



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E
GASTROENTEROLOGICHE

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

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

Direttore: Prof.ssa Valentina Guarneri

TESI DI LAUREA

**EVOLUZIONE TEMPORALE DI TRATTAMENTI
ED OUTCOMES DI PAZIENTI CON METASTASI
CEREBRALI DA CARCINOMA MAMMARIO**

RELATRICE: Dott.ssa Gaia Griguolo

CORRELATORE: Dott. Michele Bottosso

LAUREANDA: Eleonora Sartori

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

ABSTRACT	1
1.INTRODUZIONE	7
1.1 Il carcinoma mammario.....	7
1.1.1 Epidemiologia e patogenesi.....	7
1.1.2. Classificazione biologica del carcinoma mammario	8
1.1.3 Classificazione clinico-patologica del carcinoma mammario	10
1.1.4 Il carcinoma mammario metastatico: epidemiologia, prognosi e trattamento	11
1.2 Metastasi cerebrali da carcinoma mammario	13
1.2.1 Epidemiologia	13
1.2.2 Presentazione clinica	14
1.2.3 Diagnosi	15
1.2.4 Prognosi.....	15
1.2.5 Trattamento multidisciplinare delle metastasi cerebrali	16
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	23
3. MATERIALI E METODI	24
3.1 Pazienti.....	24
3.2 Analisi statistica	25
4. RISULTATI.....	26
4.1 Caratteristiche della popolazione	26
4.2 Trattamenti per le metastasi cerebrali.....	29
4.3 Sopravvivenza dalla diagnosi di metastasi cerebrali	31
4.4 Evoluzione temporale dei fattori prognostici per la sopravvivenza	35
5. DISCUSSIONE.....	39
6. CONCLUSIONI	45
BIBLIOGRAFIA.....	46

ABSTRACT

Background: Brain metastases generally represent a late complication in the natural history of breast cancer. The development of brain metastases is a major cause of morbidity and is typically associated with poor prognosis. Today, thanks to improved diagnostic techniques and the availability of effective therapeutic strategies, the number of breast cancer patients diagnosed with brain metastases is increasing. The management of these patients remains complex and based on a multidisciplinary personalized treatment.

The aim of this study is to assess how the characteristics of patients with cerebral metastases and therapeutic approaches have changed from 2000 to 2021. Moreover, we will assess trends in survival and prognostic factors.

Methods: In this study, a monocentric cohort of breast cancer patients diagnosed with cerebral metastases at the Istituto Oncologico Veneto IRCCS between 2000 and 2021 was evaluated. Based on the year of diagnosis of brain metastases, patients were divided into three groups: 2000-2007, 2008-2014 and 2015-2021. ER/PgR and HER2 expression were evaluated by immunohistochemistry analysis. Overall survival was defined as the time interval between the date of diagnosis of brain metastases and the date of the last follow-up or death and was calculated using the Kaplan-Meier method. For the evaluation of prognostic factors a univariate and multivariate Cox regression model was used.

Results: The study included 343 patients: 50 in the 2000-2007 group, 123 in the 2008-2014 group and 170 in the 2015-2021 group.

Over the three time periods, we observed a significant increase in brain metastases at first diagnosis of metastatic disease (from 8% to 29.4% in the most recent) and a significant improvement in performance status at time of brain metastases diagnosis, as assessed by Karnofsky Performance Status.

In addition, the number of patients also diagnosed with leptomeningeal disease at time of diagnosis of brain metastases significantly increased over time ($p=0.049$).

We also observed significant changes in the therapeutic strategies used to treat patients with brain metastases, with an increase over time in the use of stereotactic radiotherapy/radiosurgery (6% in the first group to 34.9% in the third group, $p<0.001$) and a significant increase in the number of locoregional treatments used in each single patient. As for systemic therapy, we observed a significant increase in both use of anti-HER2 treatment (28% in 2000-2007, 74.4% in 2008-2014 and 84.6% in 2015-2021, $p<0.001$) and the number of anti-HER2 lines, as well as in the use of endocrine treatment (18.2% in the first group, 33.7% in the second group, 43.5% in the third group, $p=0.039$) after the diagnosis of brain metastases.

Over the time period assessed, we did not observe significant improvements in the overall survival of breast cancer patients diagnosed with brain metastases (overall median OS 6.4 months in the first group, 7.6 months in the second group and 7.9 months in the third group), as well as, specifically, in patients HR+/HER2- ($p=0.722$), HR+/HER2+ ($p=0.384$) and triple negative breast cancer ($p=0.509$). On the contrary, we observed a significant improvement OS for patients with HER2+ breast cancer (median OS 6.2 months in the 2000-2007 time group, 7.6 months in the 2008-2014 group, 23.6 months in the 2015-2021 group; $p=0.005$).

Consistently, over the time period assessed, HER2 positive status progressively became a positive prognostic factor: mOS 14.4 months for HER2+ and 5.7 months for HER2-breast cancer patients in the 2008-2014 period, significant at univariate analysis; mOS 15.9 months for HER2+ and 5.5 months for HER2-breast cancer patients in the 2015-2021 period, significant at both univariate and multivariate analysis. In addition, the presence of extracranial metastases progressively became a negative prognostic factor, while control of extracranial disease became a positive prognostic factor. Over the time period assessed, age progressively lost its significance as a prognostic factor. Performance status and the presence of leptomeningeal involvement remained significant prognostic factors across all time period.

Conclusions: This study showed that, despite numerous therapeutic advances in recent years, the prognosis of patients with brain metastases remains poor. A significant improvement of overall survival over time was patients with HER2+ breast cancer. Moreover, we observed an evolution in significant prognostic factors in breast cancer patients diagnosed with brain metastases.

ABSTRACT

Razionale: La comparsa di metastasi cerebrali rappresenta generalmente una complicanza tardiva nella storia naturale del carcinoma mammario. Lo sviluppo di metastasi cerebrali risulta essere una delle cause principali di morbilità ed è tipicamente associato ad una prognosi infausta. Oggi, grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche e alla disponibilità di nuove strategie terapeutiche che controllano efficacemente la neoplasia a livello extracranico, il numero di pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario è in aumento. La gestione di tali pazienti rimane complessa e basata su un trattamento multidisciplinare e personalizzato per il singolo paziente.

Il presente studio ha l'obiettivo di analizzare come si siano modificate le caratteristiche di pazienti con metastasi cerebrali e come si siano evoluti gli approcci terapeutici dal 2000 al 2021. Valuteremo, inoltre, eventuali modifiche nella sopravvivenza e nei fattori prognostici avvenute in questo periodo di tempo.

Materiali e metodi: In questo studio è stata analizzata una coorte monocentrica di pazienti con carcinoma mammario diagnosticati con metastasi cerebrali presso l'Istituto Oncologico Veneto IRCCS tra il 2000 e il 2021. In base all'anno di diagnosi di metastasi cerebrali, i pazienti sono stati divisi in tre gruppi temporali: 2000-2007, 2008-2014, 2015-2021. L'espressione di ER/PgR e l'espressione di HER2 sono state valutate mediante analisi immunohistochimica. La sopravvivenza globale è stata definita come l'intervallo di tempo intercorso tra la data di diagnosi di metastasi cerebrali e la data dell'ultimo follow up o di morte ed è stata calcolata utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Per la valutazione dei fattori prognostici si sono utilizzati modelli di regressione Cox univariato e multivariato.

Risultati: Il presente studio ha incluso 343 pazienti: 50 nel gruppo 2000-2007, 123 nel gruppo 2008-2014 e 170 nel gruppo 2015-2021.

Nel periodo di tempo preso in analisi, abbiamo osservato un significativo incremento nella percentuale di pazienti diagnosticati con metastasi cerebrali già al momento della prima diagnosi di malattia metastatica (dall'8% nel primo periodo al 29,4% nel più recente) e un significativo miglioramento delle condizioni generali dei pazienti, valutato mediante Karnofsky Performance Status (KPS), al momento della diagnosi. E' stato, inoltre, osservato un aumento significativo nella percentuale di pazienti che presentava anche coinvolgimento leptomeningeo al momento della diagnosi di malattia cerebrale.

Abbiamo inoltre osservato significative modifiche nelle strategie terapeutiche utilizzate per pazienti con metastasi cerebrali nel periodo di tempo preso in analisi. Infatti, mentre la percentuale di pazienti trattate con neurochirurgia è rimasto sostanzialmente invariato, si è osservato un progressivo aumento nella percentuale di pazienti trattate con radioterapia stereotassica (dal 6% del primo gruppo al 34,9% del terzo gruppo, $p < 0,001$) e nel numero di trattamenti locoregionali ricevuti. Per quanto riguarda i trattamenti sistemici, abbiamo osservato un significativo aumento sia nell'utilizzo di trattamenti anti-HER2 (28% nel 2000-2007, 74,4% nel 2008-2014, e 84,6% nel 2015-2021, $p < 0,001$) che nel numero di linee di terapia anti-HER2 ricevute e nell'utilizzo di terapie ormonali (18,2% nel primo gruppo, 33,7% nel secondo gruppo, 43,5% nel terzo gruppo, $p = 0,039$).

Non abbiamo osservato significative variazioni nella sopravvivenza globale (OS) delle pazienti nel periodo preso in esame, né per quanto riguarda la coorte di studio (6,4 mesi nel primo gruppo, 7,6 mesi nel secondo gruppo e 7,9 mesi nel terzo gruppo), che specificamente nei sottotipi HR+/HER2- ($p = 0,722$), HR+/HER2+ ($p = 0,384$) e triplo negativo ($p = 0,509$). Al contrario, è stato osservato un significativo miglioramento nella sopravvivenza globale dal momento della diagnosi di metastasi cerebrali nel sottogruppo di pazienti HR-/HER2+ (mOS 6,2 mesi nel 2000-2007, 7,6 mesi nel 2008-2014, 23,6 mesi nel 2015-2021; $p = 0,005$).

Consistentemente, lo stato positivo di HER2 è diventato progressivamente un fattore prognostico positivo nel periodo in esame: mOS 14,4 mesi per carcinoma mammario HER2+ e 5,7 mesi per HER2- nel periodo 2008-2014, significativa alla analisi univariata; mOS 15,9 mesi per carcinoma mammario HER2+ e 5,5 mesi per HER2- nel periodo 2015-2021, significativa sia all'analisi univariata e multivariata. Inoltre, la presenza di metastasi extracraniche è diventata progressivamente un fattore prognostico negativo, ed il controllo della malattia extracranica è diventato un fattore prognostico positivo. Nel corso del periodo di tempo valutato, l'età ha progressivamente perso il suo significato come fattore prognostico, mentre performance status e la presenza di coinvolgimento leptomeningeo si sono mantenuti fattori prognostici significativi in tutti i periodi di tempo considerati.

Conclusioni: Questo studio ha mostrato come, nonostante i numerosi progressi terapeutici negli ultimi anni, la prognosi dei pazienti con metastasi cerebrali rimane infausta. È stato tuttavia osservato un miglioramento significativo nella sopravvivenza globale di pazienti con carcinoma mammario HR-/HER2+ nel corso del periodo di tempo analizzato.

Abbiamo inoltre osservato anche un'evoluzione dei fattori prognostici significativi in pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario nel corso del tempo.

1.INTRODUZIONE

1.1 Il carcinoma mammario

1.1.1 Epidemiologia e patogenesi

Il carcinoma mammario rappresenta il tumore maligno più frequentemente diagnosticato nel sesso femminile e la principale causa di morte per cancro nelle donne nel mondo (1). Nel 2020 si sono registrati 2,3 milioni di diagnosi di carcinoma mammario e 685.000 decessi a livello globale.

Si stima che negli Stati Uniti circa una donna su 8 svilupperà un carcinoma mammario nell'arco della sua vita. Anche gli uomini si ammalano, sebbene molto più raramente rispetto alle donne (la probabilità scende a 1 su 833) (2,3).

In Italia, nelle donne un tumore maligno su tre (esclusi i carcinomi cutanei non melanoma) è rappresentato dal carcinoma mammario. Nel 2022, sono state infatti stimate circa 55.700 nuove diagnosi di carcinoma mammario, con un incremento dello 0.5% rispetto al 2020 (4,5) seppure con un'ampia variabilità geografica legata principalmente ad una maggiore diffusione delle campagne di screening e alla presenza di fattori di rischio differenti nelle regioni del Nord rispetto al Centro-Sud. (6) Si stima inoltre che in Italia vivano 834.000 donne che hanno avuto una diagnosi di tumore alla mammella con un tasso di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi pari all'88%. (4)

Il carcinoma mammario presenta una patogenesi complessa e multifattoriale a cui concorrono diversi fattori genetici e ambientali.

Sono stati identificati diversi fattori di rischio non genetici, tra cui fattori riproduttivi (gravidanza tardiva, nulliparità, menarca precoce, menopausa tardiva e mancato allattamento al seno), maggiore densità del tessuto mammario, assunzione di terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa e/o di contraccettivi orali (seppur con impatto variabile a seconda della composizione, dosaggio e durata del trattamento), fattori dietetici (obesità, consumo di alcol) e la pregressa irradiazione della parete toracica.

Nella maggior parte dei casi, il carcinoma mammario insorge su base sporadica, tuttavia, circa il 5-10% è legato a fattori ereditari. Le alterazioni più frequentemente coinvolte sono mutazioni patogenetiche dei geni BRCA1 e BRCA2 (localizzati rispettivamente sul cromosoma 17 e sul cromosoma 13), responsabili di più di un quarto di tutte le forme ereditarie; più raramente sono coinvolti altri geni quali TP53 (sindrome di Li Fraumeni), ATM, PALB2, PTEN (sindrome di Cowden) e STK11 (sindrome di Peutz-Jeghers) (7,8). Inoltre, la presenza di una familiarità per carcinoma mammario, anche al di fuori di un quadro di ereditarietà, è un noto fattore di rischio per carcinoma mammario, con la presenza di un familiare di primo grado affetto che si associa a quasi un raddoppiamento del rischio di sviluppare carcinoma mammario rispetto alla popolazione priva di familiarità.

Dal punto di vista clinico, il carcinoma mammario viene frequentemente diagnosticato come asintomatico (per riscontro strumentale in corso di controlli senologici o campagne di screening mammografico), mentre più raramente può manifestarsi sotto forma di nodulo palpabile, cambiamento nelle dimensioni o nella forma di una mammella, alterazioni del capezzolo (retrazione, ulcerazione o eczema), secrezioni anomale o alterazioni cutanee (arrossamento, ispessimento, pelle “a buccia d’arancia”) (9). In rari casi, la diagnosi di carcinoma mammario avviene in presenza di linfadenopatie palpabili, dolore addominale o scheletrico, tosse, dispnea, cefalea, o segni o sintomi neurologici suggestivi di malattia metastatica.

1.1.2. Classificazione biologica del carcinoma mammario

Biologicamente, il carcinoma mammario è una patologia estremamente eterogenea. Dal punto di vista molecolare, mediante l’analisi dei profili di espressione genica, sono stati individuati quattro sottotipi di carcinoma mammario: Luminal-A, Luminal-B, HER2-enriched e Basal-like.

Il Luminal-A è il sottotipo più comune (50-60%), caratterizzato da una marcata espressione dei recettori ormonali e attivazione delle pathway cellulari ad essi correlate. Da un punto di vista istologico, le neoplasie Luminal-A si caratterizzano per l’espressione di entrambi i recettori ormonali

(recettore per estrogeno [ER] e recettore per progesterone [PgR]), basso grado istologico, basso pleomorfismo nucleare e da scarsa attività mitotica. I pazienti con carcinoma mammario Luminal-A presentano generalmente una buona prognosi e tassi di recidiva significativamente inferiore rispetto agli altri sottotipi, con comparsa di metastasi prevalentemente a livello osseo.

Il sottotipo Luminal-B costituisce circa il 15-20% dei carcinomi mammari. Dal punto di vista dell'espressione genica si caratterizza per una marcata espressione dei recettori ormonali e attivazione delle pathway cellulari ad essi correlate, associata tuttavia ad una marcata espressione di geni legati alla proliferazione. Istologicamente, presenta più frequentemente, rispetto al sottotipo Luminal-A un grado istologico elevato ed un indice proliferativo più elevato. Clinicamente, inoltre, si caratterizza per una prognosi peggiore rispetto al Luminal-A, con più alti tassi di recidiva e la presenza più frequente di metastasi in sede viscerale.

Il sottotipo HER2-enriched (15-20%) costituisce circa il 15-20% dei carcinomi mammari. Dal punto di vista dell'espressione genica si caratterizza per una marcata espressione di ERBB2, il gene che codifica per HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2), altri geni appartenenti allo stesso amplicone ed una attivazione delle pathways cellulari correlate all'attivazione di HER2. A questo si associa una marcata espressione di geni legati alla proliferazione. Clinicamente si caratterizza per un comportamento biologico estremamente aggressivo, in assenza di trattamenti specifici, e per un elevato tasso di recidive, in particolar modo a livello viscerale e del sistema nervoso centrale. Istologicamente, si associa più frequentemente a neoplasie con iperespressione/amplificazione di HER2, elevato indice proliferativo e bassa o nessuna espressione dei recettori ormonali.

Solo una minoranza di carcinomi mammari (circa il 10%) è rappresentata dal sottotipo Basal-like. Dal punto di vista dell'espressione genica si caratterizza per una elevata espressione di marcatori mioepiteliali basali (CK5, CK14, CK17 e laminina), elevata espressione di geni legati alla proliferazione e bassa espressione dei recettori ormonali ed HER2 (e delle pathway cellulari ad essi collegate). Istologicamente, si associa più frequentemente a neoplasie con alto grado nucleare ed elevato indice proliferativo che non esprimono ER, PR e HER2.

Dalle analisi di microarray e di immunohistochimica si è riscontrato che il sottotipo Basal-like costituisce circa i tre quarti dei carcinomi mammari correlati al gene BRCA1. (14)

1.1.3 Classificazione clinico-patologica del carcinoma mammario

Nella pratica clinica, ai fini prognostici e di definizione del trattamento, i carcinomi mammari sono classificati utilizzando la valutazione mediante immunohistochimica (IHC) dell'espressione dei recettori ormonali, di HER2 e di Ki-67. Utilizzando tali parametri è possibile suddividere i carcinomi mammari in Luminal-A like, Luminal-B like, HER2 positivo, e triplo negativo, sottogruppi che presentano un'elevata, ma non completa, concordanza con i sottotipi molecolari.

Secondo le nuove raccomandazioni ASCO-CAP sulla determinazione mediante IHC dei recettori ormonali, si considerano positivi per i recettori ormonali i carcinomi mammari che presentano $\geq 1\%$ di cellule tumorali immunoreattive per ER e/o PgR (10,12). Tuttavia, vi è ancora un'ampia discussione sul reale impatto clinico di una bassa positività per ER (ER-low) ossia, nei casi in cui la percentuale di cellule tumorali reattive per ER è compresa nel range 1-10%, (2-3% di tutti i carcinomi ER positivi). (11) Lo stato dei recettori ormonali ha sia valore prognostico che predittivo: maggiore è il numero di cellule positive, maggiore è il beneficio atteso dalle terapie ormonali (10).

Un altro parametro anatomo-patologico fondamentale per la classificazione clinica del carcinoma mammario è lo stato di HER2.

HER2 fa parte della famiglia delle tirosin-chinasi di membrana ed è codificata dal gene ERBB2, un proto-oncogene mappato sul cromosoma 17q21. HER2 non ha ligandi noti, ma si attiva mediante omodimerizzazione o mediante eterodimerizzazione con un altro membro della famiglia EGFR (13).

Una prima valutazione di HER2 viene eseguita mediante IHC: vengono, quindi, considerati HER2 positivi i carcinomi mammari che presentano una franca iperespressione di HER2 (score 3+) e negativi quelli con uno score 0 o

1+ alla valutazione immunohistochimica; nel caso di neoplasie con score 2+ (borderline) è necessario dimostrare l'amplificazione del gene mediante ibridazione in situ (ISH). (16,17) La positività di HER2 (iperspressione/aplificazione genica) ha un noto valore prognostico negativo, ma si associa anche alla sensibilità ai farmaci a bersaglio molecolare anti-HER2 (valore predittivo positivo).

1.1.4 Il carcinoma mammario metastatico: epidemiologia, prognosi e trattamento

Si stima che circa il 20-30% dei carcinomi mammari svilupperà metastasi nel corso del tempo, mentre il 6-10% presenta una malattia metastatica già alla prima diagnosi (definita carcinoma mammario metastatico de novo). (19)

I tumori HR+ rappresentano circa 70-80% dei carcinomi mammari, con tassi più elevati nella popolazione post-menopausale (12). Presentano generalmente una buona prognosi e un rischio di recidiva inferiore rispetto agli altri sottotipi. In questo sottotipo, le recidive si verificano principalmente a livello osseo, mentre la diffusione a livello epatico, polmonare e cerebrale viene riscontrata in meno del 10% dei casi. (13) Il trattamento dei carcinomi mammari metastatici HR+/HER2- si basa principalmente su sequenze di terapia endocrina (inibitori dell'aromatasi o Fulvestrant +/- LHRH analogo) associata o meno a terapie biologiche (CDK4/6 inibitori, inibitori di mTOR o PIK3CA). Inoltre, se sono presenti mutazioni germinali patogenetiche a carico dei geni BRCA1/2 è possibile utilizzare anche gli inibitori di PARP come trattamento a bersaglio molecolare (15). Quando non è più possibile considerare la malattia ormonoresponsiva o in presenza di crisi viscerale, si ricorre anche nel carcinoma mammario HR+/HER2- a linee sequenziali di chemioterapia.

I carcinomi mammari HER2+ rappresentano circa il 15-20% dei carcinomi mammari. La positività per HER2 conferisce un comportamento biologico e clinico più aggressivo con una maggior propensione a metastatizzare a livello cerebrale e viscerale. Circa la metà dei carcinomi mammari HER2+ co-esprime anche i recettori ormonali. In assenza di trattamento mirato, i carcinomi mammari HER2+ hanno una prognosi infausta.

Presentano una particolare sensibilità a determinati agenti antineoplastici come le antracicline e una relativa resistenza agli agenti ormonali (13).

Il trattamento sistemico del carcinoma mammario metastatico HER2+ si basa principalmente su sequenze di farmaci anti-HER2, talora associati a farmaci chemioterapici. Attualmente, abbiamo a disposizione numerose terapie mirate contro HER2: gli anticorpi monoclonali Trastuzumab e Pertuzumab (che possono essere associati determinando un doppio blocco anti-HER2 e rappresentano ad oggi il trattamento di prima scelta per il trattamento di prima linea del carcinoma mammario HER2 metastatico in associazione ad un taxano), i coniugati farmaco-anticorpo Trastuzumab emtansine e Trastuzumab deruxtecan (anticorpo monoclonale associato ad una citotossina) e gli inibitori tirosin-chinasici (TKI) Tucatinib, Lapatinib e Neratinib. (4,15)

Il carcinoma triplo negativo viene così definito in quanto non esprime né recettori ormonali né HER2. Rappresenta una minoranza dei carcinomi mammari (circa il 10%) ed è caratterizzato da un'alta aggressività e da una prognosi sfavorevole rispetto agli altri sottotipi. Rispetto agli altri sottotipi, si presenta più frequentemente in donne giovani (fattori di rischio associati ad una maggiore probabilità di sviluppare un carcinoma mammario triplo-negativo sono l'età <50 anni o lo stato premenopausale) o di etnia afroamericana, e rappresenta il sottotipo di carcinoma mammario più frequentemente diagnosticato in pazienti portatrici di mutazioni patogenetiche del gene BRCA1 (70%) (18).

Non potendo beneficiare né delle terapie ormonali né dei trattamenti anti-HER2, il trattamento dei carcinomi mammari metastatici triplo negativi si basa principalmente sulla chemioterapia, eventualmente in associazione ad agenti biologici. Nei carcinomi mammari triplo-negativi che esprimono PD-L1 è possibile utilizzare l'immunoterapia con farmaci anti PD-1/PD-L1 in associazione alla chemioterapia come trattamento di prima linea. Nelle pazienti portatrici di mutazioni patogenetiche germinali di BRCA1/2 è possibile ricorrere agli inibitori di PARP (Olaparib e Talazoparib). Inoltre, in linee successive di terapia, è da poco possibile utilizzare il farmaco-anticorpo coniugato anti-Trop2 Sacituzumab govitecan (4,15).

Indipendentemente dal sottotipo, i tassi di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi sono superiori al 91% nella malattia in stadio precoce, mentre calano progressivamente nella malattia localmente avanzata e metastatica. In particolare, le percentuali di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di malattia metastatica sono inferiori al 50% in tutti i sottotipi di carcinoma mammario, raggiungendo il 12% nel carcinoma HR-/HER2- (triplo negativo) (20).

1.2 Metastasi cerebrali da carcinoma mammario

1.2.1 Epidemiologia

Dopo il carcinoma polmonare, il carcinoma mammario rappresenta la seconda neoplasia primitiva per frequenza come causa di metastasi a livello cerebrale. Le metastasi cerebrali da carcinoma mammario sono diagnosticate comunemente in pazienti con malattia in stadio avanzato (sono descritte in circa il 10-15% dei pazienti con carcinoma mammario metastatico), in cui rappresentano frequentemente un evento tardivo (che compare dopo la diffusione in altri organi come ossa, polmoni e fegato), mentre sono relativamente infrequenti alla prima diagnosi di malattia metastatica (21).

Tuttavia, studi autoptici hanno riscontrato la presenza di lesioni cerebrali in un numero maggiore (fino al 30%) di pazienti deceduti per carcinoma mammario (22,23).

L'incidenza di metastasi cerebrali è aumentata negli ultimi anni probabilmente come conseguenza della più prolungata sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico e del maggior utilizzo di tecniche di imaging più avanzate.

L'incidenza di lesioni metastatiche in sede cerebrale è influenzata dal sottotipo tumorale: è infatti più bassa nei pazienti con carcinomi mammari HR+/HER2- metastatici (frequenza <10%) e nettamente più elevata nei pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ (30-50%, anche in presenza di un buon controllo extracranico di malattia) (35) e triplo negativo (fino ad un terzo dei pazienti sviluppa metastasi cerebrali, comunemente in concomitanza a progressione extracranica di malattia) (22,35).

Tra i fattori di rischio per la comparsa di metastasi cerebrali, oltre al sottotipo HER2+ e triplo negativo, sono stati anche riportati la giovane età, un grado istologico più elevato ed alti indici di proliferazione (Ki67), nonché uno stadio più avanzato di malattia alla diagnosi (tumore primitivo di grandi dimensioni e/o positività dei linfonodi ascellari) (24).

1.2.2 Presentazione clinica

Si ritiene che le metastasi cerebrali si sviluppino per disseminazione ematogena di cellule neoplastiche. Le più frequenti localizzazioni sono il lobo frontale (16%), il cervelletto (33%) e il tronco encefalico (29,31), tuttavia sono state osservate differenze nella distribuzione delle sedi di metastasi in base al sottotipo. Le neoplasie HER2+ hanno infatti minore probabilità di metastatizzare nei lobi frontali o in regione sottocorticale, mentre le neoplasie HR+/HER2- coinvolgono meno frequentemente il lobo occipitale e il cervelletto (30). La maggior parte dei pazienti diagnosticati con metastasi cerebrali da carcinoma mammario presenta lesioni multiple. Inoltre, il carcinoma mammario rappresenta, tra i tumori solidi, una delle più frequenti cause di carcinosi leptomeningea.

La diffusione leptomeningea può avvenire attraverso molteplici vie: ematogena, per estensione diretta, per trasporto attraverso il plesso venoso ed estensione lungo i nervi o i vasi linfatici perineurali (31). Lo sviluppo e la crescita delle metastasi cerebrali possono interferire con la normale funzione del tessuto cerebrale, danneggiandola attraverso invasione, distruzione o compressione dei tessuti adiacenti, occupazione dello spazio e conseguente aumento della pressione intracranica, blocco della normale circolazione del liquido cerebrospinale o sanguinamento.

I segni e i sintomi si sviluppano generalmente in poche settimane e variano in base alla localizzazione, alle dimensioni e alla velocità di crescita della/e metastasi. I più comuni sono cefalea, vertigini, nausea e vomito, deficit neurologici focali (deficit motori o sensitivi, disturbi visivi, afasia, disturbi dell'equilibrio, amnesia, cambiamenti della personalità) o crisi epilettiche. (27)

1.2.3 Diagnosi

In presenza di segni o sintomi suggestivi di metastasi cerebrali, il sospetto deve essere confermato tramite tecniche di imaging, tra le quali la TAC e la RMN con e senza mezzo di contrasto. Quest'ultima rappresenta ad oggi la metodica di prima scelta per la diagnosi di metastasi cerebrali in quanto più sensibile rispetto alle altre (32). Ai fini di ottenere la massima sensibilità diagnostica è raccomandato di ottenere immagini nelle sequenze pesate in T1, T2 e/o T2-FLAIR (T2-fluid attenuated inversion recovery) e DWI (diffusion-weighted imaging).

Le più recenti linee guida EANO-ESMO suggeriscono come lo screening cerebrale possa essere considerato in pazienti ad alto rischio (carcinomi mammari HER2+ e triplo negativi in stadio IV) poiché una diagnosi precoce potrebbe consentire un trattamento localizzato e meno tossico, con conseguenti migliori outcomes. (33) Un approfondimento diagnostico con puntura lombare per lo studio del liquor può trovare indicazione in specifiche situazioni in cui la sintomatologia clinica (mal di testa, neuropatia cranica, alterazioni della cognizione) o i reperti radiologici pongano il sospetto di una diffusione leptomeningea di malattia (34).

1.2.4 Prognosi

Sebbene oggi i pazienti con carcinoma mammario metastatico vivano generalmente più a lungo, lo sviluppo di metastasi cerebrali si associa, in tutti i sottotipi di malattia, ad una peggiore prognosi. Inoltre, le metastasi cerebrali rappresentano una delle principali cause di morbidità, associate a deficit neurologici progressivi, le quali determinano una riduzione della qualità di vita (22). Pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario triplo negativo (HR-/HER2-) presentano generalmente una sopravvivenza più breve, mentre i pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario HER2+ presentano una sopravvivenza più lunga rispetto agli altri sottotipi. In particolare, nella coorte francese real-world ESME, è stato descritto un tempo mediano di sopravvivenza dalla diagnosi di metastasi cerebrali di 18,9 mesi

per pazienti con carcinoma mammario HER2+/HR+, 13,1 mesi per pazienti con carcinoma mammario HER2+/HR-, 4,4 mesi per pazienti con carcinoma mammario triplo negativo e 7.1 mesi per pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- (36).

Nei pazienti con diagnosi di metastasi cerebrali con carcinoma mammario sono stati identificati diversi fattori clinici e patologici che impattano sulla prognosi del paziente. In particolare, i principali fattori prognostici identificati sono il Performance Status (laddove si utilizzi lo score di Karnofsky a punteggi $KPS \geq 70$ si associano ad un significativo prolungamento della sopravvivenza dalla diagnosi di metastasi cerebrali), l'età del paziente, il numero di metastasi cerebrali, il sottotipo biologico del carcinoma mammario, la presenza/assenza di malattia a livello extracranico e, in alcune coorti, il controllo di malattia extracranica (37,38).

Ad oggi, disponiamo di numerosi score prognostici in grado di predire la prognosi di pazienti con metastasi cerebrali e utili a guidare il processo di decisione terapeutica. Tra questi, i più utilizzati sono il Breast-Graded Prognostic Assessment (Breast-GPA) nella sua forma originale e in quella modificata (mB-GPA) che considera, oltre all'età, al KPS e al sottotipo tumorale, anche il numero di metastasi cerebrali. Recentemente il B-GPA è stato ulteriormente aggiornato, includendo anche la presenza di metastasi extracraniche ai precedenti fattori (39,40,41).

1.2.5 Trattamento multidisciplinare delle metastasi cerebrali

Il trattamento dei pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario è un trattamento multidisciplinare che si avvale sia di approcci locali (neurochirurgia e radioterapia) sia di approcci sistemici (chemioterapia, ormonoterapia, immunoterapia e terapie a target molecolare), talora combinati tra loro.

La strategia di trattamento viene personalizzato per il singolo paziente, tenendo conto dei fattori prognostici e dei fattori predittivi già citati.

Terapie locali: neurochirurgia, WBRT e SRS/SRT

La neurochirurgia viene utilizzata in pazienti con un buon Performance Status, con metastasi solitarie o in numero molto limitato (≤ 3), specialmente se di grandi dimensioni ($> 3\text{cm}$) e sintomatiche a causa dell'importante effetto massa (42,43). La chirurgia può, infatti, determinare un miglioramento rapido dei deficit focali o dei sintomi da ipertensione intracranica e permette un più rapido tapering degli steroidi. Inoltre, lo studio anatomico-patologico e molecolare sul pezzo operatorio permette di confermare la diagnosi istologica e valutare i marcatori predittivi (ER/PgR, HER2, PD-L1, BRCA1/2, PIK3CA) utili per guidare la scelta della terapia (44). Tuttavia, la posizione anatomica delle lesioni cerebrali ed il rischio di possibili complicanze legate all'intervento può rappresentare una possibile limitazione alla neurochirurgia. Per quanto riguarda la tecnica chirurgica, la resezione in blocco è generalmente raccomandata per il minor rischio di disseminazione leptomeningea e il più basso rischio di recidiva locale rispetto alla resezione frammentaria. Seppur ancora raramente utilizzato è possibile utilizzare un approccio di chirurgia endoscopica per le lesioni intraventricolari e trans-sfenoidali, mentre l'acido 5-aminolevulinico (5-ALA) si è dimostrato un reagente promettente per il rilevamento fotodinamico di eventuale tessuto tumorale residuo (45).

Per la maggior parte dei pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario, la radioterapia rappresenta il principale approccio locale.

In particolare, la radioterapia pancencefalica o whole-brain radioterapy (WBRT) ha rappresentato a lungo il trattamento radioterapico standard per la maggior parte dei pazienti con metastasi cerebrali, avendo come finalità il controllo delle metastasi macroscopiche e l'eradicazione di focolai microscopici. Generalmente, viene somministrata una dose totale di 20-30 Gray in 5-10 frazioni, con frazioni giornaliere di 3-4 Gy. Il suo utilizzo riesce ad ottenere un buon controllo locale della malattia (44).

Oggi, la WBRT dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di multiple metastasi cerebrali non candidabili a radiochirurgia stereotassica (SRS), tenendo conto di sintomatologia, numero, sede e dimensioni delle lesioni e della disponibilità di trattamenti sistemici efficaci.

Il ruolo della WBRT nei pazienti con poche metastasi cerebrali (≤ 4) è oggi estremamente controverso in quanto, in questo contesto, l'utilizzo di WBRT dopo resezione chirurgica o SRS è stato associato ad un minor numero di recidive intracraniche ma non ha mostrato alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (OS) (37) a fronte di un'importante tossicità sia a breve termine (alopecia reversibile, astenia, transitorio peggioramento dei sintomi neurologici) sia a lungo termine (declino neurocognitivo, cataratta e cecità) (44).

La radioterapia panencefalica con risparmio dell'ippocampo (HA-WBRT) permette di escludere dal campo di irradiazione il compartimento delle cellule staminali dell'ippocampo, essenziali per la formazione di nuova memoria, con conseguente minor rischio di deterioramento cognitivo radio-indotto rispetto alla WBRT tradizionale (46,47).

La radiochirurgia stereotassica (SRS) o radioterapia stereotassica (SRT) è una forma altamente specifica di radioterapia a fasci esterni che prevede l'erogazione di radiazioni ad alte dosi (>5 Gy) in un numero limitato di frazioni (dose singola o frazionata in 2-5 fr) sul target tumorale con minimi danni ai tessuti sani circostanti e conseguente minore tossicità. Generalmente viene riservata ai casi con un numero limitato di metastasi cerebrali (1-4) e di piccole dimensioni (≤ 3 cm) (48). Uno studio prospettico ha tuttavia mostrato come anche pazienti con numero di metastasi superiore (5-10) possono essere trattati con SRS in modo efficace (OS mediana pari a 10.8 mesi) e con tossicità neurocognitiva limitata (49). La SRS sul cavo chirurgico (SRS adiuvante) è raccomandata dopo la resezione poiché riduce il rischio di recidiva locale, con minor rischio di decadimento cognitivo rispetto alla WBRT, senza influenzare l'OS. (50)

Terapie sistemiche per il trattamento di pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario

Il microambiente cerebrale si caratterizza per la presenza di specifiche tipologie cellulari e caratteristiche metaboliche e immunitarie peculiari. In particolare, in condizioni fisiologiche il microambiente cerebrale è protetto,

almeno parzialmente, dal possibile afflusso di sostanze tossiche per via ematica dalla presenza della barriera emato-encefalica. (51)

L'efficacia della terapia sistemica, in pazienti con metastasi cerebrali, potrebbe potenzialmente essere influenzata dalla presenza della barriera emato-encefalica (BEE) che ostacola non solo l'ingresso di tossine ma anche delle sostanze farmacologiche. Essa presenta, infatti, cellule endoteliali costituite da pompe di efflusso sul lato luminale (P- glicoproteina, proteina di resistenza al cancro al seno e proteina di resistenza multifarmaco) che limitano il passaggio di numerosi farmaci (52).

Ad oggi, la scelta della terapia sistemica si basa sulle caratteristiche biologiche della malattia e degli eventuali precedenti trattamenti ricevuti, laddove possibile, eventualmente, prediligendo farmaci noti per l'attività anche a livello cerebrale o con migliore penetrazione a livello della BEE.

La chemioterapia rimane il principale trattamento sistemico delle metastasi cerebrali da carcinoma mammario triplo negativo. Sono stati descritti in letteratura tassi di risposta a livello cerebrale variabili con l'utilizzo di numerosi farmaci chemioterapici come Capecitabina, Ciclofosfamide, 5-fluorouracile, Metotrexate, Vincristina, Cisplatino e Gemcitabina o combinazioni quali Cisplatino-Etoposide, Capecitabina-Temozolomide e Cisplatino-Temozolomide (53). Tuttavia, dati più recenti provenienti da un'analisi di sottogruppo di pazienti con metastasi cerebrali arruolate nello studio di fase 3 ASCENT hanno riportato tassi di risposta a livello cerebrale e una sopravvivenza libera da progressione (PFS) estremamente limitati, sia in pazienti trattati con il farmaco sperimentale Sacituzumab govitecan (coniugato farmaco-anticorpo anti-Trop2), che nelle pazienti trattate con chemioterapia a scelta dello sperimentatore (ORR rispettivamente di 3% vs 0%, PSF mediana di 2,8 mesi vs 1.6 mesi). (54)

Per i pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario HR+/HER2, la terapia ormonale può rappresentare un'opzione terapeutica, sebbene i dati in questo siano limitati. Inoltre, vi sono alcuni dati preliminari su piccole coorti di pazienti che suggeriscono l'attività di nuove terapie a bersaglio molecolare in associazione all'ormonoterapia anche nel sottogruppo di pazienti con metastasi cerebrali. In particolare, un'analisi di sottogruppo dello studio di

fase IIIb CompLEEment-2 suggerisce la sicurezza e l'efficacia di Ribociclib (inibitore di CDK4 e CDK6) in associazione a Letrozolo (55), mentre dati recenti su una piccola serie di casi suggeriscono la potenziale efficacia di Alpelisib, un inibitore di PIK3CA (56), la cui mutazione attivante (riscontrata fino ad un 40% dei pazienti con malattia avanzata) sembra essere associata ad un aumentato rischio di sviluppare metastasi cerebrali da carcinoma mammario (57). Tuttavia, va sottolineato come in questo sottogruppo di pazienti, spesso le metastasi cerebrali insorgono quando la malattia ha già acquisito una resistenza al trattamento ormonale e pertanto le pazienti non sono più candidabili ad ulteriore trattamento ormonale, ma solo a linee sequenziali di chemioterapia, analogamente a quanto avviene nel carcinoma mammario triplo negativo.

Nel caso di pazienti con carcinoma mammario HER2+, lo sviluppo di nuove terapie anti-HER2, alcune delle quali con dimostrata attività intracranica, ha consentito un progressivo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con metastasi cerebrali HER2+ rispetto agli altri sottotipi.

Lapatinib è un inibitore della tirosinchinasi di EGFR e HER2 che, grazie alle sue piccole dimensioni (581 Da) è in grado di attraversare la BEE. Lo studio LANDSCAPE ha messo in luce come la combinazione di Lapatinib+Capecitabina in pazienti non precedentemente radiotrattati sia in grado di produrre un overall response rate a livello cerebrale (CNS-ORR) di circa il 66% (58). Risultati promettenti per quanto riguarda l'attività a livello intracranico sono stati osservati anche per Neratinib, un TKI irreversibile pan-HER, che, utilizzato in associazione a Capecitabina nello studio TBCRC 022, ha mostrato tassi di CNS-ORR superiori al 30% sia nella coorte pretrattata con Lapatinib che in quella non pretrattata (59).

Tucatinib, un nuovo TKI reversibile altamente selettivo per HER2, è ad oggi l'unico farmaco anti-HER2 ad essere stato studiato in uno studio randomizzato di fase III che permettesse l'arruolamento, oltre che di pazienti con metastasi cerebrali stabili, anche di pazienti con metastasi cerebrali attive. In tale studio, la sua aggiunta al trattamento con Capecitabina e Trastuzumab ha determinato un miglioramento significativo sia della sopravvivenza globale mediana (mOS) (18.1 vs 12.0 mesi) che della ORR intracranica

(47.3% vs 20.0%), osservazione che si è riconfermata sia nella coorte di pazienti con metastasi cerebrali stabili che nel sottogruppo con metastasi cerebrali attive (60).

Vi sono anche dati a favore dell'utilizzo di farmaci anti-HER2 di più grandi dimensioni molecolari, come gli antibody-drug conjugates, in pazienti con metastasi cerebrali. In particolare, i dati a favore di Trastuzumab emtansine (T-DM1) derivano principalmente da una analisi esploratoria dello studio EMILIA, che confrontava T-DM1 con il trattamento allora standard basato sulla combinazione di Capecitabina e Lapatinib. Da tale analisi è emerso come pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche trattate con T-DM1 presentassero un significativo miglioramento in termini di OS rispetto ai pazienti trattati con Capecitabina e Lapatinib (mOS 26.8 vs 12.9 mesi) (61). Inoltre, nella coorte di pazienti con metastasi cerebrali non precedentemente trattate con radioterapia arruolate nello studio di fase IIIb KAMILLA, T-DM1 ha determinato una risposta radiologica intracranica e un beneficio clinico rispettivamente nel 21,4% e 42,9% dei pazienti (62).

Anche per quanto riguarda Trastuzumab Deruxtecan, un coniugato farmaco-anticorpo di nuova generazione in cui l'anticorpo monoclonale anti-HER2 è legato ad un inibitore della topoisomerasi I, sono stati osservati risultati promettenti. Infatti, nello studio di fase II DESTINY-01, si sono osservati simili valori di PFS nella coorte globale e nel sottogruppo di pazienti con metastasi cerebrali (mPFS 16,4 mesi nella coorte globale e mPFS 18,1 mesi nel sottogruppo con metastasi cerebrali) (63).

Inoltre, lo studio prospettico di fase II TUXEDO ha valutato specificamente l'utilizzo di Trastuzumab Deruxtecan in pazienti con metastasi cerebrali attive di nuova diagnosi o in progressione dopo precedente trattamento, riportando un tasso di risposte intracraniche di malattia estremamente elevato (>70%) (64).

La possibilità di utilizzare un trattamento immunoterapico, anche in combinazione alla chemioterapia, per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario che presentassero anche metastasi cerebrali è stato inizialmente accolto piuttosto freddamente a causa dell'idea che il sistema nervoso centrale rappresentasse un microambiente "immunologicamente privilegiato", in cui

gli antigeni presenti non fossero in grado di provocare una risposta immunitaria infiammatoria efficace. Tuttavia, ad oggi abbiamo dei dati a sostegno dell'utilizzo dell'immunoterapia anche in pazienti con metastasi cerebrali che ci provengono da altre patologie oncologiche. Infatti, sia in pazienti affetti da melanoma che in pazienti con carcinoma polmonare sono state descritte risposte al trattamento immunoterapico a livello di metastasi cerebrali (65,66).

Terapie di supporto

Sebbene il ruolo dell'utilizzo degli steroidi in pazienti con metastasi cerebrali si sia progressivamente ridotto nel corso degli ultimi decenni, essi possono essere utilizzati in pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche per il trattamento dei sintomi causati dalle metastasi cerebrali grazie al loro effetto antiedemigeno. Viene preferito il Desametasone ad un dosaggio iniziale di 4-8 mg/die. Se i pazienti presentano gravi sintomi legati all'aumento della pressione intracranica, è possibile utilizzare anche dosaggi più elevati (16 mg/die o più) (67).

L'uso di farmaci antiepilettici è comunemente riservato a pazienti che hanno già manifestano crisi convulsive, mentre il loro impiego a scopo profilattico non è ad oggi consigliato dalle più recenti linee guida. (68)

2. SCOPO DELLO STUDIO

Il notevole impatto prognostico negativo determinato dalla comparsa di metastasi cerebrali da carcinoma mammario ha sollevato notevole interesse, nel corso degli anni, verso la ricerca di nuove strategie terapeutiche.

L'obiettivo del presente studio è quello di analizzare l'evoluzione temporale delle caratteristiche e delle linee di trattamento di pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario con il fine di valutare come si siano modificati i fattori prognostici e la sopravvivenza attesa per questi pazienti nel corso degli ultimi 20 anni.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Pazienti

In questo studio sono stati retrospettivamente inclusi pazienti seguiti presso l'Istituto Oncologico Veneto - IRCCS di Padova che abbiano ricevuto una diagnosi di metastasi cerebrali da carcinoma mammario tra il 2000 e il 2021. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi temporali in base all'anno di diagnosi delle metastasi cerebrali: dal 2000 al 2007, dal 2008 al 2014 e dal 2015 al 2021.

Per ciascun paziente sono state analizzate le cartelle cliniche, raccogliendo i seguenti parametri clinici e anatomo-patologici:

- Età alla diagnosi di carcinoma mammario e di metastasi cerebrali
- Caratteristiche della neoplasia primitiva (istotipo, stadio alla diagnosi, stato dei recettori ormonali e di HER2)
- Trattamenti eseguiti per la neoplasia primitiva (tipo di chirurgia mammaria, trattamenti neoadiuvanti/adiuvanti, radioterapia)
- Sito della prima recidiva di malattia, presenza di metastasi cerebrali alla prima diagnosi di carcinoma metastatico, tempo intercorso tra la diagnosi di tumore primitivo e la comparsa di metastasi cerebrali
- Numero di lesioni cerebrali, Karnofsky Performance Status, stato della malattia extracranica al momento della diagnosi di metastasi cerebrali
- Stato dei recettori ormonali e di HER2 sulla metastasi cerebrale, ottenuto mediante analisi immunoistochimica e ISH
- Presenza o assenza di carcinosi leptomeningea al momento della diagnosi di metastasi cerebrali
- Trattamenti locali e sistemici ricevuti dopo la diagnosi di metastasi cerebrali
- Stato in vita all'ultima osservazione e data dell'ultima osservazione

L'espressione di ER/PgR è stata valutata mediante analisi immunohistochimica e la loro positività è stata definita come la presenza di almeno l'1% di cellule positive. L'espressione di HER2 è stata determinata attraverso immunohistochimica e la positività è stata definita come un'intensità di colorazione 3+ oppure 2+ con amplificazione di HER2 all'ibridazione in situ (FISH/ISH) (69).

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dello IOV. Lo studio è stato condotto in accordo ai principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki.

3.2 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando IBM SPSS versione 25.

Le caratteristiche demografiche e clinico-patologiche dei pazienti sono state analizzate mediante statistiche descrittive. Per le variabili continue, quali l'età, sono stati calcolati mediana e intervallo di valori (minimo e massimo). Il test chi-quadro è stato utilizzato per valutare l'associazione tra variabili qualitative.

La sopravvivenza globale dei pazienti è stata definita come l'intervallo di tempo intercorso tra la data di diagnosi di metastasi cerebrali e la data dell'ultimo follow up o di morte. Tale parametro è stato stimato 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.

Per la valutazione dei fattori prognostici si è utilizzato il modello di regressione Cox univariato e multivariato, calcolando per ciascun fattore Hazard ratio (HR) ed il rispettivo intervallo di confidenza al 95%.

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

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche della popolazione

La popolazione dello studio comprende un totale di 343 pazienti: 50 nel gruppo 2000-2007, 123 nel gruppo 2008-2014 e 170 nel gruppo 2015-2021.

Le principali caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti alla diagnosi di metastasi cerebrali, a seconda del periodo di diagnosi delle stesse, sono riportate in Tabella 1.

Tabella1. Caratteristiche clinico-patologiche alla diagnosi di metastasi cerebrali suddivise per intervalli temporali

		2000-2007 n=50		2008-2014 n=123		2015-2021 n=170		p-value
		n. pz	n%	n. pz	n%	n. pz	n%	
ETA' MEDIANA (range)		54 (35-76)		57 (31-84)		54 (23-84)		0,356
ETA'	<=50	19	38%	34	27,6%	66	38,8%	0,121
	>50	31	62%	89	72,4%	104	61,2%	
ISTOTIPO	Duttale	38	76,0%	108	87,8%	135	81,3%	0,123
	Altro	12	24%	15	12,2%	31	18,7%	
GRADO	2	16	32,0%	38	30,9%	43	25,3%	0,855
	3	34	68,0%	83	67,5%	105	61,8%	
	NA	0	0,0%	2	1,6%	22	12,9%	
HR TUMORE PRIMITIVO	No	17	34,0%	46	37,4%	59	34,9%	0,263
	Si	33	66,0%	77	62,6%	110	65,1%	
HER2 TUMORE PRIMITIVO	No	18	41,9%	76	62,8%	102	60,7%	0,046
	Si	25	58,1%	45	37,2%	66	39,3%	
SOTTOTIPO	HR+/HER2-	15	34,9%	48	39,7%	67	39,9%	0,061
	HR+/HER2+	11	25,6%	27	22,3%	42	25,0%	
	HR-/HER2+	14	32,6%	18	14,9%	24	14,3%	
	TN	3	7,0%	28	23,1%	35	20,8%	
STADIO	0	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%	0,334
	I	8	16,0%	24	19,5%	21	12,4%	
	II	13	26,0%	38	30,9%	49	28,8%	
	III	21	42,0%	30	24,4%	41	24,1%	
	IV	8	16,0%	25	20,3%	40	23,5%	
	NA	0	0,0%	6	4,9%	18	10,6%	
SNC ALLA 1° RECIDIVA	No	46	92,0%	93	75,6%	120	70,6%	0,008
	Si	4	8,0%	30	24,4%	50	29,4%	
NUMERO LESIONI CEREBRALI	1	11	22,0%	38	31,1%	66	38,8%	0,134
	2	5	10,0%	15	12,3%	22	12,9%	
	3	8	16,0%	8	6,6%	13	7,6%	
	>3	26	52,0%	61	50,0%	69	40,6%	
KPS	<60	11	22,0%	16	13,0%	30	17,6%	0,026
	60	7	14,0%	14	11,4%	5	2,9%	
	70-80	24	48,0%	55	44,7%	67	39,4%	
	90-100	8	16,0%	29	23,6%	48	28,2%	
	NA	0	0,0%	9	7,3%	20	11,8%	
CARCINOSI LEPTOMENINGEA ALLA DIAGNOSI DI BM	Si	4	8,0%	6	4,8%	22	12,9%	0,049
	No	46	92,0%	117	95,2%	143	87,1%	
MALATTIA EXTRACRANICA	Si	47	94,0%	109	88,6%	145	85,3%	0,329
	No	3	6,0%	14	11,4%	23	13,5%	
	NA	0	0,0%	0	0,0%	2	1,2%	
CONTROLLO MALATTIA EXTRACRANICA	Si	25	50,0%	44	35,7%	73	42,9%	0,176
	No	25	50,0%	79	64,3%	94	55,2%	
	NA	0	0,00%	0	0,0%	3	0,02%	

NA=non disponibile; HR=recettori ormonali (Hormone Receptors); HER2=Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; TN=triplo negativo; KPS=Karnovsky Performance Status; BM=metastasi cerebrali (brain metastases)

L'età mediana alla diagnosi di metastasi cerebrali è risultata simile nei tre gruppi, con una significativa quota di pazienti di età inferiore ai 50 anni in tutti gli intervalli considerati (38% nel primo gruppo, 27,6% nel secondo gruppo, 38,8% nel terzo gruppo).

Abbiamo, invece, osservato una diminuzione statisticamente significativa nella percentuale di pazienti HER2+ nel periodo 2008-2014 e 2015-2021 rispetto al primo periodo analizzato (2000-2007): 25 pazienti nell'arco 2000-2007 (pari al 58,1%), 45 pazienti nel 2008-2014 (pari al 37,2%) e 66 pazienti nel 2015-2021 (pari al 39,3%). Non si è invece osservata una differenza significativa in termini di distribuzione dei sottogruppi tumorali ($p=0,061$), sebbene vi sia stata una diminuzione numerica nella percentuale di pazienti con metastasi cerebrali HR-/HER2+ ed un contestuale incremento nella percentuale di pazienti con metastasi cerebrali HR+ nelle coorti 2008-2014 e 2015-2021 rispetto alla coorte 2000-2007.

Si è inoltre osservato un progressivo e significativo incremento nel riscontro di metastasi cerebrali alla diagnosi di prima recidiva di malattia metastatica, passando dall'8% nel primo periodo considerato (2000-2007) al 29,4% nel più recente (2015-2021). Contestualmente, è anche aumentata la percentuale di pazienti che, al momento della diagnosi di metastasi cerebrali, presentavano un Performance Status conservato (valutato mediante Karnofsky Performance Status, KPS): in particolare nel primo gruppo temporale (2000-2007) solo nel 16% dei pazienti il KPS è conservato (valori 90-100), per poi crescere al 23,6% nel secondo gruppo e al 28,2% nell'ultimo gruppo (2015-2021).

Tuttavia, nello stesso arco temporale, si è anche osservato un incremento nella percentuale di pazienti che presentavano leptomeningosi già al momento della diagnosi di metastasi cerebrali: 8%, 4,8% e 12,9% rispettivamente.

Per quanto riguarda, invece, la presenza di malattia extracranica ed il controllo della malattia extra-cerebrale al momento della diagnosi di metastasi cerebrali non sono state osservate significative differenze nei tre intervalli temporali.

4.2 Trattamenti per le metastasi cerebrali

I trattamenti ricevuti dalle pazienti dopo la diagnosi di metastasi cerebrali, a seconda del periodo di diagnosi delle stesse, sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2. Trattamenti locoregionali e sistemici successivi alla diagnosi di metastasi cerebrali

		2000-2007		2008-2014		2015-2021		p-value
		n=50		n=123		n=170		
		n. pz	n%	n. pz	n%	n. pz	n%	
NEUROCHIRURGIA	No	44	88,0%	108	87,8%	141	82,9%	0,434
	Si	6	12,0%	15	12,2%	29	17,1%	
RADIOTERAPIA	No	18	36,0%	37	30,1%	55	33,1%	0,727
	Si	32	64,0%	86	69,9%	111	66,9%	
RT STEREOTASSICA	No	47	94,0%	110	90,9%	108	65,1%	<0,001
	Si	3	6,0%	11	9,1%	58	34,9%	
WBRT	No	22	44,0%	49	40,5%	96	57,8%	0,010
	Si	28	56,0%	72	59,5%	70	42,2%	
NUMERO TRATTAMENTI LOCALI (RT+NEUROCHIRURGIA)	0	18	36,0%	33	27,3%	55	32,9%	0,002
	1	25	50,0%	74	61,2%	63	37,7%	
	2	6	12,0%	8	6,6%	24	14,4%	
	3	1	2,0%	3	2,5%	13	7,8%	
	>3	0	0,0%	3	2,5%	12	7,2%	
CHEMIOTERAPIA	No	25	50,0%	50	41,0%	60	35,9%	0,193
	Si	25	50,0%	72	59,0%	107	64,1%	
TERAPIE ANTI-HER2*	No	18	72,0%	11	25,6%	10	15,4%	<0,001
	Si	7	28,0%	32	74,4%	55	84,6%	
NUMERO TERAPIE ANTI-HER2*	0	12	48,0%	7	15,9%	7	10,8%	0,002
	1	7	28,0%	14	31,8%	29	44,6%	
	2	3	12,0%	6	13,6%	13	20,0%	
	3	3	12,0%	17	38,6%	16	24,6%	
TERAPIA ORMONALE* ¹	No	27	81,8%	51	66,2%	61	56,5%	0,026
	Si	6	18,2%	26	33,8%	47	43,5%	

*Calcolato nel sottogruppo di pazienti con carcinoma mammario HER2+

*¹ Calcolato nel sottogruppo di pazienti con carcinoma mammario HR+

Terapie locoregionali

Per quanto riguarda i trattamenti locoregionali utilizzati, non sono state osservate differenze significative in termini di ricorso alla neurochirurgia, trattamento utilizzato nel 12% dei pazienti nel primo e secondo gruppo e nel 17,1% nel terzo gruppo. Analogamente, anche la proporzione di pazienti che ha ricevuto un trattamento radioterapico è risultata relativamente costante nel corso del tempo. Tuttavia, si è osservato un progressivo aumento nel ricorso alla SRS (dal 6% del primo gruppo al 34,9% del terzo gruppo, $p < 0,001$) e un contestuale progressivo calo nell'utilizzo della WBRT (56% nel primo gruppo, 59,5% nel secondo gruppo e 42,2% nel terzo gruppo, $p = 0,010$). Nel corso degli anni è stato inoltre osservato un significativo aumento nella percentuale di pazienti che ha ricevuto un maggior numero globale di trattamenti locoregionali ($p = 0,002$).

Terapie sistemiche

Per quanto riguarda i trattamenti sistemici ricevuti dai pazienti dopo la diagnosi di metastasi cerebrali, non è stata osservata una significativa differenza nella percentuale di pazienti che ha ricevuto un trattamento chemioterapico dopo la diagnosi di metastasi cerebrali ($p = 0,193$), sebbene si sia osservato un trend numerico verso un maggior utilizzo della stessa (50% nel 2000-2007, 59% nel 2008-2014, 64,1% nel 2015-2021). Nel sottogruppo di pazienti con neoplasia mammaria HER2-positiva, invece, è stato osservato un significativo aumento nella percentuale di pazienti che ha ricevuto un trattamento anti-HER2 dopo la diagnosi di metastasi cerebrali ($p < 0,001$): 7 pazienti su 25 nel primo gruppo (28%), 32 pazienti su 43 nel secondo gruppo (74,4%) e 55 pazienti su 65 nel terzo gruppo (84,6%). Contestualmente è anche incrementata la percentuale di pazienti che ha ricevuto terapie anti-HER2, con solo il 12% di pazienti nel primo intervallo temporale sottoposti a tre linee di trattamento, il 38,6% di pazienti nel secondo gruppo e il 24,6% di pazienti nel terzo. Anche per quanto riguarda i pazienti con carcinoma mammario HR+ abbiamo riscontrato un incremento statisticamente significativo nella percentuale di pazienti che ha ricevuto un trattamento ormonale dopo la diagnosi di metastasi cerebrali (18,2% nel 2000-2007, 33,8% nel 2008-2014, 43,5% nel 2015-2021, $p = 0,026$).

4.3 Sopravvivenza dalla diagnosi di metastasi cerebrali

Analizzando la sopravvivenza globale dalla diagnosi di metastasi cerebrali non si è osservato un significativo incremento nei tre intervalli temporali, con una mediana di 6,4 mesi nel primo gruppo (3,0-9,7 mesi 95% CI), 7,6 mesi nel secondo gruppo (5,0-10,3 mesi 95% CI) e di 7,9 mesi nel terzo gruppo (5,2-10,6 mesi 95% CI, $p=0.145$) (Figura 1).

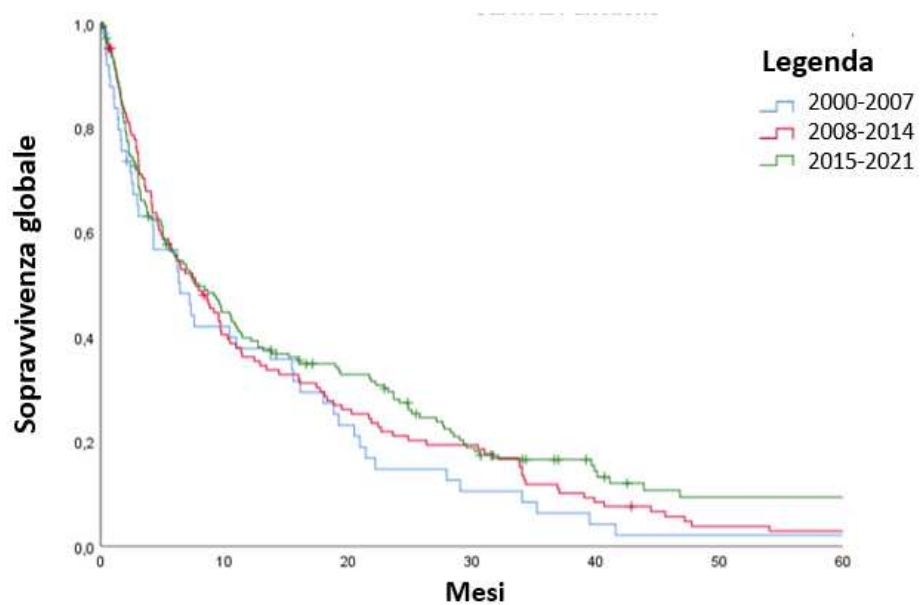


Figura 1. Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier dalla diagnosi di metastasi cerebrali nella popolazione globale

Siamo, quindi, andati ad analizzare il trend temporale per quanto riguarda la sopravvivenza globale separatamente nei vari sottotipi di carcinoma mammario.

HR+/HER2-

Non è stata osservata una differenza significativa in termini di sopravvivenza globale dal momento della diagnosi di metastasi cerebrali HR+/HER2-. In particolare, l'OS mediana è risultata di 7,2 mesi nel gruppo 2000-2007 (3,1-11,4 mesi CI 95%), 5,9 mesi nel gruppo 2008-2014 (1,7-10,1 mesi CI 95%), 6,1 mesi nel gruppo 2015-2021 (0,5-11,7 mesi 95% CI, $p=0.722$) (Figura 2).

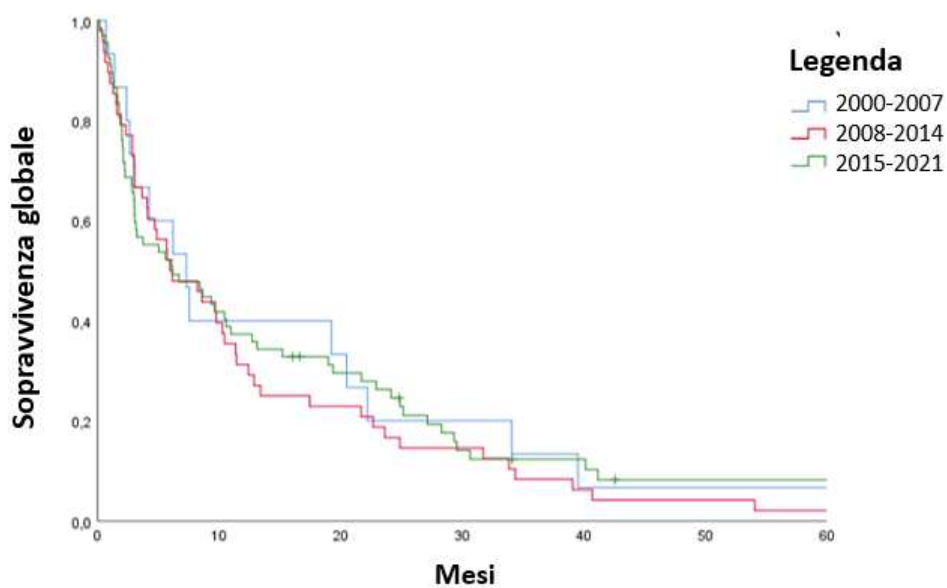


Figura 2. Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier in pazienti con sottotipo tumorale HR+/HER2-

HR+/HER2+

Anche per quanto riguarda i pazienti affetti da carcinoma mammario HR+/HER2+ non si sono riscontrate significative variazioni nella sopravvivenza globale dal momento della diagnosi di metastasi cerebrali con OS mediana di 15,4 mesi nel primo gruppo (0,1-35,6 mesi CI 95%), 17,7 mesi nel secondo gruppo (8,7-26,7 mesi CI 95%) e 11,3 mesi nel terzo gruppo (3,1-19,5 mesi CI 95%, p=0.384). (Figura 3)

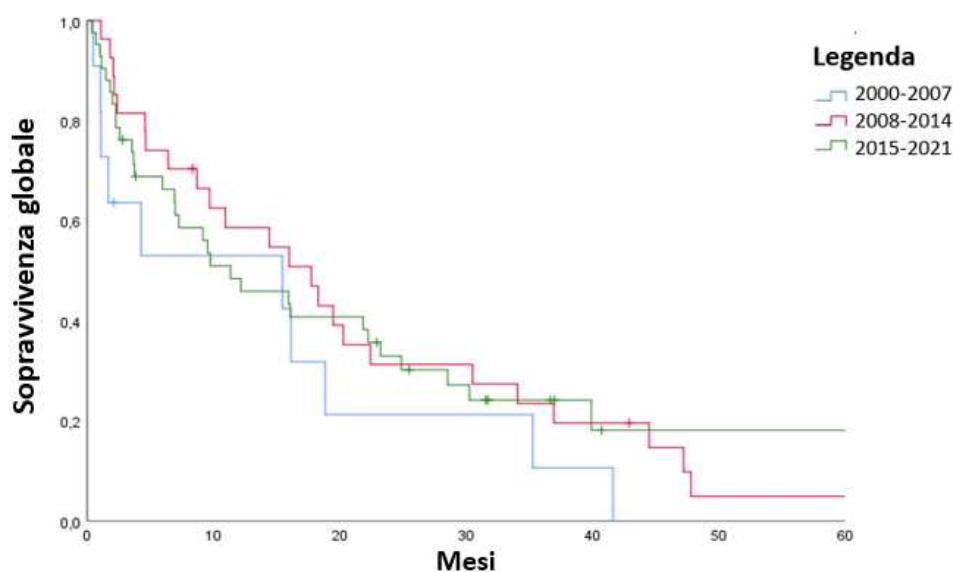


Figura 3. Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier in pazienti con sottotipo tumorale HR+/HER2+

HER2+/HR-

Nel sottogruppo di pazienti con carcinoma mammario HR-/HER2+, invece, è stato osservato un significativo incremento della sopravvivenza globale dal momento della diagnosi di metastasi cerebrali nel corso del tempo, con una OS mediana di 6,2 mesi nel gruppo temporale 2000-2007 (2,4-10,0 mesi CI 95%), di 7,6 mesi nel gruppo 2008-2014 (3,4-11,8 mesi CI 95%) e di 23,6 mesi nel più recente 2015-2021 (10,6-36,7 mesi CI 95%, p=0.005). (Figura 4)

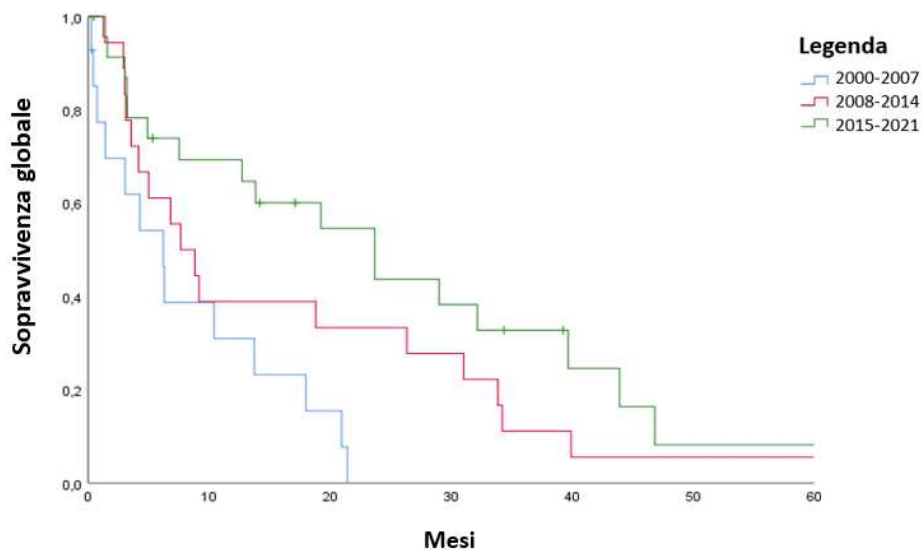


Figura 4. Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier in pazienti con sottotipo tumorale HER2+/HR-

Triplo negativo (HR-/HER2-)

Anche per quanto riguarda il sottotipo triplo negativo, non abbiamo osservato differenze significative in termini di sopravvivenza mediana (27,9 mesi nel primo gruppo (0,1-70,2 mesi CI 95%), un dato verosimilmente dettato dalla scarsissima numerosità di questo gruppo, 4,5 mesi nel secondo gruppo (2,1-6,9 mesi CI 95%), 5,0 mesi nel terzo gruppo, (4,6-5,4 mesi CI 95%, $p=0.509$) (Figura 5).

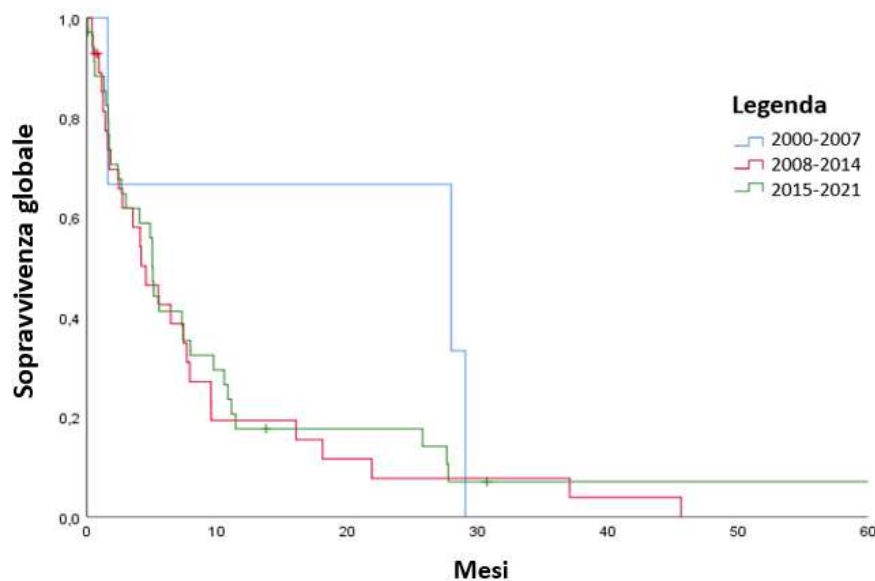


Figura 5. Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier in pazienti con sottotipo tumorale triplo negativo

4.4 Evoluzione temporale dei fattori prognostici per la sopravvivenza

È stato, quindi, successivamente valutato l'impatto dei principali fattori prognostici per la sopravvivenza dalla diagnosi di metastasi cerebrali in ciascun intervallo temporale (Tabelle 3,4,5).

Gruppo 2000-2007

Tabella 3. Fattori prognostici per la sopravvivenza dalla diagnosi di metastasi cerebrali nel gruppo temporale 2000-2007

2000-2007	Sopravvivenza mediana OS (mesi)	Univariata Cox hazard ratio	p-value	Multivariata Cox hazard ratio	p-value
Età					
<=50	11.0 (0.5-21.5)	0.48 (0.25-0.90)	0.020	0.47 (0.24-0.94)	0.033
>50	4.3 (0.9-7.6)	Ref.		Ref.	
HR					
Positivo	7.2 (3.1-11.3)	0.79 (0.42-1.47)	0.453		
Negativo	6.3 (2.4-10.3)	Ref.			
HER2					
Positivo	6.2 (2.5-9.9)	1.49 (0.78-2.81)	0.221		
Negativo	7.3 (4.5-10.1)	Ref.			
KPS					
<60	2.5 (0.0-5.3)	2.35 (1.39-4.28)	<0.001	4.90 (1.49-16.16)	0.008
60	0.8 (0.0-2.9)	2.05 (0.98-4.30)		6.48 (1.81-23.24)	
70-80	11.0 (0.0-27.5)	0.63 (0.39-1.03)		1.61 (0.63-4.06)	
90-100	15.6 (3.3-27.8)	Ref.		Ref.	
Stadio alla diagnosi di tumore primitivo					
non-IV	7.2 (5.5-8.9)	0.90 (0.38-2.26)	0.814		
IV	3.0 (1.5-4.4)	Ref.			
LM alla diagnosi di					
BM	1.4 (0.0-3.2)	2.94 (1.01-8.55)	0.037	1.70 (0.50-5.78)	0.397
Si	7.2 (1.5-12.8)	Ref.		Ref.	
No					
BM alla prima recidiva di malattia					
Si	7.2 (0.0-20.4)	0.73 (0.30-2.33)	0.727		
No	6.3 (2.4-10.2)	Ref.			
Numero di BM					
1	20.9 (5.1-36.9)	0.54 (0.26-1.14)	0.380		
2	4.3 (0.5-8.0)	0.68 (0.25-1.87)			
3	4.3 (0.0-11.5)	0.66 (0.26-1.64)			
>3	5.2 (2.2-10.3)	Ref.			
Metastasi extracraniche					
Si	6.2 (3.9-8.6)	1.19 (0.46-4.84)	0.501		
No	16.1 (1.8-30.4)	Ref.			
Controllo malattia extracranica					
Si	6.4 (4.8-8.0)	0.87 (0.53-1.69)	0.868		
No	6.2 (0.0-13.4)	Ref.			

HR= recettore-ormonale; HER2= Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; KPS=Karnovsky Performance Status; ML=carcinosi leptomeningea; BM=metastasi cerebrali

Gruppo 2008-2014

Tabella 4. Fattori prognostici per la sopravvivenza dalla diagnosi di metastasi cerebrali nel gruppo temporale 2008-2014

2008-2014	Sopravvivenza globale OS (mesi)	Univariata Cox hazard ratio	p-value	Multivariata Cox hazard ratio	p-value
Età					
<=50	9.6 (3.4-15.8)	0.71 (0.47-1.08)	0.110		
>50	7.4 (4.2-10.7)	Ref.			
HR					
Positivo	9.7 (5.4-13.9)	0.81 (0.55-1.17)	0.261		
Negativo	6.4 (2.9-10.0)	Ref.			
HER2					
Positivo	14.4 (3.5-25.4)	0.60 (0.41-0.88)	0.008	0.88 (0.54-1.45)	0.624
Negativo	5.7 (3.7-7.7)	Ref.		Ref.	
KPS					
<60	1.6 (0.5-2.7)	3.21 (2.06-5.00)	<0.001	8.21 (3.80-17.71)	<0.001
60	2.7 (1.1-4.4)	1.50 (0.97-2.31)		4.80 (2.21-10.44)	
70-80	8.7 (5.1-12.2)	0.57 (0.42-0.76)		1.91 (1.13-3.22)	
90-100	17.7 (6.1-29.4)	Ref.		Ref.	
Stadio alla diagnosi di tumore primitivo					
non-IV	6.1 (3.4-8.9)	1.58 (1.0-2.50)	0.049	1.67 (0.99-2.79)	0.052
IV	17.7 (0.0-38.4)	Ref.		Ref.	
LM alla diagnosi di BM					
Si	1.6 (0.0-3.5)	2.35 (1.02-5.39)	0.039	1.43 (0.50-4.14)	0.504
No	8.2 (5.7-10.7)	Ref.		Ref.	
BM alla prima recidiva di malattia					
Si	19.5 (5.8-33.2)	0.45 (0.29-0.72)	0.001	0.37 (0.18-0.76)	0.006
No	5.7 (3.1-8.4)	Ref.		Ref.	
Numero di BM					
1	10.9 (2.1-19.8)	0.56 (0.36-0.86)	0.017	0.63 (0.38-1.06)	0.052
2	5.7 (3.1-8.3)	1.35 (0.76-2.39)		1.75 (0.88-3.48)	
3	8.7 (0.0-28.6)	0.81 (0.39-1.70)		0.77 (0.34-1.75)	
>3	6.4 (2.8-10.1)	Ref.		Ref.	
Metastasi extracraniche					
Si	7.7 (4.9-10.4)	1.70 (0.91-3.20)	0.093	2.91 (0.97-8.68)	0.055
No	9.6 (5.7-13.4)	Ref.		Ref.	
Controllo malattia extracranica					
Si	16.0 (7.0-25.0)	0.66 (0.45-0.96)	0.031	0.53 (0.29-0.98)	0.042
No	5.7 (2.8-8.6)	Ref.		Ref.	

HR= recettore-ormonale; HER2= Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; KPS=Karnovsky Performance Status; LM=carcinosi leptomeningea; BM=metastasi cerebrali

Gruppo 2015-2021

Tabella 5. Fattori prognostici nel gruppo temporale 2015-2021

2015-2021	Sopravvivenza mediana OS (mesi)	Univariata Cox hazard ratio	p-value	Multivariata Cox hazard ratio	p-value
Età					
<=50	7.4 (1.6-13.2)	1.22 (0.86-1.72)	0.258		
>50	8.6 (5.4-11.8)	Ref.			
HR					
Positivo	8.6 (5.3-11.9)	0.79 (0.42-1.47)	1.000		
Negativo	7.5 (2.0-13.1)	Ref.			
HER2					
Positivo	15.9 (4.9-26.9)	0.59 (0.42-0.84)	0.003	0.54 (0.35-0.84)	0.006
Negativo	5.5 (3.4-7.7)	Ref.		Ref.	
KPS					
<60	1.9 (1.2-2.6)	7.26 (4.25-12.4)		7.33 (4.05-13.3)	
60	3.7 (1.2-6.3)	3.09 (1.20-7.95)	<0.001	1.29 (0.38-4.35)	<0.001
70-80	7.3 (4.5-10.3)	2.05 (1.33-3.15)		1.98 (1.25-3.14)	
90-100	24.9 (17.1-32.7)	Ref.		Ref.	
Stadio alla diagnosi di tumore primitivo					
non-IV	7.4 (3.6-11.2)	1.12 (0.75-1.69)	0.567		
IV	8.6 (4.8-12.5)	Ref.			
LM alla diagnosi di					
BM	2.0 (1.4-2.6)	3.16 (1.96-5.08)	<0.001	2.89 (1.52-5.46)	0.001
Si	10.4 (8.0-12.9)	Ref.		Ref.	
No					
BM alla prima ricidiva di malattia					
Si	19.0 (5.8-32.2)	0.56 (0.38-0.82)	0.002	0.33 (0.18-0.63)	0.001
No	6.9 (4.0-9.8)	Ref.		Ref.	
Numero di BM					
1	15.9 (6.1-25.7)	0.49 (0.33-0.71)		0.63 (0.39-1.01)	
2	8.6 (1.6-15.7)	0.88 (0.53-1.48)	<0.001	0.75 (0.41-1.37)	0.040
3	3.7 (1.3-6.0)	1.51 (0.81-2.81)		1.68 (0.87-3.27)	
>3	3.5 (1.2-5.9)	Ref.		Ref.	
Metastasi extracraniche					
Si	7.3 (4.2-10.4)	2.23 (1.36-3.67)	0.003	2.86 (1.18-6.96)	0.020
No	25.8 (9.4-42.1)	Ref.		Ref.	
Controllo malattia extracranica					
Si	12.7 (0.5-25.0)	0.63 (0.46-0.88)	0.001	0.57 (0.36-0.89)	0.014
No	5.0 (2.8-7.2)	Ref.		Ref.	

HR= recettore-ormonale; HER2= Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; KPS=Karnovsky Performance Status; LM =carcinosi leptomeningei; BM=metastasi cerebrali

L'età è risultata un significativo fattore prognostico nell'intervallo 2000-2007, con una OS mediana di 11.0 mesi nelle pazienti di età inferiore a 50 anni e di 4.3 mesi nelle pazienti con età >50 anni, mentre tale parametro non è risultato significativo nell'intervallo 2008-2014 e nell'intervallo 2015-2021. Il KPS, come atteso, si è confermato un significativo fattore prognostico in univariata e multivariata in tutti gli intervalli temporali analizzati.

La positività per HER2 non risultava prognostica nel sottogruppo 2000-2007, mentre diventava un significativo fattore prognostico positivo negli intervalli più recenti (OS mediana di 15,9 mesi nelle pazienti HER2+ contro i 5,5 mesi nelle pazienti HER2-nel sottogruppo 2015-2021). Al contrario, lo stato dei recettori ormonali non è risultato significativo dal punto di vista prognostico in nessuno degli intervalli temporali considerati.

Come atteso, la presenza di leptomeningosi alla diagnosi di metastasi cerebrali è stata osservata associarsi, alla analisi univariata, ad una peggior prognosi in tutti i gruppi considerati. In particolare, nel gruppo 2015-2021 tale associazione è risultata essere statisticamente significativa sia all'analisi univariata ($p < 0,001$) sia all'analisi multivariata ($p = 0,001$).

La diagnosi di interessamento cerebrale già al momento della prima recidiva di malattia non risultava essere un fattore prognosticamente significativo nel periodo 2000-2007, mentre nei periodi successivi è risultato essere un fattore prognostico positivo significativo sia all'analisi univariata che multivariata. Anche l'impatto prognostico del numero di metastasi cerebrali si è modificato nel corso del tempo, diventando un fattore prognostico negativo a partire dal secondo gruppo solo in analisi univariata ($p = 0.017$) e nel terzo gruppo anche in multivariata ($p = 0.040$).

La presenza di metastasi extracraniche e il controllo della malattia extracranica hanno assunto progressivamente maggior importanza nel corso del tempo. In particolare, pazienti con metastasi extracraniche presentavano una prognosi significativamente peggiore rispetto a chi non ne presentava solo nel gruppo 2015-2021 (mediana OS è di 7,3 mesi in pazienti con metastasi extracraniche e di 25,8 mesi in pazienti senza metastasi extracraniche), sia all'analisi univariata che all'analisi multivariata. Laddove si valutava più ampiamente il controllo della malattia extracranica, tale fattore si evidenziava essere un fattore prognosticamente positivo all'analisi sia univariata sia multivariata nel sottogruppo 2008-2014 e 2015-2021.

5. DISCUSSIONE

Il presente studio ha analizzato l'evoluzione delle caratteristiche e dei trattamenti di una coorte monocentrica di pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario, così come l'andamento della sopravvivenza e dei fattori prognostici nel corso degli ultimi 20 anni.

Negli ultimi due decenni si è infatti assistito ad importanti cambiamenti nel panorama delle terapie sistemiche delle neoplasie mammarie metastatiche, sia in termini di regimi chemioterapici adottati, sia in termini di nuovi agenti biologici e terapie a bersaglio molecolare utilizzati. (70) In aggiunta, i trattamenti locoregionali delle metastasi cerebrali sono stati progressivamente raffinati, con un maggior utilizzo di approcci meno invasivi quali la radiocirurgia. (71)

Nonostante tali progressi, le metastasi cerebrali rimangono una delle principali cause di mortalità tra le pazienti con neoplasia mammaria metastatica e sono associate ad una prognosi infausta rispetto a quelle di pazienti non affetti da metastasi cerebrali. Stante la complessità clinica e le peculiarità farmacocinetiche dell'encefalo, risulta di interesse individuare i sottogruppi di pazienti che più hanno beneficiato dai progressi terapeutici degli ultimi anni, così come quali siano i sottogruppi nei quali non si è osservato un significativo miglioramento prognostico e per i quali lo sviluppo di nuove e più efficaci strategie appare prioritario.

Tale analisi risulta poi di interesse anche in considerazione del progressivo incremento dell'incidenza di metastasi cerebrali tra le pazienti con neoplasia mammaria in stadio avanzato, in parte imputabile ai miglioramenti terapeutici che consentono un più prolungato controllo della malattia extracranica e quindi una maggior sopravvivenza (72).

In letteratura sono stati descritti alcuni principali fattori di rischio per lo sviluppo di metastasi cerebrali, quali l'alto grado istologico, la giovane età alla diagnosi, i sottotipi tumorali HER2+ e triplo negativo (73).

In linea con tale considerazione, anche la popolazione in studio ha presentato una giovane età mediana (compresa tra i 54 e i 57 anni nei tre sottogruppi), con una significativa quota di pazienti di età inferiore a 50 anni.

L'istotipo duttale è risultato prevalente in tutti i gruppi temporali (>75% nei tre intervalli) e in più del 60% dei casi la neoplasia presentava un sottotipo HER2+ o TN. Questi risultati sono quindi coerenti con quanto riportato in altri studi presenti in letteratura (74,75,76).

Nel corso degli anni, la diagnosi di coinvolgimento del sistema nervoso centrale già al momento della prima diagnosi di malattia metastatica è risultato sempre più frequente, passando dall'8% del primo gruppo temporale al 29,4% nel gruppo più recente. Tale incremento può trovare due possibili giustificazioni: da un lato, si è sviluppata una maggiore attenzione da parte dei clinici verso la comparsa di sintomi neurologici ed una maggiore propensione nella stadiazione dell'encefalo in popolazioni ad alto rischio anche in assenza di sintomi (strategia ora avvallata anche dall'ultimo aggiornamento delle linee guida europee), portando quindi ad un'anticipazione diagnostica di localizzazioni cerebrali anche asintomatiche o paucisintomatiche (77). Dall'altro lato, i trattamenti adiuvanti e neoadiuvanti oggi disponibili permettono una sempre più efficace eradicazione della malattia extracranica, e ciò potrebbe contribuire ad una maggior incidenza di un coinvolgimento cerebrale alla recidiva (78).

Tali considerazioni sono anche in linea con il progressivo miglioramento del Karnofsky Performance Status alla diagnosi di metastasi cerebrali: infatti, dai primi anni 2000 ad oggi sempre più pazienti hanno presentato un performance status conservato (performance status di 90-100 nel 16% nel primo gruppo, 23,6% nel secondo gruppo e 28,2% nel terzo gruppo).

Anche la presenza di carcinosi leptomeningea al momento della diagnosi di un coinvolgimento intracranico è risultata essere in progressivo aumento. Tale dato può trovare giustificazione nel sempre più frequente utilizzo di tecniche di imaging più accurate, quali la RMN con mdc, che hanno quindi una maggior capacità di evidenziare la presenza di malattia anche a livello meningeo (79).

Il trattamento dei pazienti con metastasi cerebrali prevede un approccio multidisciplinare e quanto più personalizzato. L'integrazione di terapie locali, come la chirurgia o la radioterapia, e di terapie sistemiche, quali chemioterapia, ormonoterapia o terapie a bersaglio molecolare, viene scelto

in base alle caratteristiche del tumore (numero e dimensioni delle lesioni metastatiche, sottotipo molecolare, controllo del tumorale primario ed extracranico) e del paziente (età, condizioni generali, precedenti terapie, comorbidità).

I nostri risultati hanno permesso di evidenziare importanti cambiamenti nell'approccio terapeutico delle pazienti con metastasi cerebrali. In particolare, mentre il ricorso alla neurochirurgia è rimasto sostanzialmente costante negli anni, abbiamo osservato una netta modifica nel tipo di trattamento radioterapico utilizzato, con un sempre maggior utilizzo di tecniche di radioterapia stereotassica a scapito della radioterapia panencefalica. È ormai noto, infatti, come la WBRT comporti un elevato rischio di declino neuro-cognitivo a causa dei danni al tessuto cerebrale sano, specialmente nelle aree della memoria, del funzionamento esecutivo e della velocità di elaborazione (80), e pertanto rappresenti un trattamento non (o solo raramente) ripetibile. Al contrario, la SRS/SRT, oltre ad essere efficace anche in caso di multiple lesioni (81), rappresenta un trattamento con minori sequele a lungo termine e ripetibile in caso di ulteriore progressione encefalica. Coerentemente con tale cambiamento nelle scelte dei trattamenti locoregionali, si è osservato anche un aumento significativo nel numero totale dei trattamenti locoregionali finalizzati a garantire il controllo della malattia intracranica (neurochirurgia e radioterapia) ricevuti dai pazienti.

Per quanto riguarda la terapia sistemica, non abbiamo osservato un significativo aumento nell'utilizzo della chemioterapia dopo la diagnosi di metastasi cerebrali, sebbene vi fosse un certo trend numerico in aumento. Abbiamo invece osservato un significativo aumento sia nel ricorso a terapie anti-HER2 dopo la diagnosi di carcinoma mammario tra i pazienti con neoplasia HER2+, sia nel numero di linee di terapia anti-HER2 utilizzate. Tale dato è anche in linea con la sempre maggior disponibilità di agenti anti-HER2 nel corso del tempo: tra il 2013 e il 2014, ad esempio, sono diventati disponibili in Italia farmaci come T-DM1 e Pertuzumab.

Abbiamo anche valutato se vi fossero stati miglioramenti nella sopravvivenza dei pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario nel corso dei due decenni presi in considerazione.

Le mediane di sopravvivenza osservate sono risultate in linea con i dati riportati in letteratura e, come atteso, le pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario HER2+ hanno presentato una sopravvivenza migliore, seguite da pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-, mentre la sopravvivenza più bassa è stata osservata nel sottotipo triplo negativo (36).

Tuttavia, come mostrato in Figura 1, non abbiamo osservato una significativa variazione nella sopravvivenza globale dell'intera coorte, la cui mediana si attesta a 6,4 mesi nel gruppo 2000-2007, a 7,6 mesi nel gruppo 2008-2014 e a 7,9 mesi nel gruppo 2015-2021.

Tuttavia, analizzando separatamente i diversi sottotipi di carcinoma mammario, abbiamo riscontrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante nelle pazienti con carcinoma mammario HR-/HER2+, in cui la mediana di sopravvivenza è passata da 6,2 mesi nel primo sottogruppo, a 7,6 mesi nel secondo gruppo a 23,6 mesi nell'ultimo intervallo (Figura 4). Considerato il cambiamento nelle terapie sistemiche descritto precedentemente, tale dato sembra attribuibile in prima istanza alla maggior disponibilità di terapie a bersaglio molecolare anti-HER2, con farmaci con comprovata attività intracranica quali Pertuzumab, Lapatinib e T-DM1.

In linea con i nostri risultati, anche un'analisi dell'evoluzione della prognosi di una coorte real-world di 20,446 pazienti con carcinoma mammario metastatico ha osservato un significativo miglioramento della sopravvivenza nel sottogruppo HER2+ (82). I nostri dati, in linea con tale studio, dimostrano come tale beneficio sia presente anche nel sottogruppo di pazienti con secondarismi encefalici.

Nonostante l'aumento del numero di pazienti sottoposte a terapia ormonale, nel nostro gruppo di interesse non si è verificato un miglioramento nella sopravvivenza nei sottotipi HR+/HER2- (OS mediana di 7,2 mesi nel primo gruppo, 5,9 mesi nel secondo gruppo e 6,1 mesi nel terzo gruppo) e HR+/HER2+ (15,4 mesi nel 2000-2007, 17,7 nel 2008-2014, 11,3 nel 2015-2021) (Figure 2 e 3). Tale riscontro potrebbe essere potenzialmente giustificato dal fatto che, in questo sottogruppo di pazienti, le metastasi cerebrali solitamente insorgono più tardivamente nel corso della malattia metastatica, quando la malattia è già stata trattata ed ha acquisito resistenza

alla terapia ormonale e potenzialmente anche a molteplici trattamenti anti-HER2 (36).

Come atteso, i pazienti affetti da metastasi cerebrali da carcinoma mammario triplo-negativo presentavano i tassi di sopravvivenza peggiori tra tutti i sottotipi considerati e senza alcun miglioramento nel corso degli anni. (Figura 5)

In considerazione dell'evoluzione osservata in termini di caratteristiche clinico-patologiche e di trattamenti ricevuti, abbiamo valutato se tali cambiamenti possano aver impattato anche sul relativo impatto dei fattori prognostici conosciuti. Un'adeguata stratificazione prognostica delle pazienti con metastasi cerebrali, infatti, è di grande rilevanza clinica in quanto permette di orientare la scelta terapeutica verso strategie più o meno aggressive.

Interessante è notare come, a partire dall'intervallo 2008-2014, l'età non risulti più essere un significativo fattore prognostico. Tale dato potrebbe indicare come, nel corso degli anni, si sia riusciti a trattare efficacemente anche pazienti più anziane, in linea con il progressivo utilizzo di terapie target meno tossiche e trattamenti locoregionali meno invasivi.

Ad ulteriore prova dell'efficacia delle nuove terapie anti-HER2, abbiamo inoltre osservato come l'espressione di HER2 sia diventato progressivamente nel corso del tempo un fattore prognostico positivo. Infatti, non risulta un fattore significativo nel gruppo 2000-2007 (mediana OS di 6,2 mesi nelle pazienti HER2+ e di 7,3 mesi nelle pazienti HER2-), ma diventa un fattore prognostico positivo in univariata nel 2008-2014 (14,4 mesi nelle pazienti HER2+ e 5,7 mesi nelle pazienti HER2-) e significativo in univariata e in multivariata nel 2015-2021 (mediana OS di 15,9 mesi nelle pazienti HER2+ contro i 5,5 mesi nelle HER2-).

Negli ultimi anni, inoltre, sembrano assumere importanza anche la presenza di metastasi extracraniche, come fattore prognostico negativo, e, contestualmente, il controllo della malattia extracranica, che si conferma un fattore prognostico positivo (mediana OS in pazienti con e senza controllo di malattia rispettivamente di 6,4 mesi vs 6,2 mesi nel gruppo 2000-2007, 16,0 mesi e di 5,7 mesi nel gruppo 2008-2014 e di 12,0 mesi vs 5,0 mesi nel gruppo

2015-2021). Tale dato è in linea con i risultati recentemente pubblicati su una coorte di pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario HER2+ in cura presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova e il Montpellier Cancer Institute, che hanno evidenziato come il controllo della malattia extracranica sia risultato un significativo fattore prognostico (83).

Come atteso e in linea con la letteratura, la presenza di carcinosi leptomeningea e il performance status sono fattori prognostici significativi che si sono mantenuti in tutti gli intervalli temporali (84,85).

Questo studio presenta alcune limitazioni. In primis, si tratta di uno studio retrospettivo monocentrico e per alcuni pazienti non tutti i dati erano disponibili da cartella clinica. In secondo luogo, i gruppi analizzati non presentano una numerosità omogenea e, in particolare per la coorte 2000-2007 la numerosità è piuttosto ridotta, limitando quindi la potenza statistica delle analisi condotte in questo sottogruppo di pazienti. Inoltre, non è possibile escludere la presenza di bias legati ad una progressiva anticipazione diagnostica nel corso del periodo temporale preso. Tuttavia, abbiamo osservato un progressivo miglioramento della sopravvivenza nel corso del tempo solo per i pazienti con carcinoma mammario HER2+ e non per gli altri sottogruppi.

Tuttavia, il presente studio presenta alcuni punti di forza. Analizza una casistica relativamente ampia di pazienti con metastasi cerebrali, coprendo un ampio intervallo temporale di più 20 anni. La raccolta di dati clinici e anatomo-patologici ha permesso una valutazione integrata delle evoluzioni terapeutiche e dei fattori prognostici in tale setting.

6. Conclusioni

Le metastasi cerebrali da carcinoma mammario rimangono tutt'oggi un problema di difficile gestione clinica, rappresentando una delle principali cause di morbilità e mortalità nelle pazienti con neoplasia mammaria metastatica. Nonostante importanti progressi terapeutici sia nei trattamenti locoregionali che sistemici, la prognosi è generalmente infausta, e non si sono osservati significativi miglioramenti nella sopravvivenza globale negli ultimi 20 anni (almeno per quanto riguarda la coorte di pazienti diagnosticati prima del 2021). Il nostro studio ha valutato l'effettivo impatto di tali trattamenti in una coorte real-world, mostrando come l'unico sottogruppo che abbia presentato un miglioramento prognostico sia rappresentato dalle pazienti con malattia HR-/HER2+, verosimilmente per la progressiva maggior disponibilità di agenti anti-HER2 con attività intracranica. Al contrario, gli altri sottogruppi di pazienti affetti da metastasi cerebrali da carcinoma mammario non hanno mostrato un beneficio dai progressi terapeutici degli ultimi decenni.

In parallelo con i cambiamenti del panorama terapeutico, nuovi fattori prognostici, quali lo stato di HER2 e il controllo della malattia extracranica, sono emersi. L'evoluzione dello scenario terapeutico e la crescente disponibilità di agenti in grado di modificare la storia naturale delle pazienti con secondarismi cerebrali rende pertanto necessaria una continua rivalutazione dei fattori prognostici in tale popolazione.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Aug 15;149(4):778–89
- (2) American Cancer Society, «Breast Cancer Statistics | How Common Is Breast Cancer?» Last Revised: January 12, 2022
- (3) American Cancer Society, «Key Statistics for Breast Cancer in Men». Last Revised: January 12, 2022
- (4) AIOM, «I numeri del cancro in Italia 2022» [Cancer numbers in Italy 2022] Report AIOM-AIRTUM (2022)
- (5) AIOM, «I numeri del cancro in Italia 2020» [Cancer numbers in Italy 2020] Report AIOM-AIRTUM (2020)
- (6) AIOM, «I numeri del cancro in Italia 2018» [Cancer numbers in Italy 2018] Report AIOM-AIRTUM (2018)
- (7) Budny et al., «[Epidemiology and diagnosis of breast cancer]», *Pol Merkur Lekarski*. 2019 May 27;46(275):195-204
- (8) Łukasiewicz et al., «Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review», 2021 Aug 25
- (9) American Cancer Society «Breast Cancer Signs and Symptoms | Most Common Symptoms». Last Revised: January 14, 2022

- (10) Viale, «The Current State of Breast Cancer Classification». *Annals of Oncology*, Sep 2012
- (11) Prabhu et al., «A Majority of Low (1-10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors». *Journal of Cancer* 2014 Jan 23
- (12) Allison et al., «Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer». *Journal of Clinical Oncology*, 2020 Apr 20
- (13) Yersal e Barutca, «Biological subtypes of breast cancer: prognostic and therapeutic implications». *World Journal of Clinical Oncology*, 2014 Aug 10; 5(3): 412-424
- (14) Goldhirsch et al., «Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009» *Annals of Oncology*, 2009 Aug; 20(8):1319-29
- (15) Gennari et al., «ESMO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Staging and Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer». *Annals of Oncology*, Sep 2021
- (16) Niwińska, Murawska, e Pogoda, «Breast Cancer Subtypes and Response to Systemic Treatment after Whole-Brain Radiotherapy in Patients with Brain Metastases». *Cancer* 2010 Sep 15;116(18):4238-47
- (17) A. Wolff et al, «Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update», *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2105-2122.

- (18) Howard, Frederick, «Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer A Review». *The Cancer Journal* 27(1):p 8-16, 1/2 2021.
- (19) Wang, Zhu, Liu, et al, «The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer». *BMC Cancer*. 2019 Nov 12;19(1):1091.
- (20) National Cancer Institute "Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes"(<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>)
- (21) Weil et al., «Breast Cancer Metastasis to the Central Nervous System», *American Journal of Pathology*, oct 2005
- (22) Leone e Leone, «Breast cancer brain metastases». *Exp Hematol Oncol*. 2015; 4:33
- (23) Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW «Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study». *Cancer*. 1983 Dec 15;52(12):2349–54
- (24) Watase et al., «Breast Cancer Brain Metastasis—Overview of Disease State, Treatment Options and Future Perspectives». *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 3;13(5):1078
- (25) Leone e Leone, «Breast cancer brain metastases». *Exp Hematol Oncol*. 2015; 4:33
- (26) M.Simsek, A.Aliyev, T. Baydas, «Breast Cancer Patients with Brain Metastases: A Cross-Sectional Study». *Breast J*. 2022; 2022: 5763810

- (27) Erich L.chang, Simon Lo «Diagnosis and Management of Central Nervous System Metastases from Breast Cancer». *The Oncologist*, Volume 8, Issue 5, October 2003
- (28) Leone e Leone, «Breast cancer brain metastases». *Exp Hematol Oncol.* 2015; 4:33.
- (29) Rostami et al, «Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review». *J. of Neuro-Oncology* 127, 407-414 (2016)
- (30) Cardinal et al., «Anatomical and topographical variations in the distribution of brain metastases based on primary cancer origin and molecular subtypes». *Neuro-oncology Advances*, 2021 Nov 18
- (31) Weil et al., «Breast Cancer Metastasis to the Central Nervous System», *American Journal of Pathology*, oct 2005
- (32) Mills, Thompson, e Jackson, «Advanced magnetic resonance imaging biomarkers of cerebral metastases». *Cancer Imaging.* 2012 Aug 10;12(1):245–52.
- (33) Bailleux, Eberst, e Bachelot, «Treatment Strategies for Breast Cancer Brain Metastases». *British Journal of Cancer*, Jan 2021.
- (34) Cardinal et al., «Anatomical and topographical variations in the distribution of brain metastases based on primary cancer origin and molecular subtypes». *Neuro-oncology Advances*, 2021 Nov 18.
- (35) Kuksis et al, «The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis». *Neuro-Oncology*, Volume 23, Issue 6, June 2021

- (36) Darlix, Louvel et al, «Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort». *Br J Cancer*, 2019 Dec;121(12):991-1000
- (37) Leone e Leone, «Breast cancer brain metastases». *Exp Hematol Oncol*. 2015; 4:33
- (38) Bottosso, Griguolo, Sinoquet, Guarascio, et al «Prognostic impact of extracranial disease control in HER2+ breast cancer-related brain metastases». *Br J Cancer*. 2023 Mar;128(7):1286-1293.
- (39) Griguolo G, Jacot W, Kantelhardt E, et al «External validation of Modified Breast Graded Prognostic Assessment for breast cancer patients with brain metastases: A multicentric European experience». *Breast*. 2018 Feb;37:36-41. doi: 10.1016/j.breast.2017.10.006. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29073498.
- (40) Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, Hood T, Dyste G, Watts C, et al. «A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment.» *J Neurosurg*. 2008 Dec 1;109(Supplement):87–9.
- (41) Sperduto, Mesko, et al. “Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient”. *J. Of Clinical Oncology* 38, no. 32 (November 10, 2020) 3773-3784
- (42) Willett et al., «Management of solitary and multiple brain metastases from breast cancer», *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2015 Apr-Jun; 36(2): 87–93

- (43) Bailleux, Eberst, e Bachelot, «Treatment strategies for breast cancer brain metastases», *British Journal of Cancer*, Jan 2021
- (44) Sammons et al., «Advances in the management of breast cancer brain metastases». *Neuro-oncology Advances*, 2021 Nov 27;3(Suppl 5):v63-v74
- (45) Tomita et al., «Neurosurgery for brain metastasis from breast cancer». *Transl Cancer Res*. 2020 Aug; 9(8): 5063–5076
- (46) Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al.: Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): A phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 32:3810-3816, 2014)
- (47) Gondi, Tomè, Mehta, «Why avoid the hippocampus? A comprehensive review». *Radiother Oncol* 2010 Dec;97(3):370-6
- (48) McKee et al., «A Multidisciplinary Breast Cancer Brain Metastases Clinic». *Oncologist*. 2016 Jan; 21(1): 16–20
- (49) Bailleux, Eberst, e Bachelot, «Treatment strategies for breast cancer brain metastases», *British Journal of Cancer*, Jan 2021
- (50) Mampre, Mehkri et al, «Treatment of breast cancer brain metastases: radiotherapy and emerging preclinical approaches», *Diagn Ther*. 2022; 1(1): 25–38.
- (51) Zimmer, Van Swearingen, e Anders, «HER2-positive breast cancer brain metastasis». *Cancer reports (Hoboken, N.J.)* 2022 Apr;5(4):e1274

(52) Watase et al., «Breast Cancer Brain Metastasis—Overview of Disease State, Treatment Options and Future Perspectives». *Cancers Basel* 2021 Mar 3;13(5):1078

(53) Bailleux, Eberst, e Bachelot, «Treatment strategies for breast cancer brain metastases», *British Journal of Cancer*, Jan 2021

(54) Diéras V, Weaver R, Tolaney SM, et al. «Subgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer». Presented at: 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020. Abstract PD13-04.

(55) De Laurentiis, Marchetti, «Ribociclib (RIB) + letrozole (LET) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2–negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) and central nervous system (CNS) metastases: Subgroup analysis from the phase IIIb CompLEEment-1 trial». *Annals of Oncology*, October 2019, volume 30

(56) Batalini, Moulder, Winer, et al. «Response of brain metastases from PIK3CA-mutant breast cancer to alpelisib». *JCO Precis Oncol.* 2020;(4):572–578.

(57) Fitzgerald, Muzikansky, Pinto, et al. «318P association between PIK3CA mutation status and development of brain metastases in HR+/HER2- metastatic breast cancer» *Ann Oncol.* 2019; 30:v110

- (58) Bachelot, Romieu, Campone, et al. «Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study». *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64–71.
- (59) Freedman, Gelman, et al, «TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases». *J Clin Oncol.* 2019 May 1;37(13):1081-1089
- (60) Lin, Borges, Anders, et al, «Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial». *J Clin Oncol.* 2020 Aug 10;38(23):2610-2619
- (61) Krop, Lin, Blackwell et al, «Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA ». *Ann Oncol.* 2015 Gennaio;26(1):113-119
- (62) F. Montemurro et al, «Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial», *Annals of Oncol.* 2020 Oct;31(10):1350-1358
- (63) Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.-B., Tamura K., Andre F., Iwata H., Ito Y., Tsurutani J., et al. «Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer». *N. Engl. J. Med.* 2020;382:610–621

- (64) R. Bartsch, A.S. Berghoff, J Furtner et al «Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial». *Nature Medicine* volume 28, pages1840–1847, 8 August 2022
- (65) Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, Wilmott JS, Edwards J, Gonzalez M, Scolyer RA, Menzies AM, McArthur GA. «Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study». *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):672-681. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29602646.
- (66) Gang Xiao, Zhiyuan Liu, Xuan Gao, et al. «Immune checkpoint inhibitors for brain metastases in non-small-cell lung cancer: from rationale to clinical application». *Future Medicine Ltd, Immunotherapy* -Volume 13, Issue 12, August 2021, Pages 1031-1051
- (67) Ryken et al., «The Role of Steroids in the Management of Brain Metastases». *Journal of Neuro* 2010 Jan;96(1):103-14
- (68) Gil-Gil, Martinez-Garcia, Sierra, et al. «Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline». *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2014 May;16(5):436–46.
- (69) Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 10;36(20):2105-2122. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738. Epub 2018 May 30. PMID: 29846122.

(70) Miglietta F, Bottosso M, Griguolo G, Dieci MV, Guarneri V. Major advancements in metastatic breast cancer treatment: when expanding options means prolonging survival. *ESMO Open*. 2022 Apr;7(2):100409. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100409. Epub 2022 Feb 26. Erratum in: *ESMO Open*. 2022 Apr 7;7(3):100472. PMID: 35227965; PMCID: PMC8886005.

(71) Mampre D, Mehkri Y, Rajkumar S, Sriram S, Hernandez J, Lucke-Wold B, Chandra V. "Treatment of breast cancer brain metastases: radiotherapy and emerging preclinical approaches". *Diagn Ther*. 2022;1(1):25-38. doi: 10.55976/dt.1202216523-36. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35782783; PMCID: PMC9249118.

(72) W. Xiao, X. Li, Anli Yang Bo et al. "Analysis of Prognostic Factors Affecting the Brain Metastases Free Survival and Survival After Brain Metastases in Breast Cancer" *Front. Oncol.*, 03 April 2020 Sec. Neuro-Oncology and Neurosurgical Oncology Volume 10 - 2020 |

(73) Watase et al., «Breast Cancer Brain Metastasis—Overview of Disease State, Treatment Options and Future Perspectives». *Cancers* (Basel). 2021 Mar 3;13(5):1078

(74) Shen Q, Sahin AA, Hess KR, Suki D, Aldape KD, Sawaya R, Ibrahim NK. "Breast cancer with brain metastases: clinicopathologic features, survival, and paired biomarker analysis. *Oncologist*." *The Oncologist* 2015 May;20(5):466-73.

(75) M. Simsek, A. Aliyev, T. Bayda. "Breast Cancer Patients with Brain Metastases: A Cross-Sectional Study". *The Breast Journal*, 19 August 2022

- (76) A. Thulin, E. Rönnerman, C. Zhang et al. “Clinical outcome of patients with brain metastases from breast cancer - A population based study over 21 years.” *The Breast* - Volume 50, April 2020, Pages 113-124
- (77) Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, et al. “EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours”. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1332-1347. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.016. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34364998.
- (78) Mamounas EP, Untch M, Mano MS, et al. “Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE”. *Ann Oncol*. 2021 Aug;32(8):1005-1014. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.011. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33932503.
- (79) Katayama MY, Ohgino K, Tamura R. “Leptomeningeal Metastases and Intrathecal Chemotherapy” Vol. 2022, *Digital Medicine and Healthcare Technology*. IntechOpen; 2022. p. 1–23.
- (80) Mampre D, Mehkri Y, Rajkumar S, Sriram S, Hernandez J, Lucke-Wold B, Chandra V. “Treatment of breast cancer brain metastases: radiotherapy and emerging preclinical approaches”. *Diagn Ther*. 2022;1(1):25-38. doi: 10.55976/dt.1202216523-36. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35782783; PMCID: PMC9249118
- (81) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A. “Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study”. *Lancet Oncol*, 2014 Apr;15(4):387-95. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24621620.

- (82) Grinda T, Antoine A, Jacot W. “Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort”. *ESMO Open*. 2021 Jun;6(3):100114. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100114. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33895695; PMCID: PMC8095121
- (83) Bottosso M, Griguolo G, Sinoquet L, Guarascio MC, Aldegheri V, Miglietta F, Vernaci G, Barbieri C, Girardi F, Jacot W, Guarneri V, Darlix A, Dieci MV. “Prognostic impact of extracranial disease control in HER2+ breast cancer-related brain metastases”. *Br J Cancer*. 2023 Mar;128(7):1286-1293. doi: 10.1038/s41416-023-02153-w
- (84) Leone e Leone, «Breast cancer brain metastases». *Exp Hematol Oncol*. 2015; 4:33
- (85) Scott BJ, Kesari S. «Leptomeningeal metastases in breast cancer». *Am J Cancer Res*. 2013 Apr 3;3(2):117-26. PMID: 23593536; PMCID: PMC3623833.

