, Bartlett J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, Brain E, Carey L, Coleman R, Cuzick J, Davidson N, Del Mastro L, Di Leo A, Dignam J, Dowsett M, Ejlertsen B, Goetz M, Goodwin P, Halpin-Murphy P, Hayes D, Hill C, Jagsi R, Janni W, Loibl S, Mamounas EP, Martín M, Mukai H, Nekljudova V, Norton L, Ohashi Y, Pierce L, Poortmans P, Pritchard KI, Raina V, Rea D, Robertson J, Rutgers E, Spanic T, Sparano J, Steger G, Tang G, Toi M, Tutt A, Viale G, Wang X, Whelan T, Wilcken N, Wolmark N, Cameron D, Bergh J, Swain SM. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. Lancet Oncol. marzo 2022;23(3):382–92.

57. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Breast Cancer Group, curatore. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 18 aprile 2012;

2021(2). Disponibile su: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006243.pub2

58. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY, Martinez Rodriguez JL, Campone M, Hamilton E, Sohn J, Guarneri V, Okada M, Boyle F, Neven P, Cortés J, Huober J, Wardley A, Tolaney SM, Cicin I, Smith IC, Frenzel M, Headley D, Wei R, San Antonio B, Hulstijn M, Cox J, O'Shaughnessy J, Rastogi P, on behalf of the monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2−, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 1 dicembre 2020;38(34):3987–98.

59. Von Minckwitz G, Procter M, De Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 13 luglio 2017;377(2):122–31.

60. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, Saleh M, Sehdev S, Provencher L, Semiglazov V, Press M, Sauter G, Lindsay MA, Riva A, Buyse M, Drevot P, Taupin H, Mackey JR. Phase III Study of Doxorubicin/Cyclophosphamide With Concomitant Versus Sequential Docetaxel As Adjuvant Treatment in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Normal, Node-Positive Breast Cancer: BCIRG-005 Trial. J Clin Oncol. 10 ottobre 2011;29(29):3877–84.

61. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 14 febbraio 2019;380(7):617–28.

62. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hickson I, Knights C, Martin NMB, Jackson SP, Smith

GCM, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature. aprile 2005;434(7035):917–21.

63. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, De Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1* - or *BRCA2* -Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 24 giugno 2021;384(25):2394–405.

64. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, Rastogi P, Cui K, Arahmani A, Aktan G, Armstrong AC, Arnedos M, Balmaña J, Bergh J, Bliss J, Delaloge S, Domchek SM, Eisen A, Elsafy F, Fein LE, Fielding A, Ford JM, Friedman S, Gelmon KA, Gianni L, Gnant M, Hollingsworth SJ, Im SA, Jager A, Jóhannsson ÓÞ, Lakhani SR, Janni W, Linderholm B, Liu TW, Loman N, Korde L, Loibl S, Lucas PC, Marmé F, Martinez De Dueñas E, McConnell R, Phillips KA, Piccart M, Rossi G, Schmutzler R, Senkus E, Shao Z, Sharma P, Singer CF, Španić T, Stickeler E, Toi M, Traina TA, Viale G, Zoppoli G, Park YH, Yerushalmi R, Yang H, Pang D, Jung KH, Mailliez A, Fan Z, Tennevet I, Zhang J, Nagy T, Sonke GS, Sun Q, Parton M, Colleoni MA, Schmidt M, Brufsky AM, Razaq W, Kaufman B, Cameron D, Campbell C, Tutt ANJ, Sevelda P, Haslbauer F, Penzinger M, Öhler L, Tinchon C, Greil R, Heibl S, Bartsch R, Wette V, Singer CF, Pasterk C, Helfgott R, Pristauz-Telsnigg G, Stöger H, Weltermann A, Egle D, Thiel I, Fuchs D, Rumpold H, Strasser-Weippl K, Rautenberg B, Müller V, Schmidt M, Paepke S, Aydogdu M, Thomssen C, Rom J, Mau C, Fasching P, Göhring UJ, Kühn T, Noeding S, Kümmel S, Hackmann J, Stickeler E, Joshi A, Dewar J, Friedlander M, Phillips KA, Antill Y, Woodward N, Abdi E, Tiley S, George M, Boadle D, Goodwin A, Van Der Westhuizen A, Kannourakis G, Murray N, McCarthy N, Kroep J, De Boer M, Heijns J, Jager A, Erdkamp F, Bakker S, Sonke GS, Sami A, Mackey J, Prady C, Eisen A, Desbiens C, Patocskai E, Ferrario C, Gelmon K, Bordeleau L, Chalchal H, Niraula S, Ido Wolf, Senkus E, Duhoux F, Randal

d'Hondt, Luce S, Roodenbeke D t'Kint D, Papadimitriou K, Borms M, Quaghebeur C, Jacot W, Brain E, Venat-Bouvet L, Lortholary A, Nowecki Z, Cardoso F, Hayward R, Bella S, Lazzaro MF, Pilnik N, Fein LE, Blajman C, Lerzo G, Varela M, Zarba JJ, Kaen D, Constanzo MV, Tio J, Siggelkow W, Jackisch C, Grischke EM, Zahm D, Tato-Varela S, Schmatloch S, Klare P, Stefek A, Rhiem K, Hoffmann O, Kümmel S, Deryal M, Gröll I, Ledwon P, Uleer C, Krabisch P, Potenberg J, Darsow M, Park-Simon TW, Höffkes HG, Emde TO, Graffunder G, Tomé O, Forstmeyer D, Terhaag J, Salat C, Kast K, Weniger S, Schreiber C, Heinrich B, Dieterich M, Wüllner MP, Conejero RA, García Sáenz JÁ, Martinez LC, Lanza AA, Murillo SM, Carrasco FH, Tormo SB, López IÁ, Delgado Mingorance JI, Gomez EÁ, Santisteban M, Jurado JC, Quiroga V, Borrego MR, Martínez De Dueñas E, Alés Martínez JE, De La Haba J, Jañez NM, Lescure ÁR, Torres AA, Crusades GL, González-Santiago S, Aragones AM, Ortega AL, Molins AB, Chacón López-Muñiz JI, Jiménez MM, Bertrán AS, Rodríguez C, Cortijo LG, Cretella E, Cortesi L, Ruggeri EM, Verusio C, Gori S, Bonetti A, Mosconi AM, Johannsson O, Jerusalem G, Neven P, Nagy T, Pinotti G, Colleoni MA, Bernardo A, Gianni L, Bucci E, Biganzoli L, Dedes K, Novak U, Zaman K, Braybrooke J, Winter M, Rea D, Kelleher M, Barrett S, Chan S, Hickish T, Hurwitz J, Conibear J, Jegannathen A, Parton M, Tutt A, Allerton R, Borley A, Armstrong A, Copson E, Levitt N, Abraham J, Perren T, Roylance R, Ishida K, Toyama T, Masuda N, Watanabe J, Tokunaga E, Kinoshita T, Rai Y, Takada M, Yanagita Y, Nakamura R, Nakayama T, Naoi Y, Iwata H, Nakamura S, Takahashi M, Aogi K, Tsugawa K, Mukai H, Takano T, Osaki A, Sato N, Yamauchi H, Tokuda Y, Ito M, Sugimoto T, Bahadur SW, Ganz PA, Lu MJ, Lu MJ, Mita MM, Waisman J, Polikoff JA, Telli ML, Seaward SA, Suga JM, Seaward SA, Suga JM, Durna LN, Carney JF, Menter A, Suga JM, Puthillath A, Polikoff JA, Suga JM, Rohatgi N, Suga JM, Polikoff JA, Polikoff JA, Feusner JH, Bobolis KA, Polikoff JA, Eisenberg PD, Suga JM, Polikoff JA, Wong D, Borges VF, Urquhart AT, Hofstatter EW, Hofstatter EW, Hofstatter EW, McCarron EC, Isaacs C, Herbolsheimer P, Varadarajan R, Raben A, Deveras RAE, Valdes-Albini F, Mahtani RL, Mahtani RL, Meisel JL, Sumrall BT, Jones CF, Ofori SN, Sumida KNM, Sumida KNM, Karwal M, Wilbur DW, Singh (Joe), Spector DM, Schallenkamp J, Merkel DE, Lo SS, Khosla PG, Cristofanilli M, Flaum L, Hoskins KF, Cobleigh MA, Lambiase

EA, Hahn OM, Oliff IA, Faller BA, Wade JL, Burhani ND, Wade JL, Gil A, Einhorn HE, Storniolo AMV, Chang BK, Kalra M, Robin EL, Ansari B, Sharma P, Dakhil SR, Dakhil SR, Deming RL, Cole JT, Cole JT, Cole JT, Hanson DS, Ochoa AC, Cole JT, Ochoa AC, Garber JE, Garber JE, Zimbler H, Armstrong DK, Tkaczuk KHR, Riseberg DA, Armstrong DK, O'Connor BM, Openshaw TH, Openshaw TH, Openshaw TH, Zakalik D, Vakhariya CM, Schott AF, Simon MS, Doyle TJ, Al Baghdadi T, VanderWoude A, Flynn PJ, Zera RT, Friday BEB, Ruddy KJ, Zera RT, Smith R, Flynn PJ, Ademuyiwa, Olabisi F, Ellis R, Carlson JW, Carlson JW, Marchello, T B, Levine EA, Marcom PK, Harkness CB, Tan AR, Charles WJ, Kuzma CS, Asaad S, Radford JE, Steen PD, Unnikrishnan M, Seeger GR, Leu KMH, Copur MS, Hauke RJ, Soori GS, Hauke RJ, Arrick BA, Reeder JG, Toppmeyer DL, Dayao ZR, Adams S, Andreopoulou E, Allison M, Anampa Mesias JD, Sharma R, Ramaswamy B, Gerds AT, Shenk RR, Gross HM, Trehan S, Gross HM, Gross HM, Gross HM, Shenk RR, Gross HM, Shenk RR, Razaq W, Mansoor AH, Hilton CJ, Brufsky AM, Huynh C, Chowdhury N, Domchek SM, Sigurdson ER, Cescon TP, Rovito MA, DeNittis AS, Vogel VG, Julian TB, Boyle LE, Baez-Diaz L, Brescia FJ, Doster JE, Siegel RD, Wong L, Patel T, Nangia JR, Jones CA, Cannon GM, Cannon GM, Bear HD, Vachhani H, Wilkinson M, Wood ME, Wood ME, Yan F, Sui X, Van Haelst CM, Specht JM, Zhuo Y, Qamar R, Ryan ML, Stockham A, Virani S, Qamar R, Gayle AA, Qamar R, Qamar R, Jubelirer SJ, Kurian S, Salkeni MA, Loman N, Linderholm B, Silander G, Hallbeck AL, Von Wachenfeldt Väppling A, Curtit E, Cardoso C, Braga S, Abreu M, Casa-Nova M, Nave M, Ciruelos Gil EM, Gelpi JB, Ortega AF, Padró JG, Bermejo De Las Heras B, Cao MG, Bañuelos JC, Company JA, Villaró GV, Estevez LG, Huober J, Busch S, Fehm T, Hahn A, Grafe A, Noesselt T, Dewitz T, Wagner H, Bechtner C, Weigel M, Kolberg HC, Decker T, Thomalla J, Hesse T, Harbeck N, Jens-Uwe Blohmer JS, Wolf Sütterlin M, Altena R, Chiu CF, Chen SC, Hou MF, Chang YC, Chen SH, Chen ST, Huang CS, Yeh DC, Yu JC, Tseng LM, Chung WP, Mailliez A, Petit T, Delaloge S, Lévy C, Dalivoust P, Extra JM, Mouret-Reynier MA, Hardy-Bessard AC, Simon H, L'Haridon T, Mege A, Giacchetti S, Chakiba-Brugere C, Gratet A, Pottier V, Ferrero JM, Tennevet I, Perrin C, Canon JL, Joris S, Shao Z, Xu B, Jiang Z, Sun Q, Shen K, Pang D, Zhang J, Wang S, Yang H, Liao N, Zheng H, Fu P, Song C, Wang

Y, Fan Z, Geng C, Tredan O, Landherr L, Kaufman B, Yerushalmi R, Uziely B, Conte P, Zamagni C, Bianchini G, De Laurentiis M, Tondini C, Gebbia V, Ciccarese M, Sarosiek T, Mackiewicz J, Słowińska A, Kalinka E, Huzarski T, Im SA, Jung KH, Sohn JH, Kim JH, Lee KS, Park YH, Lee KE, Chae YS, Cho EK. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. dicembre 2022;33(12):1250–68.

65. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, Debled M, Jacot W, Mouret-Reynier MA, Goncalves A, Dalenc F, Patsouris A, Ferrero JM, Levy C, Lorgis V, Vanlemmens L, Lefeuvre-Plesse C, Mathoulin-Pelissier S, Petit T, Uwer L, Jouannaud C, Leheurteur M, Lacroix-Triki M, Courtinard C, Perol D, Robain M, Delaloge S. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. Eur J Cancer. aprile 2020;129:60–70.

66. Bonotto M, Basile D, Gerratana L, Bartoletti M, Lisanti C, Pelizzari G, Vitale MG, Fanotto V, Poletto E, Minisini AM, Russo S, Andreetta C, Mansutti M, Fasola G, Puglisi F. Clinico-radiological monitoring strategies in patients with metastatic breast cancer: a real-world study. Future Oncol. settembre 2020;16(27):2059–73.

67. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer. agosto 2021;21(4):302–8.

68. Komorowski AS, Warner E, MacKay HJ, Sahgal A, Pritchard KI, Jerzak KJ. Incidence of Brain Metastases in Nonmetastatic and Metastatic Breast Cancer: Is There a Role for Screening? Clin Breast Cancer. febbraio 2020;20(1):e54–64.

69. Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, Van Gils CH, Van Der Wall E, Moelans CB, Van Diest PJ. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. JNCI J Natl Cancer Inst. 1 giugno 2018;110(6):568–80.

70. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen

E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantza V, Schmid P, Luis F, Gonzalo GA, Diego K, Ruben K, Matias M, Mirta V, Sally BH, Stephen B, Philip C, Sherene L, Dhanusha S, Andrea G, Donatienne T, Carlos B, Leandro B, Fabiano C, Ruffo DFJ, Roberto H, Domicio Carvalho L, Fernando Cezar Toniazzi L, Roberto Odebrecht R, Antonio Orlando SN, Felipe S, David C, Danielle C, Cristiano F, Xinni S, Joanne Y, Alejandro A, Carlos G, Claudio S, Cesar S, Eduardo Y, Alvaro GD, Jesus S, Petra H, Zdenek K, Bohuslav M, Katarina P, Jana P, Vesna G, Erik J, Jeanette J, Soren L, Tamas L, Herve B, Isabelle D, Anthony G, Anne-Claire HB, Luis T, Jens-Uwe B, Peter F, Dirk F, Nadia H, Jens H, Anna KFDS, Christian K, Sibylle L, Diana L, Tjoung-Won PS, Raquel Von S, Pauline W, Louis C, Ava K, Kai Cheong Roger N, Peter A, Tibor C, Zsuzsanna K, Laszlo L, Karoly M, Gabor R, John C, Catherine K, Seamus O, Saverio C, Antonietta Da, Enrico R, Tomoyuki A, Takaaki F, Kenichi I, Takashi I, Yoshinori I, Tsutomu I, Hiroji I, Yoshimasa K, Koji M, Yasuo M, Hirofumi M, Seigo N, Naoki N, Shoichiro O, Akihiko O, Yasuaki S, Eiji S, Masato T, Yuko T, Kenji T, Koichiro T, Junichiro W, Naohito Y, Yutaka Y, Teruo Y, Anita B, Mastura MY, Angel GV, Alejandro JR, Jorge MR, Flavia MV, Jessica RC, Karin B, Vivianne TH, David P, Ewa C, Ewa NZ, Zbigniew N, Barbara R, Joanna S, Cezary S, Rafal T, Bogdan Z, Alexander A, Natalia F, Oleg L, Andrey M, Vladimir M, Guzel M, Jin Hee A, Seock-Ah I, Keun Seok L, Kwong Hwa P, Yeon Hee P, Begona BDLH, Javier C, Josefina CJ, Luis DLCM, Jose GS, Maria G, Esther H, Esther ZA, Chien-Ting L, Mei-Ching L, Chiun-Sheng H, Chao-Jung T, Ling-Ming T, Cagatay A, Gul B, Irfan C, Erhan G, Seyda G, Nil MM, Mustafa O, Ozgur O, Sinan Y, Steve C, Janine G, Iain M, Peter S, Nicholas T, Mark T, Christopher T, Duncan W, Hryhoriy A, Oleksandr B, Igor B, Oleksii K, Olena K, Hanna K, Anna K, Iurii L, Alla N, Natalya O, Olga P, Andrii R, Sergii S, Yaroslav S, Dmytro T, Grygorii U, Ihor V, Sibel B, Madhu C, Michael C, Patrick C, Scott C, Jennifer D, Keerthi G, Jeffrey H, Kent H, William I, Randa L, Janice L, Raul M, Susan M, Rita N, Ira O, Coral O, Timothy P, Amit P, Brian P, Hope R, Irina R, Michael S, Robert S, Michael S, Laura S, Bradley S, Michaela T, Frances VA. 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. dicembre 2020;396(10265):1817–28.

71. Emens LA, Molinero L, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Diéras V, Iwata H, Barrios CH, Nechaeva M, Nguyen-Duc A, Chui SY, Husain A, Winer EP, Adams S, Schmid P. Atezolizumab and *nab* -Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. JNCI J Natl Cancer Inst. 2 agosto 2021;113(8):1005–16.

72. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, Rubovszky G, Yamashita T, Kaufman B, Lu YS, Inoue K, Pápai Z, Takahashi M, Ghaznawi F, Mills D, Kaper M, Miller M, Conte PF, Iwata H, Rugo HS. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2–negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. Ann Oncol. febbraio 2021;32(2):208–17.

73. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier MA, Sohn JH, Taylor D, Harnden KK, Khong H, Kocsis J, Dalenc F, Dillon PM, Babu S, Waters S, Deleu I, García Sáenz JA, Bria E, Cazzaniga M, Lu J, Aftimos P, Cortés J, Liu S, Tonini G, Laurent D, Habboubi N, Conlan MG, Bardia A. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol. 1 ottobre 2022;40(28):3246–56.

74. LINEE GUIDA CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO. AIOM. Published October 2023. https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-carcinoma-mammario-avanzato/.

75. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, Lin NU, Borges V, Abramson V, Anders C, Bedard PL, Oliveira M, Jakobsen E, Bachelot T, Shachar SS, Müller V, Braga S, Duhoux FP, Greil R, Cameron D, Carey LA, Curigliano G, Gelmon K, Hortobagyi G, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Palanca-Wessels MC, Walker L, Feng W, Winer EP. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 13 febbraio 2020;382(7):597–609.

76. Pavone G, Motta L, Martorana F, Motta G, Vigneri P. A New Kid on the Block: Sacituzumab Govitecan for the Treatment of Breast Cancer and Other Solid Tumors. Molecules. 1 dicembre 2021;26(23):7294.

77. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. N Engl J Med. 10 agosto 2017;377(6):523–33.

78. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im YH, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. N Engl J Med. 23 agosto 2018;379(8):753–63.

79. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. Annu Rev Pathol Mech Dis. 24 gennaio 2022;17(1):181–204.

80. Honrado E, Benítez J, Palacios J. Histopathology of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol. luglio 2006;59(1):27–39.

81. Frenel JS, Lusque A, Delaloge S, Ferrero JM, Bachelot T, Desmoulins I, Levy C, Eymard JC, Gonçalves A, Patsouris A, Reynier MAM, Thery MJC, Petit T, Cabel L, Uwer L, Debled M, Chevrot M, Mailliez A, Jacot W, De La Motte Rouge T. Efficacy of front-line treatment for hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer with germline BRCA1/2 mutation. Br J Cancer. 15 giugno 2023;128(11):2072–80.

82. De Talhouet S, Peron J, Vuilleumier A, Friedlaender A, Viassolo V, Ayme A, Bodmer A, Treilleux I, Lang N, Tille JC, Chappuis PO, Buisson A, Giraud S, Lasset C, Bonadona V, Trédan O, Labidi-Galy SI. Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. Sci Rep. 27 aprile 2020;10(1):7073.

83. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, Eccles B, Gerty S, Durcan LT, Jones L, Evans DG, Thompson AM, Pharoah P, Easton DF, Dunning AM, Hanby A, Lakhani S, Eeles R,

Gilbert FJ, Hamed H, Hodgson S, Simmonds P, Stanton L, Eccles DM. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. Lancet Oncol. febbraio 2018;19(2):169–80.

84. Mailliez A, D'Hondt V, Lusque A, Caron O, Cabel L, Goncalves A, Debled M, Gladieff L, Ferrero J, Petit T, Mouret-Reynier MA, Eymard J, Levy C, Uwer L, Leheurteur M, Desmoulins I, Bachelot T, Frenel J, De La Motte Rouge T, Simon G, Jacot W, Delaloge S. Survival outcomes of metastatic breast cancer patients by germline *BRCA1/2* status in a large multicenter real-world database. Int J Cancer. marzo 2023;152(5):921–31.

85. Song Y, Barry WT, Seah DS, Tung NM, Garber JE, Lin NU. Patterns of recurrence and metastasis in *BRCA1/BRCA2* -associated breast cancers. Cancer. 15 gennaio 2020;126(2):271–80.

86. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. Ginekol Pol. 30 settembre 2016;87(9):659–63.