



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- DiSCOG

Direttore: Prof. Fabio Farinati

Tesi di Laurea

**Valutazione dell'outcome clinico e del pattern di recidiva
dopo trattamento chemioterapico neoadiuvante per
carcinoma mammario triplo negativo: uno studio
monoistituzionale**

Relatrice: Prof.ssa Maria Vittoria Dieci

Laureanda: Sneha Suresh Kallothu

Matricola:1122054

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUZIONE.....	5
1.1 Il carcinoma della mammella	5
1.2 Classificazione	6
1.3 Carcinoma mammario triplo negativo	8
1.3.1 Chemioterapia neoadiuvante e trattamento del carcinoma mammario triplo negativo.....	8
1.3.2 Pattern di recidiva del carcinoma mammario triplo negativo	11
1.4 Follow up carcinoma della mammella	12
2. OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	14
3. MATERIALI E METODI.....	14
3.1 Popolazione in studio	14
3.2 Criteri di inclusione.....	15
3.3 Criteri di esclusione	16
3.4 Analisi statistica	16
4. RISULTATI.....	17
4.1 Popolazione in studio e caratteristiche clinico patologiche	17
4.2 Sede e timing delle prime recidive e recidive successive alla prima	18
4.2.1 Recidive loco-regionali isolate.....	18
4.2.2 Recidiva a distanza	19

4.2.3 Impatto prognostico della sede della prima recidiva.....	20
4.3 Ruolo del raggiungimento della pCR in termini di pattern di recidiva	21
4.4 Focus sulle metastasi cerebrali.....	24
4.5 Modalità di diagnosi della recidiva e correlazione con sopravvivenza.....	25
5. DISCUSSIONE.....	27
6. CONCLUSIONI.....	32
BIBLIOGRAFIA	33

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: il carcinoma della mammella è la neoplasia maligna con il maggior tasso di incidenza e di mortalità nel sesso femminile. Esso è classificato in base all'espressione immunohistochemica dei recettori per estrogeni e progesterone, di HER2 e di Ki67 in quattro istotipi a prognosi differente. Il sottotipo triplo negativo, caratterizzato dall'assenza di espressione di HER2 e dei recettori per estrogeni e progesterone, è la forma più aggressiva di carcinoma mammario, con tassi di recidiva elevati soprattutto entro i primi 3 anni dalla diagnosi. Per gli stadi precoci di questa malattia è consolidato il ricorso alla chemioterapia neoadiuvante a base di antracicline e taxani in successione. Negli ultimi anni, molteplici studi hanno indagato l'efficacia dell'aggiunta di carboplatino a questo trattamento, riscontrando un migliore tasso di risposta patologica completa (pCR).

Scopo dello studio: lo scopo principale dello studio è valutare i pattern di recidiva in pazienti con diagnosi di carcinoma mammario triplo negativo in stadio precoce sottoposte a chemioterapia neoadiuvante valutando il timing della recidiva, il tipo di recidiva, la correlazione tra recidiva locale e sistemica e la modalità di diagnosi di recidiva.

Materiali e metodi: per questo studio è stata presa in esame una popolazione coorte di 235 pazienti, afferenti all'Istituto Oncologico Veneto di Padova, aventi una diagnosi di carcinoma mammario triplo negativo e sottoposte a trattamento chemioterapico neoadiuvante a base di antracicline e taxani con l'aggiunta o meno di carboplatino e successivo intervento chirurgico. Sono stati raccolti i dati relativi al trattamento, alla risposta ottenuta, alle eventuali recidive e alle modalità di diagnosi delle stesse. Il pattern di recidiva è stato analizzato in funzione delle diverse caratteristiche delle pazienti e del tipo di trattamento ricevuto come chemioterapia neoadiuvante. Gli outcome di sopravvivenza sono stati analizzati in funzione del pattern di recidiva.

Risultati: Di 235 pazienti considerate, 67 sono andate incontro ad una recidiva in corso di follow-up: 13 hanno sviluppato una recidiva locoregionale isolata come primo evento, 54

hanno sviluppato una recidiva sistemica come primo evento. La prima recidiva è comparsa entro 3 anni dalla chirurgia nella maggior parte delle pazienti indipendentemente dal tipo e dalla sede di recidiva e indipendentemente dall'ottenimento o meno di una risposta patologica completa alla chemioterapia neoadiuvante (pCR, assenza di cellule infiltranti tumorali a livello mammario e ascellare all'intervento chirurgico dopo terapia neoadiuvante). La OS è risultata significativamente migliore ($p < 0,001$) per le pazienti che hanno sviluppato una prima recidiva solo locale vs quelle che hanno sviluppato una prima recidiva sistemica. Non è stato osservato un diverso timing di insorgenza di metastasi cerebrali in funzione del trattamento con e senza carboplatino e dell'ottenimento o meno della pCR. Non è risultata una differenza significativa in termini di OS ($p = 0,8$) tra le pazienti con diagnosi di prima recidiva in corso di follow up secondo linee guida vs le pazienti con diagnosi di prima recidiva in corso di follow up intensivo; mentre è risultato un trend verso un outcome migliore di PPS ($p = 0,08$) in caso di diagnosi con follow up intensivo.

Conclusioni: Lo studio ha dimostrato, in accordo con la letteratura, la precocità di insorgenza della prima recidiva senza differenze tra pazienti che hanno ottenuto o meno la pCR, la maggior frequenza della recidiva viscerale, la minor sopravvivenza della recidiva sistemica rispetto a quella locale, il ruolo prognostico positivo del raggiungimento della pCR per la sopravvivenza globale, per la sopravvivenza libera da recidiva a distanza e per la sopravvivenza libera da recidiva cerebrale e l'assenza di differenza significativa di sopravvivenza globale tra diagnosi di recidiva mediante applicazione di follow up secondo linee guida e follow up intensivo.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the malignant neoplasm with the highest incidence and mortality rate in women. It is classified into four subtypes with different prognosis based on the immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors, HER2 and Ki67. The triple negative subtype, characterized by the absence of expression of HER2 and of estrogen and progesterone receptors, is the most aggressive type of breast cancer with high relapse rates especially within the first 3 years of diagnosis. For the treatment of early-stage disease, the use of neoadjuvant chemotherapy based on anthracyclines and taxanes is well consolidated. In recent years, multiple studies have investigated the effectiveness of adding Carboplatin to this treatment, finding an improved rate of pathological complete response (pCR).

Objective: the main purpose of the study is to evaluate the relapse patterns in patients diagnosed with early-stage triple negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, evaluating the time of relapse, the type of relapse, the correlation between local and systemic relapse and the method of diagnosis of relapse.

Materials and methods: in this study, we examined a cohort of 235 patients, belonging to the Istituto Oncologico Veneto of Padua, who presented a diagnosis of triple negative breast cancer and underwent neoadjuvant chemotherapy treatment based on anthracyclines and taxanes with or without carboplatin and subsequent surgery. The data relating to the treatment, the response obtained, any relapses and how to diagnose them were collected. The pattern of relapse was analyzed according to the different characteristics of the patients and the type of treatment received as neoadjuvant chemotherapy. Survival outcomes were analyzed according to the pattern of relapse.

Results: 67 of the 235 patients, experienced a relapse during follow-up: 13 developed a local relapse as the first event, 54 developed a systemic relapse as the first event.

As for the first relapse occurrence, most people relapse within 3 years of the surgery regardless of the type and the site of relapse and regardless of whether or not the pCR is obtained. OS was significantly different ($p < 0,001$) between patients who developed a first local relapse and those who developed a first systemic relapse. Brain metastases arose early in all patients regardless of treatment with or without carboplatin and regardless of whether or not the pCR was obtained. There was no significant difference in OS ($p = 0.8$) between patients whose first relapse was diagnosed during follow up according to the guidelines vs intensive follow-up, while there was a trend towards a better outcome of PPS ($p=0.08$) in case of diagnosis with intensive follow-up.

Conclusions: the study showed, in agreement with the published literature, the earliness of onset of the first relapse without differences between patients who obtained pCR or not, the higher frequency of visceral relapse, the lower survival of systemic relapse compared to the local one, the positive prognostic role of achieving pCR for overall survival, for distant recurrence-free survival and for cerebral recurrence-free survival and no difference in survival between the diagnosis of relapse by follow-up according to the guidelines and intensive follow-up.

1. INTRODUZIONE

1.1 Il carcinoma della mammella

Il carcinoma della mammella è la neoplasia più comunemente diagnosticata e la principale causa di morte per cancro nelle donne. Nel 2020 sono stati registrati circa 2.3 milioni di nuovi casi nel mondo che costituiscono l'11.7% di tutti i casi di cancro. È la quinta causa di mortalità per cancro nel mondo con 685.000 morti [1]. L'80% di questi tumori viene diagnosticato nelle donne di età pari o superiore a 50 anni. [3]

In Italia nel 2020 ci sono stati 54976 nuovi casi. I tumori maligni della mammella hanno registrato un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016 in tutte le fasce di età mentre il tasso di mortalità nel 2020 è diminuito di oltre il 6%, rispetto al 2015. [2]

In Italia la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è pari all'87% ed è una delle più alte registrate in Europa. [2]

I tassi di incidenza del carcinoma mammario sono maggiori nei paesi occidentali rispetto a quelli in via di sviluppo a causa di una maggior prevalenza dei fattori di rischio e ad un maggior numero di diagnosi precoci grazie ai programmi di screening.[1]

Diversi studi condotti negli ultimi anni hanno dimostrato che il 20-30% dei casi di cancro al seno di nuova diagnosi può essere associato a vari fattori di rischio che avviano o modificano attivamente il processo di trasformazione neoplastica delle cellule mammarie.

I fattori di rischio per il carcinoma mammario includono sia fattori definiti come modificabili (sui quali è possibile agire attivamente in termini di prevenzione) che fattori non modificabili.

I principali fattori non modificabili includono l'età (il rischio aumenta fino ai 50 anni, poi raggiunge un plateau e dopo i 60 anni ricomincia ad aumentare), il sesso (il tumore è diagnosticato prevalentemente nelle donne e solo sporadicamente negli uomini dove costituisce meno dell'1% di tutti i tumori della mammella), la razza (l'incidenza nelle

donne caucasiche è maggiore rispetto alle donne nere), fattori genetici (mutazioni di BRCA1 e BRCA2), menarca precoce (<12 anni) e menopausa tardiva (>55) [3]. I fattori di rischio modificabili sono l'eccessivo consumo di alcool, il fumo di sigaretta, l'obesità (il tessuto adiposo converte gli androgeni in estrogeni che favoriscono la proliferazione delle cellule tumorali soprattutto nelle donne in post-menopausa) [4], nulliparità o gravidanza dopo i 35 anni, l'utilizzo di contraccettivi orali, la terapia ormonale sostitutiva (il rischio è correlato alla durata della terapia) [3], una pregressa radioterapia toracica. [5]

1.2 Classificazione

Il tumore della mammella è stato descritto e classificato utilizzando numerose caratteristiche morfologiche, istologiche e molecolari. La classificazione anatomicopatologica secondo WHO 2019 distingue il carcinoma mammario invasivo in istotipo non speciale (NST), istotipo speciale ed istotipo misto. Il carcinoma invasivo di istotipo non speciale comprende il gruppo più numeroso di carcinomi mammari invasivi. I carcinomi invasivi ad istotipo speciale costituiscono circa il 25% di tutti i carcinomi della mammella, sono riconoscibili per caratteristiche morfologiche, immunofenotipiche e genomiche specifiche e comprendono il cistoadenocarcinoma mucinoso, il carcinoma lobulare (il più frequente), tubulare, cribriforme, mucinoso, micropapillare, carcinoma a cellule alte con polarità invertita, apocrino o metaplastico [6].

Le tecniche di analisi dell'espressione genica hanno consentito di identificare diversi sottotipi molecolari di tumore mammario. Tali sottotipi, nella pratica clinica, vengono determinati mediante la valutazione dell'espressione in immunohistochimica del recettore per gli estrogeni (ER), del recettore per il progesterone (PR), dell'Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2, valutato anche con ibridizzazione in situ per determinare l'amplificazione genica) e dell'indice di proliferazione ki67. [7] Le diverse combinazioni di questi fattori permettono di suddividere il tumore alla mammella in quattro categorie, che riproducono, seppur non in modo del tutto sovrapponibile, i sottotipi molecolari:

-Luminal A: rappresenta il 50% dei tumori della mammella e ha i recettori ormonali positivi, HER2 negativo e basso ki67 (<20%). I pazienti con questo sottotipo hanno generalmente una buona prognosi con un tasso di recidiva inferiore rispetto agli altri sottotipi. [8] [9]

-Luminal B: rappresenta il 10-20% dei tumori della mammella e si distingue in luminal B con recettori ormonali positivi, HER2 negativo e alto ki67 oppure luminal B con recettori ormonali positivi, HER2 positivo e qualsiasi valore di attività proliferativa. Questo fenotipo risulta più aggressivo rispetto al luminal A, con un grado istologico più elevato e un indice proliferativo maggiore e dunque una prognosi peggiore. [8][10]

-HER2-enriched: rappresenta il 15-20% di tutti i tumori della mammella ed è caratterizzato da un'alta espressione di HER2. Sono biologicamente più aggressivi ma la terapia anti-HER2 ha modificato sia la prognosi alla diagnosi che la sopravvivenza dei pazienti con malattia in fase avanzata. [11][8]

-Basal-like: rappresenta il 10-20% di tutti i tumori al seno con negatività sia dei recettori ormonali che di HER2 rientrando nella categoria dei tumori triplo negativi. [12]

Molecular Subtype	Frequency	ER/PR	HER2
Luminal A	50%	+	-
Luminal B	10-20%	+	+
		+	-
HER2-enriched	15_20%	-	+
Basal-like	10-20%	-	-

Tabella 1: Sottotipi molecolari del carcinoma mammario

1.3 Carcinoma mammario triplo negativo

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) costituisce il 15% di tutti i tumori della mammella ed è associato ad outcomes peggiori rispetto agli altri sottotipi [13]. Il TNBC è caratterizzato dalla mancata espressione dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone e dalla mancata overespressione e/o amplificazione di HER2. [14]

I dati epidemiologici mostrano che le diagnosi di TNBC si registrano principalmente nelle giovani donne sotto i 40 anni, più frequentemente nelle donne di etnia africana ed afroamericana, sono spesso adenocarcinomi invasivi di istotipo non speciale e sono associati ad una maggior prevalenza di mutazioni di BRCA e ad un elevato tasso di mutazione di p53 [15]. Il TNBC si associa ad un alto tasso di recidiva (circa 30-35%) che si manifesta prevalentemente entro i primi 3-5 anni dalla diagnosi, con frequente interessamento degli organi viscerali. Dall'insorgenza di malattia metastatica, la mediana di sopravvivenza raramente supera i 18 mesi. [14]

1.3.1 Chemioterapia neoadiuvante e trattamento del carcinoma mammario triplo negativo

Il principale scopo del trattamento sistemico in aggiunta al trattamento locale è quello di eradicare le micrometastasi in modo da aumentare le possibilità di guarigione. Nell'ambito del carcinoma mammario, il trattamento sistemico può includere la chemioterapia, la terapia endocrina, la terapia a target molecolare e può essere somministrato dopo (setting adiuvante) o prima (setting neoadiuvante) del trattamento locoregionale ad intento radicale. Nonostante il trattamento sistemico venga storicamente somministrato come strategia adiuvante, negli ultimi anni la strategia neoadiuvante ha acquisito crescente rilevanza. Esso rappresenta l'approccio raccomandato nei pazienti con malattia localmente avanzata o biologia tumorale aggressiva. L'approccio NAC offre molteplici vantaggi in quanto consente il downstaging del tumore e dei linfonodi coinvolti rendendo operabili neoplasie

primariamente inoperabili, permettendo un intervento chirurgico conservativo in pazienti che sarebbero state altrimenti candidate a chirurgia demolitiva d'emblée e favorendo il miglioramento dell'outcome estetico; fornisce importanti informazioni sulla base della risposta patologica al trattamento neoadiuvante, in termini di stratificazione prognostica e per guidare le raccomandazioni di trattamento adiuvante. Infine, il setting neoadiuvante sta emergendo come piattaforma strategica (e maggiormente costo-efficace) per la sperimentazione di nuove strategie terapeutiche rispetto al setting adiuvante. [16]

La risposta patologica completa (pCR), definita come l'assenza di componente invasiva residua sia a livello della mammella che a livello dei linfonodi ascellari ($yT0/is,yN0$) dopo chemioterapia neoadiuvante, rappresenta un solido endpoint surrogato di outcome a lungo termine, in quanto è stata dimostrata correlare con tassi più favorevoli di sopravvivenza libera da recidiva (DFS) e sopravvivenza globale (OS) rispetto alla presenza di malattia residua invasiva dopo NAC. [17]

Ponendo il focus sul sottotipo di carcinoma mammario TN, in virtù dell'assenza di espressione dei recettori ormonali e di overespressione di HER2, non beneficia di terapie endocrine né di terapie a bersaglio molecolare anti-HER2 e, nonostante nuove opzioni terapeutiche (immunoterapia, ADC) stiano emergendo come efficaci in questo sottotipo di carcinoma mammario, la chemioterapia rimane il principale backbone terapeutico. [14]

Secondo le attuali linee guida nazionali ed internazionali, la somministrazione del trattamento sistemico nel setting neoadiuvante rappresenta l'approccio standard per neoplasie $\geq T1c$ e/o $cN+$. Quando sottoposto a NACT, il TNBC si associa a maggiori tassi di pCR rispetto agli altri sottotipi di carcinoma mammario. Inoltre, anche la forza dell'associazione tra pCR e prognosi appare maggiormente consolidata nei sottotipi di carcinoma mammario a più elevata aggressività biologica, incluso il TNBC. [18]

Nonostante non sia ancora stato definito un trattamento neoadiuvante specifico per i TNBC in stadio iniziale, il regime maggiormente utilizzato e che ha maggiori evidenze di efficacia

è la combinazione di antracicline e taxani somministrati in modo sequenziale con schemi da 4 ad 8 cicli che porta a tassi di pCR di circa il 30-40%. [19] [20]

Negli ultimi anni è inoltre emerso come l'aggiunta di chemioterapia con Sali di platino al backbone chemioterapico con antracicline e taxani determina un ulteriore miglioramento dei tassi di pCR in pazienti con TNBC. In particolare, diversi studi hanno valutato l'aggiunta del carboplatino ai regimi di chemioterapia neoadiuvante standard a base di antracicline e taxani. In una recente metanalisi sono stati valutati 11 studi randomizzati confrontando regimi chemioterapici neoadiuvanti contenenti platino con regimi privi di platino su pazienti con early TNBC ed è emerso che l'aggiunta di platino ha aumentato significativamente i tassi di pCR (40.1% vs 27.7%) [21]. Poggio et Al., nella loro metanalisi, hanno inoltre dimostrato l'aumento significativo dell'EFS (HR 0.70, 95%I.C 0.56-0.89) nei pazienti trattati con regimi chemioterapici contenenti platino rispetto ai pazienti trattati con regimi privi di platino [22]. Tuttavia, tale miglioramento dell'outcome è stato associato ad un costo maggiore in termini di tossicità, prevalentemente di tipo ematologico (che spesso richiede riduzioni della dose o eliminazioni del ciclo), che pertanto impongono, prima di considerare l'inclusione di carboplatino alla NAC a base di antracicline e taxani, un'attenta valutazione del bilancio rischio/beneficio a livello di singola paziente.

Come già precedentemente accennato, la valutazione della risposta patologica dopo NAC offre l'ulteriore vantaggio di personalizzare il trattamento (post-neo) adjuvante, garantendo l'accesso a strategie terapeutiche che non verrebbero altrimenti considerate (o non sarebbero disponibili) nel setting adjuvante "puro". In particolare, nel sottotipo TNBC, in pazienti che non raggiungono una pCR, una possibile opzione di "escalation" terapeutica è rappresentata dalla somministrazione di capecitabina sulla scorta dei risultati del trial clinico di fase III CREATE-X, che ha dimostrato un vantaggio in termini di DFS e OS in pazienti trattati con 6-8 cicli di capecitabina rispetto ai pazienti del braccio di controllo. [23] [24]

1.3.2 Pattern di recidiva del carcinoma mammario triplo negativo

Come già ampiamente discusso, il carcinoma mammario triplo negativo ha un decorso clinico più aggressivo rispetto ad altri sottotipi di carcinoma mammario. In uno studio di circa 1600 pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale, donne con TNBC avevano maggiori probabilità di sviluppare una recidiva a distanza e avevano una sopravvivenza inferiore a 5 anni dalla diagnosi. Inoltre, il TNBC si associa a tendenza a recidivare più precocemente rispetto agli altri sottotipi di carcinoma mammario [25]. Nel complesso, circa il 46% dei pazienti con TNBC sviluppa metastasi a distanza. Ponendo il focus su pazienti con TNBC sottoposte a NAC, coloro che presentano malattia residua hanno un rischio sei volte maggiore di sviluppare una recidiva e dodici volte maggiore di morire di malattia metastatica. La disseminazione delle cellule tumorali e l'eventuale crescita metastatica in organi a distanza sono la principale causa di morte per la stragrande maggioranza dei pazienti con TNBC. Il tempo di sopravvivenza mediano alla diagnosi di malattia metastatica generalmente non supera i 18 mesi. [26]

La prognosi del TNBC metastatico può essere influenzata da caratteristiche demografiche (età, razza, stato civile), da parametri clinico patologici (dimensione del tumore, grado e trattamento clinico) e dal sito metastatico. Ad esempio le metastasi viscerali sono associate ad una prognosi peggiore rispetto alle metastasi ossee. Mentre il tasso di metastasi ossee è paragonabile per TNBC e altri sottotipi di cancro al seno, i pazienti con TNBC hanno quattro volte più probabilità di sviluppare metastasi viscerali (soprattutto polmoni, encefalo, fegato) rispetto ai pazienti con sottotipi non TNBC. [27]

Nell'ambito di uno studio retrospettivo che ha esaminato il pattern di metastasi a distanza e la sopravvivenza in pazienti con TNBC e che ha incluso un totale di 205 pazienti con TNBC, dall'analisi è emerso che le pazienti con metastasi polmonari, come prima sede di metastasi a distanza, avevano la OS mediana post metastatica più lunga (16,6 mesi) seguiti da osso (16,3 mesi), fegato (8,9 mesi), pleura (7,5 mesi) ed encefalo (4,3 mesi). Presi insieme, questi dati indicano che la localizzazione delle prime metastasi è correlato

significativamente con la sopravvivenza delle pazienti TNBC, con sopravvivenza più sfavorevole per metastasi in sede cerebrale seguite da fegato, pleura, osso e polmone. [28]

1.4 Follow up carcinoma della mammella

La gestione del follow up del carcinoma mammario è di norma affidata al medico oncologo per mezzo di controlli clinico-strumentali programmati. È raccomandato che le pazienti vengano visitate ogni 3-6 mesi durante i primi tre anni dopo la fine della terapia, ogni 6-12 mesi per i successivi due anni e quindi ogni anno secondo le raccomandazioni delle società scientifiche internazionali. Tuttavia, questi intervalli sono arbitrari e nessuno studio ha realmente confrontato differenti strategie di sorveglianza [29]. Diversi studi hanno analizzato l'impatto dell'esame obiettivo nel follow up delle pazienti operate e dalle evidenze disponibili emerge come le visite cliniche, combinate con un'adeguata raccolta anamnestica, siano uno strumento decisivo per rilevare un'eventuale recidiva di tumore al seno in quanto capaci di intercettare le recidive locoregionali e/o secondo neoplasie mammarie in una proporzione compresa tra il 15% e il 46%. Gli studi non riportano alcun impatto dell'esame obiettivo sulla sopravvivenza; tuttavia, evidenziano come la diagnosi di una recidiva locoregionale possa incidere sulla sopravvivenza libera da recidiva a distanza delle pazienti (circa il 20% delle pazienti con ripresa locale e circa il 40% delle pazienti con ripresa regionale svilupperà negli anni successivi metastasi a distanza). Quindi, la diagnosi tempestiva di recidiva locoregionale potrebbe contribuire a migliorare la sopravvivenza almeno di una quota delle pazienti. [30] [31]

Dalle evidenze di letteratura, seppur limitate, emerge come la sorveglianza mammografica si associ a una riduzione di mortalità tra le donne con pregressa neoplasia mammaria, indipendentemente dall'età. In particolare, quest'osservazione è stata riportata in uno studio caso-controllo che ha confrontato l'utilizzo della mammografia nelle donne di età superiore ai 65 anni, sopravvissute oltre 30 mesi dalla diagnosi di tumore al seno,

dimostrando un vantaggio statisticamente significativo a favore della sorveglianza mammografica (OR 0,83, 95% CI 0,72-0,95), in questa coorte di pazienti. [32] Considerato il tasso di recidiva locali pari a circa il 4% , uno degli scopi della sorveglianza mammografica post-trattamento è quello di intercettare tempestivamente le eventuali ricorrenze locali, dopo chirurgia conservativa. Inoltre, la sorveglianza mammografica può contribuire alla tempestiva diagnosi di secondi tumori mammari. Tuttavia, va osservato come manchi una solida evidenza circa i tempi ottimali della sorveglianza mammografica nelle donne operate, anche se di norma è suggerita la valutazione annuale. Nonostante tale prassi risulti da tempo consolidata, va rilevato che tanto per la recidiva locale, quanto per il tumore controlaterale, mancano evidenze scientifiche circa il reale impatto della mammografia annuale di sorveglianza in termini di sopravvivenza per l'intera popolazione di pazienti operate. Pertanto la raccomandazione all'utilizzo della mammografia nell'ambito del follow up è positiva forte nonostante la qualità dell'evidenza a favore della mammografia di sorveglianza annuale risulti bassa. [29]

Infine, diversi studi hanno valutato l'impatto del follow up intensivo (radiologico e/o laboratorio) e hanno dimostrato l'assenza di un reale vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ad un approccio standard più conservativo. Dunque in assenza di sospetti clinici individuali o di programmi personalizzati, il follow up intensivo non dovrebbe essere raccomandato. In particolare, l'uso di indagini strumentali quali radiografia del torace, ecografia addominale, TC encefalo-torace-addome, TC-PET con FdG, scintigrafia ossea, come anche la determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA 15.3) non dovrebbero fare parte delle indagini routinarie di follow up in assenza di sospetto clinico di ripresa di malattia. [29][33]

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale dello studio è valutare il pattern di recidiva in pazienti affette da carcinoma mammario triplo-negativo e sottoposte a trattamento con chemioterapia neoadiuvante, valutando il timing della recidiva, il tipo e la sede di recidiva, la correlazione tra la recidiva locoregionale e sistemica e la modalità di diagnosi della recidiva.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione in studio

Il presente studio ha valutato una coorte di pazienti affette da carcinoma mammario triplo negativo e sottoposte a trattamento chemioterapico neoadiuvante a base di antracicline e taxani con o senza l'aggiunta di carboplatino presso l'Istituto Oncologico Veneto-IOV, Padova. Le pazienti sono state selezionate sia retrospettivamente (analizzando le cartelle cliniche e i registri interni dell'Istituto) che prospettivamente. Dalle cartelle cliniche sono state inserite in un database le seguenti caratteristiche clinico-patologiche:

- Età;
- Stadio clinico alla diagnosi;
- Istotipo;
- Dimensione del tumore alla diagnosi;
- Dimensione dell'eventuale residuo tumorale post trattamento neoadiuvante;
- Numero di linfonodi coinvolti al momento della diagnosi;
- Numero dei linfonodi con metastasi sul totale dei linfonodi esaminati dopo trattamento neoadiuvante;
- Grado istologico della neoplasia, sia pre-trattamento che, ove possibile, post trattamento;
- Ki67;
- Percentuale di espressione dei recettori per estrogeni (ER) e progesterone (PgR);

- Espressione di HER2;
- Presenza o assenza di mutazioni germline dei geni BRCA 1 e 2;
- Regimi chemioterapici utilizzati e numero di cicli effettuati nel setting neoadiuvante;
- Eventuali trattamenti adiuvanti;
- Data e sede dell'eventuale recidiva locale;
- Data e sede dell'eventuale recidiva a distanza;
- Data dell'ultimo controllo o del decesso;
- Su 100 campioni istologici resi disponibili dall'Anatomia Patologica dello stesso istituto, è stato valutato l'infiltrato linfocitario sia su biopsia che sull'eventuale residuo tumorale secondo le linee guida dell' "*International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer*" [34], sui restanti 136 l'analisi è tutt'ora in corso.
- Il tasso di risposta patologica completa pCR (Pathological Complete Response) è stato definito come l'assenza di residuo di carcinoma infiltrante nella valutazione in ematossilina eosina sul campione mammario completamente escisso e l'assenza di linfonodi positivi per ripetizione neoplastica dopo trattamento sistemico neoadiuvante (ypT0/Tis ypN0 Ottava edizione secondo AJCC). [35]
- Ove disponibile, per ciascuna paziente è stata registrata la data e la sede della recidiva locale e/o della recidiva a distanza e dell'eventuale recidiva al SNC.

3.2 Criteri di inclusione

- Sesso femminile;
- Età ≥ 18 anni;
- Pazienti con carcinoma mammario confermato all'esame istologico della biopsia mammaria;
- Espressione dei recettori ormonali (ER e PgR) $\leq 10\%$

- HER2/neu negativo (FISH negative oppure IHC score 0-1+ o in caso di IHC score 2+ FISH negativa);
- Malattia localmente avanzata stadio \leq III C;
- Performance status sec ECOG 0-2;
- Trattamento neoadiuvante con chemioterapia a base di antracicline e taxani e/o carboplatino;
- Intervento chirurgico effettuato o programmato dopo trattamento primario.

3.3 Criteri di esclusione

- Sesso maschile
- Stadio IV di malattia
- Carcinoma mammario non triplo negativo

3.4 Analisi statistica

La popolazione in studio è stata descritta mediante i criteri della statistica descrittiva. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il programma per calcolo statistico IBM SPSS v28. La risposta patologica completa è stata definita come l'assenza di residuo di tessuto tumorale invasivo nella mammella e nei linfonodi ascellari successivamente a terapia neoadiuvante (ypT0N0 o ypTisN0). Per le variabili continue, sono stati calcolati media, mediana, quartili e range. La distribuzione delle variabili categoriche nei vari gruppi è stata valutata applicando il test chi-quadrato (χ^2). Per le analisi di sopravvivenza abbiamo considerato i seguenti outcome: disease-free survival (DFS, intervallo tra chirurgia e qualsiasi recidiva); distant-DFS (D-DFS, intervallo tra chirurgia e recidiva a distanza); brain-DFS (intervallo tra chirurgia e recidiva cerebrale); post-progression survival (PPS, intervallo tra recidiva e morte); overall survival (OS, intervallo tra chirurgia e morte). Il metodo di Kaplan Meier è stato utilizzato per stimare le curve di sopravvivenza e il test log-rank è stato applicato per eseguire confronti tra gruppi. Tutti i p-value sono a due code ed il livello di significatività è stato posto a $p < 0.05$.

4. RISULTATI

4.1 Popolazione in studio e caratteristiche clinico patologiche

Sono state prese in esame 235 pazienti consecutive trattate presso lo IOV dal 2000 al 2021 e aventi diagnosi di carcinoma mammario triplo negativo.

L'età media e mediana (Q1-Q2) alla diagnosi era 51.8 e 51.2 (47.4-59.9) anni, rispettivamente. L'istotipo più frequente è risultato il duttale (94%, n=221). Lo stadio clinico alla diagnosi è risultato essere I nel 5.5% dei casi, II nel 69% dei casi e III nel 25.5% dei casi. Il 90.6% delle pazienti presentava grado tumorale 3. Il 10.2% delle pazienti presentava mutazioni germinali a carico dei geni BRCA1 o BRCA2.

225 pazienti (95.7%) sono state sottoposte a chemioterapia neoadiuvante a base di antracicline e taxani, 10 (4.3%) hanno ricevuto schemi a base o di sola antraciclina o di solo taxano. 134 pazienti (57.0%) hanno inoltre ricevuto carboplatino.

Il 42.5% delle pazienti (n=100) ha ottenuto una pCR dopo trattamento chemioterapico neoadiuvante. Il 16.2% delle pazienti è stata inoltre sottoposta ad ulteriore chemioterapia nel setting adiuvante. Le caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti sono riassunte nella tabella 2.

Caratteristiche clinico-patologiche	Numero (%)
Età	
Mediana	51,2
Range (min-max)	47,4-59,9
Stadio	
I	13 (5,5)
II	162 (69)
III	60 (25,5)
Grado	
2	18 (7,7)
3	213 (90,6)
N/A	4 (1,7)
Istotipo	
Duttale	221 (94)
Lobulare	5 (2,1)
Midollare	2 (0,9)
Altro	7 (3)
BRCA	

BRCA mutato	24 (10,2)
BRCA wildtype	211 (89,8)
CT neoadiuvante	
Carboplatino Yes	134 (57)
Carboplatino No	101 (43)
pCR	
Yes	100 (42,6)
No	135 (57,4)
CT adiuvante	
Yes	38 (16,2)
No	195 (83)
N/A	2 (0,8)
Recidiva	
Yes	67 (28,5)
No	168 (71,5)

Tabella 2: caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti

4.2 Sede e timing delle prime recidive e recidive successive alla prima

Dopo un follow up mediano di 59.8 mesi, il 28.5% (n=67) delle pazienti è andato incontro a recidiva. La sede della prima recidiva è stata loco-regionale isolata nel 5.5% delle pazienti, solo sistemica nel 19.6% delle pazienti e sia loco-regionale sia sistemica nel 3.4% delle pazienti.

Considerando il tempo di insorgenza della prima recidiva, l'88.1% è andata incontro ad una prima recidiva entro 3 anni dal trattamento chirurgico con un tempo mediano di recidiva di 12 mesi (IR 7,3-25,5). Le caratteristiche della sede della prima recidiva sono riassunte nella tabella 3.

Non abbiamo osservato alcuna differenza significativa tra aggiunta di carboplatino al trattamento neoadiuvante e sede di prima recidiva (loco-regionale isolata vs sistemica).

4.2.1 Recidive loco-regionali isolate

Tra le 13 pazienti che sono andate incontro a prima recidiva locoregionale isolata, il 92.3% ha presentato interessamento cutaneo e il 23.1% linfonodale.

Tra le 13 pazienti con prima recidiva loco-regionale isolata, una paziente ha sviluppato successivamente una recidiva sistemica con sede viscerale. (Tabella 3)

Il 79.6% delle pazienti è andata incontro a recidiva locoregionale isolata entro 3 anni dalla chirurgia con un tempo mediano alla recidiva di 17 mesi (IR 12.4-46.5).

4.2.2 Recidiva a distanza

Tra le 54 pazienti che sono andate incontro a prima recidiva a distanza, il 63% ha manifestato malattia in sede viscerale con interessamento epatico nel 24.1% dei casi, polmonare/pleurico nel 25.9% dei casi, encefalico nel 22.2% dei casi e meningeo nel 1.9% dei casi. Tra le 37 pazienti con recidiva a distanza non viscerale, la prima sede di recidiva era rappresentata da interessamento osseo nel 27.8% dei casi e linfonodale nel 24.1% dei casi. (Tabella 3)

	Numero (%)
Sede recidiva	
Loco-regionale isolata	13 (5,5)
Sistemica	46 (19,6)
Entrambe	8 (3,4)
Sede recidiva loco-regionale isolata	
Cute	12 (92,3)
Linfonodi	3 (23,1)
Sede recidiva a distanza	
Viscerale	34 (63)
Solo non viscerale	20 (37)
Recidiva distanza viscerale	
Fegato	13 (24,1)
Polmone/Pleura	14 (25,9)
Encefalo	12 (22,2)
Meningi	1 (1,9)
Recidiva distanza non viscerale	
Osso	15 (27,8)
Linfonodi	13 (24,1)

Tabella 3: sede della prima recidiva

Tra le 20 pazienti con prima recidiva a distanza non viscerale, 15 sono successivamente andate incontro a progressione viscerale con interessamento epatico (65%), polmonare/pleurico (35%) e cerebrale (4%).

Per quanto riguarda il timing di recidiva a distanza, il 92.6% delle pazienti è andato incontro a recidiva entro 3 anni dalla chirurgia con un tempo mediano di recidiva di 12 mesi (IR 6.1-25.2).

La sede di recidiva a distanza (viscerale vs non viscerale) non è risultata essere significativamente associata all'aggiunta o meno di carboplatino alla chemioterapia neoadiuvante.

4.2.3 Impatto prognostico della sede della prima recidiva

Abbiamo osservato una differenza significativa ($p < 0.001$) in termini di sopravvivenza globale (OS) tra le pazienti andate incontro ad una prima recidiva loco-regionale isolata (OS mediana NR, OS a 5 anni 90,9%) e coloro che hanno manifestato una prima recidiva a livello sistemico (OS mediana 30 mesi, I.C 23-37.3; OS a 5 anni 17.9%). (Figura 1)

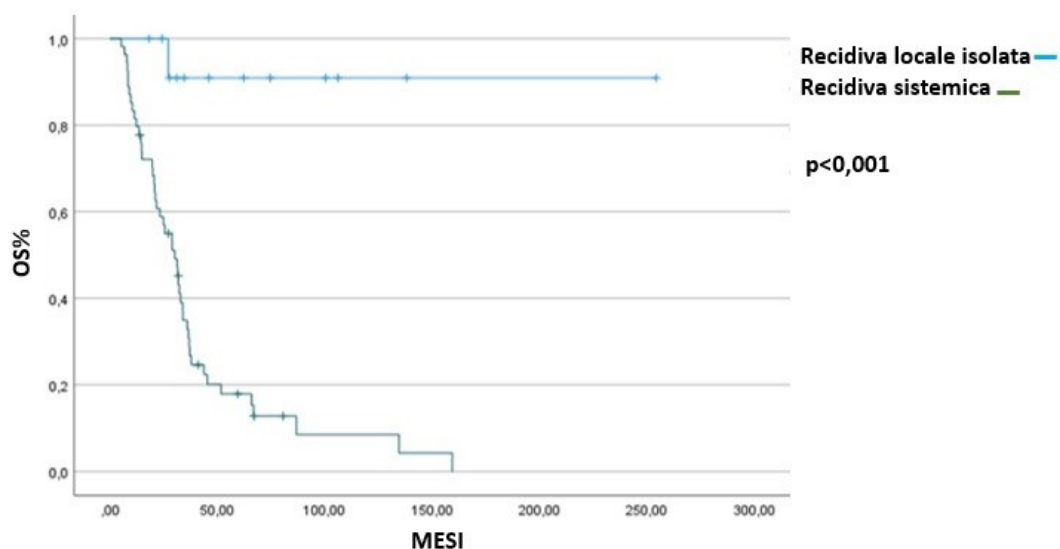


Figura 1: confronto OS tra pazienti che hanno una prima recidiva loco-regionale isolata e pazienti che hanno una prima recidiva sistemica

Tra le pazienti andate incontro a recidiva a distanza, non abbiamo osservato alcuna differenza in termini di OS tra il sottogruppo con interessamento non viscerale rispetto al sottogruppo con interessamento viscerale alla diagnosi di prima recidiva di malattia.

4.3 Ruolo del raggiungimento della pCR in termini di pattern di recidiva

Abbiamo osservato tassi superiori di pCR dopo trattamento neoadiuvante nelle pazienti trattate con chemioterapia contenente anche carboplatino rispetto a coloro che non hanno ricevuto carboplatino come parte del regime di chemioterapia neoadiuvante (51.5% vs 30.7%). Il raggiungimento della pCR dopo chemioterapia neoadiuvante è risultato essere correlato ad un migliore outcome in termini di DFS (mediana 228 mesi, DFS a 5 anni 90.7% vs 120 mesi, I.C 32-207, DFS a 5 anni 55%; $p<0,001$), di distant-DFS (mediana NR, distant-DFS a 5 anni 92.1% vs 159 mesi, I.C 70-248, distant-DFS a 5 anni 63.1%; $p<0,001$), di brain-DFS (mediana NR, brain-DFS a 5 anni 95.4% vs 159, brain-DFS a 5 anni 87.6%; $p=0,038$). (Figure 2 e 3)

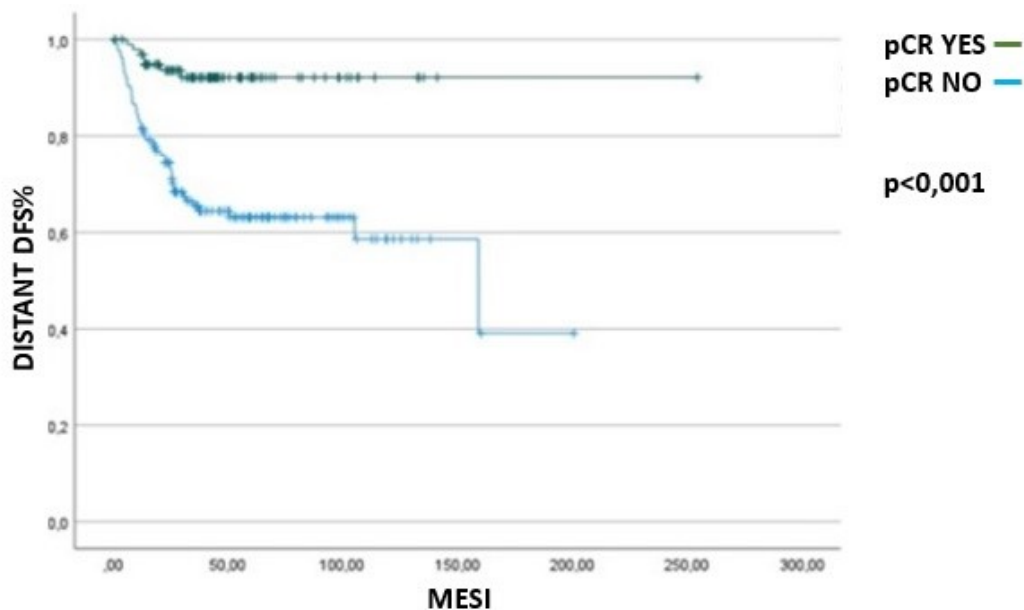


Figura 2: confronto distant DFS tra pazienti che hanno ottenuto la pCR e pazienti che non l'hanno ottenuta

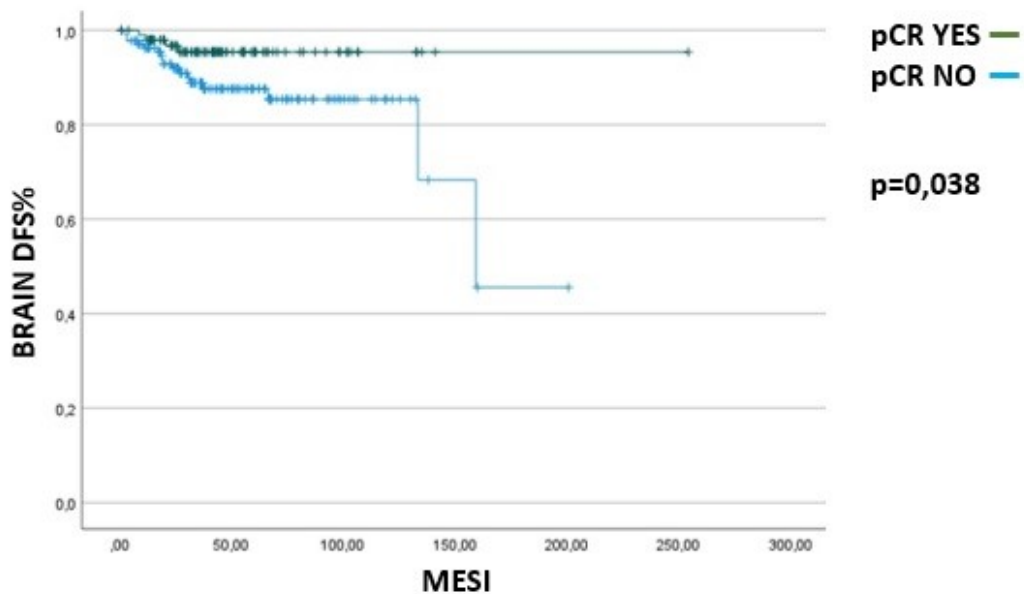


Figura 3: confronto Brain DFS tra pazienti che hanno ottenuto la pCR e pazienti che non l'hanno ottenuta

Inoltre abbiamo osservato una relazione positiva statisticamente significativa tra raggiungimento della pCR e OS (mediana NR, OS a 5 anni 92.3% vs 135 mesi, I.C 76-193, OS a 5 anni 65.9% ; $p < 0.001$).

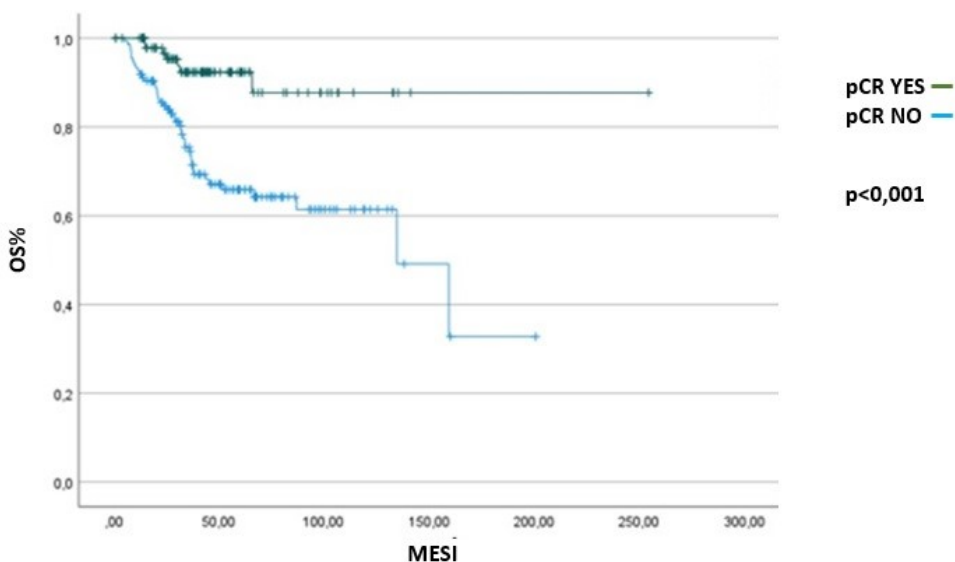


Figura 4: confronto OS tra pazienti che hanno ottenuto pCR e pazienti che non hanno ottenuto pCR

Ponendo il focus sul sottogruppo di pazienti andate incontro a recidiva, andando a confrontare i tempi alla recidiva tra pazienti con evidenza di malattia residua rispetto al sottogruppo con pCR, abbiamo osservato tendenza alla recidiva precoce in entrambi i sottogruppi. In particolare, l'89.7% dei casi con malattia residua e l'88.9% dei casi pCR è andato incontro a recidiva entro 3 anni dalla chirurgia con un tempo mediano alla recidiva rispettivamente di 12 mesi (IR 6.2-25.6) e 13 mesi (IR 9.3-25.1).

Tra le pazienti andate incontro a recidiva di malattia, non abbiamo osservato alcuna differenza in termini di sede di recidiva (loco-regionale vs sistemica) tra pazienti andate incontro a pCR e pazienti con evidenza di malattia residua dopo trattamento neoadiuvante. Tuttavia, ponendo il focus sul sottogruppo di pazienti andate incontro a recidiva a distanza, emerge un'associazione statisticamente significativa tra pCR e recidiva viscerale ($p=0.038$) in quanto tutte le pazienti che hanno raggiunto la pCR e che sono andate incontro a recidiva a distanza, hanno avuto una prima recidiva in sede viscerale (figura 5)

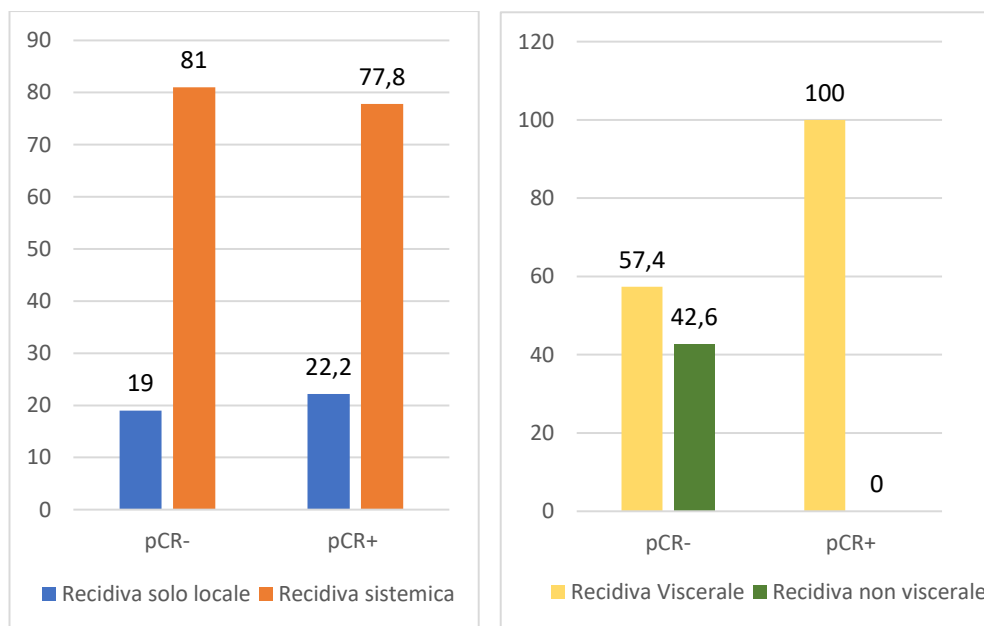


Figura 5: correlazione tra pCR e tipo di recidiva tra le pazienti recidivate (grafico a sx); correlazione tra pCR e sede di recidiva tra le pazienti recidivate a distanza (grafico a dx)

4.4 Focus sulle metastasi cerebrali

L'8,9% (n=21) delle pazienti ha sviluppato metastasi cerebrali, intese sia come prima sede di recidiva sia come recidiva successiva. La distribuzione degli eventi recidiva cerebrale a seconda del tipo di risposta patologica e del trattamento neoadiuvante con o senza carboplatino sono riportati in Figura 6.

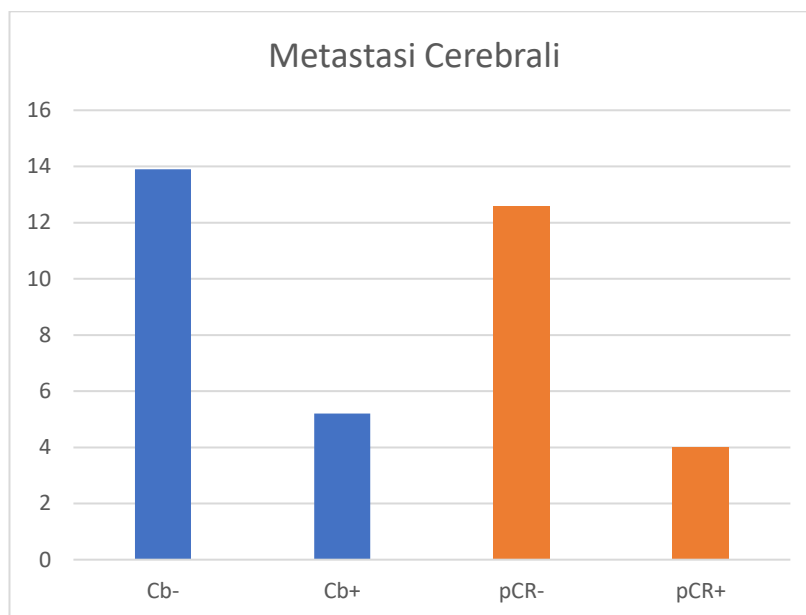


Figura 6: correlazione tra metastasi cerebrali e trattamento con e senza carboplatino e correlazione tra metastasi cerebrali e raggiungimento o meno della pCR

Tra le pazienti con metastasi cerebrali, nell'81% dei casi queste sono insorte entro i primi 3 anni dalla chirurgia con un tempo mediano di insorgenza di 20 mesi. La comparsa di metastasi cerebrali è risultata essere un evento precoce (entro i primi 3 anni dalla chirurgia) indipendentemente dal fatto che le pazienti abbiano ottenuto o meno una pCR (DFS mediana di 16 mesi, IR 9.4-24.8 nei pazienti pCR+ e di 20 mesi, IR 9.6-34.5 nei pazienti pCR-) e che siano state trattate con o senza carboplatino (DFS mediana di 9 mesi, IR 3-17.4 nei pazienti Cb+ e di 25 mesi, IR 18.7-40.2 nei pazienti Cb-).

4.5 Modalità di diagnosi della recidiva e correlazione con sopravvivenza

La diagnosi della recidiva locale è avvenuta mediante mammografia annuale di controllo nel 61.5% delle pazienti e mediante valutazione clinica nel 38.5% delle pazienti.

La diagnosi della prima recidiva a distanza è avvenuta mediante valutazione clinica nel 33.3% delle pazienti e mediante follow-up intensivo (ecografia dell'addome, rx del torace, marcatori tumorali [CEA, CA15-3] e/o e altri esami di imaging) nel 66.7% delle pazienti.

È da sottolineare che, non abbiamo osservato alcuna relazione significativa tra applicazione di un follow-up intensivo e caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti. In particolare, l'applicazione di un follow up intensivo non è risultata essere influenzata dal tipo di risposta patologica dopo trattamento neoadiuvante (pCR vs no-PCR) né dallo stato linfonodale patologico (ypN0 vs ypN+). (Figura 7)

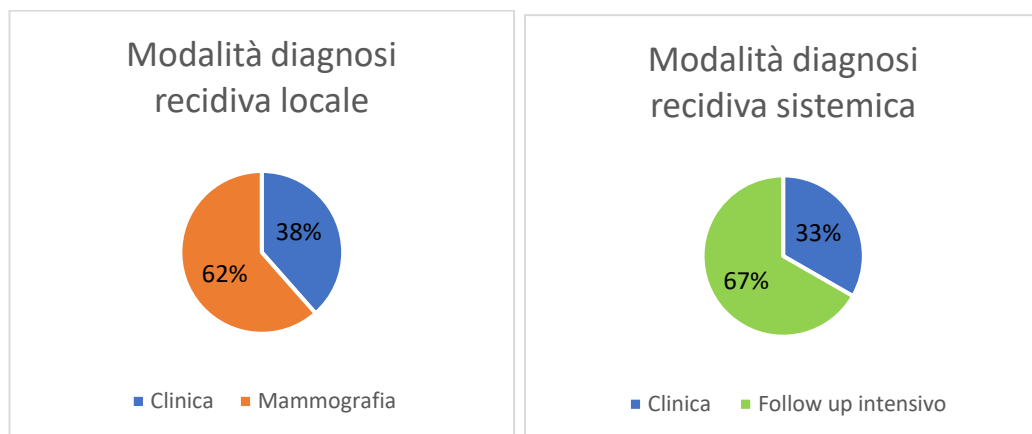


Figura 7: modalità diagnosi recidiva locale e recidiva sistemica

Dall'analisi è emerso che l'applicazione di un follow up intensivo ha anticipato la diagnosi di recidiva di circa 6.9 mesi ma questo dato non è risultato statisticamente significativo .

Nel sottogruppo di pazienti con recidiva a distanza, abbiamo osservato una differenza di significatività borderline in termini di PPS ($p=0.08$) tra applicazione di un follow up "standard" (valutazione clinica) (PPS mediana 4 mesi; I.C 1.4-6.8) e follow up intensivo (PPS mediana 14 mesi; I.C 6-21.2). Non abbiamo invece osservato alcuna differenza

significativa in termini di OS (OS mediana 27 mesi, I.C 21.4-32.7, OS a 5 anni 10.5% vs OS mediana 29 mesi, I.C 20.3-37.5, OS a 5 anni 13.9%; $p=0.8$). (Figure 8 e 9)

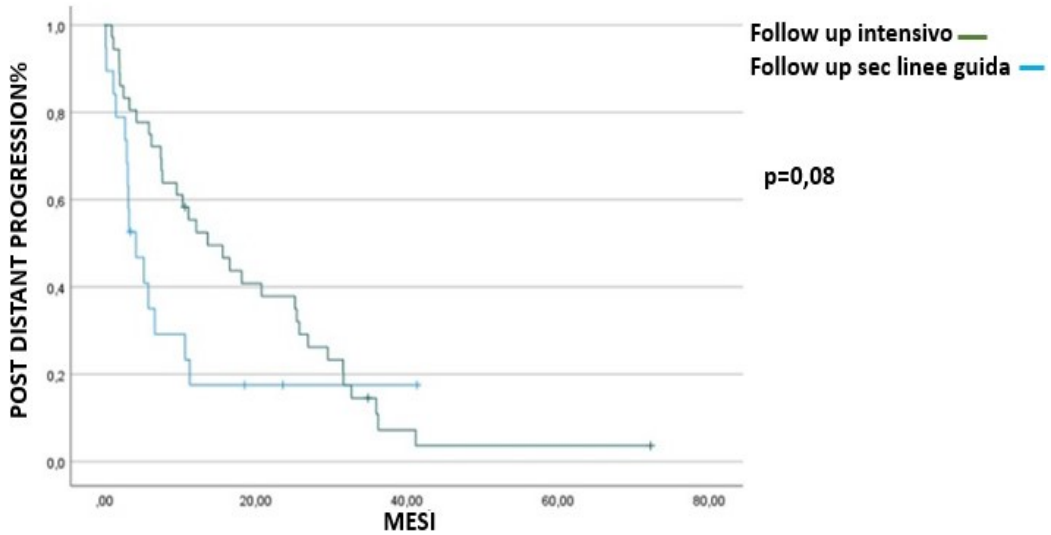


Figura 8: confronto Post Distant Free Progression tra follow up secondo linee guida e follow up intensivo

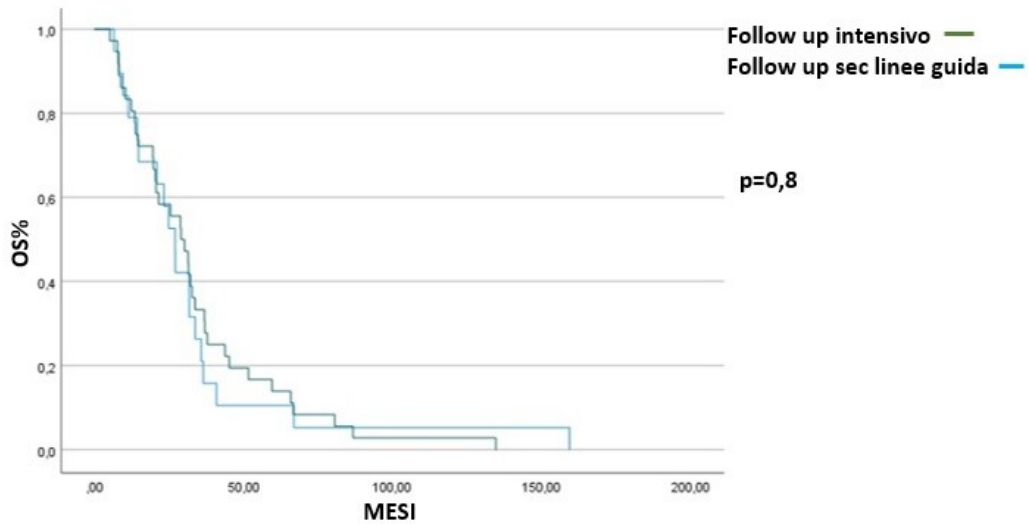


Figura 9: confronto OS tra follow up secondo linee guida e follow up intensivo

5. DISCUSSIONE

Nel nostro studio abbiamo analizzato i pattern di recidiva in una coorte di pazienti affette da carcinoma mammario triplo negativo trattate con chemioterapia neoadiuvante con un follow up mediano di 59.8 mesi.

Nel nostro campione, il timing di insorgenza di recidiva è risultato essere precoce (entro 3 anni dalla chirurgia) nella maggior parte delle pazienti indipendentemente dal tipo di recidiva (locale vs sistemica) e dall'ottenimento o meno di una risposta patologica completa. Questo risultato è in accordo con la letteratura che suggerisce la tendenza dell'istotipo triplo negativo a recidivare precocemente rispetto agli altri istotipi di carcinoma della mammella. [26]

La sede della recidiva, come riportato anche in letteratura, è stata prevalentemente sistemica senza differenze significative tra le pazienti che hanno ottenuto o meno la pCR.[26]

È importante sottolineare come tra le pazienti con prima recidiva loco-regionale isolata, la quasi totalità non ha sviluppato una successiva recidiva distanza. Non sorprende pertanto, che tale fenomeno, si sia tradotto in un impatto significativo sull'OS del tipo di recidiva (recidiva locoregionale isolata vs recidiva a distanza). Questo risultato potrebbe, da un lato essere determinato dal ridotto numero di pazienti con recidiva locale del nostro campione, e dall'altro dal fatto che nel nostro centro è pratica comune trattare le recidive loco-regionali isolate da carcinoma mammario triplo negativo in modo radicale, quando tecnicamente fattibile, sottoponendole a trattamento sistemico successivo ("pseudo-adiuvante"). Tale approccio "aggressivo" di gestione delle recidive loco-regionali isolate al fine di ridurre il rischio di successive recidive a distanza trova supporto nell'ambito dei risultati dello studio CALOR, il quale ha mostrato come la somministrazione di un trattamento chemioterapico adiuvante nelle pazienti con recidiva loco-regionale isolata radicalmente asportata, si associ ad un aumento significativo sia della DFS (HR 0.59; I.C

0.35-0.99; $p=0.046$) sia dell'OS (HR 0.41; I.C 0.19-0.89; $p=0.02$) rispetto alle pazienti non trattate con chemioterapia adiuvante, soprattutto nel sottotipo triplo negativo (DFS 0.32; I.C 0.14-0.73) [36]. È importante comunque sottolineare come, nell'ambito del nostro studio, non sia possibile trarre conclusioni circa il possibile ruolo del trattamento "pseudo-adiuvante" dopo trattamento radicale della recidiva locoregionale isolata in quanto non era disponibile il dato circa i trattamenti eseguiti per recidiva. Tuttavia, tale aspetto, merita senz'altro di essere approfondito in casistiche più ampie, al fine di chiarire l'impatto sulla prognosi del tipo di recidiva e dei trattamenti sistemici.

In accordo con la letteratura, la maggior parte delle recidive sistemiche sono state viscerali (63%) con interessamento epatico, polmonare/pleurico e cerebrale, enfatizzando l'elevato tropismo viscerale del carcinoma mammario triplo-negativo rispetto agli altri sottotipi. [27]

I risultati del nostro studio hanno inoltre confermato il solido ruolo prognostico del raggiungimento della risposta patologica completa dopo trattamento neoadiuvante per tutti gli outcome presi in esame, compresa la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione a distanza e cerebrale [21][22]. Tuttavia, un dato interessante emerso dal presente studio riguarda il sottogruppo di pazienti andate incontro a recidiva a distanza nonostante il raggiungimento della pCR. Abbiamo infatti osservato un maggior tropismo viscerale in questo sottogruppo di pazienti rispetto a pazienti con recidiva a distanza ma non andate incontro a pCR dopo trattamento neoadiuvante. Nonostante questo dato sicuramente richieda di essere confermato in casistiche più ampie e auspicabilmente in studi prospettici, suggerisce la subottimalità della pCR come biomarker surrogato di outcome sottolineando quindi l'importanza di individuare dei biomarkers prognostici alternativi/complementari in grado di colmare tale gap di conoscenza.

Focalizzandoci sulle metastasi cerebrali, anche queste tendono a comparire precocemente nella maggior parte delle pazienti indipendentemente dall'aver ottenuto o meno la pCR ed indipendentemente dall'incorporazione del carboplatino nell'ambito del trattamento neoadiuvante. Tuttavia, come in parte già discusso, abbiamo osservato tassi di

sopravvivenza libera da metastasi cerebrali più favorevoli in pazienti andati incontro a pCR rispetto al sottogruppo con evidenza di malattia residua dopo trattamento neoadiuvante. Avendo osservato nella nostra casistica, consistentemente con i dati di letteratura, un'associazione positiva tra aggiunta di carboplatino al trattamento neoadiuvante e successivo ottenimento della pCR, è plausibile ipotizzare che l'incorporazione di tale agente possa rappresentare uno dei determinanti di tale minor tropismo cerebrale. In questo contesto l'elevata sensibilità delle cellule tumorali ai Sali di platino [37] e la peculiare capacità di questi composti di attraversare la barriera ematoencefalica, suggerite dall'evidenza ad oggi disponibile [38], supportano la nostra osservazione, che appare pertanto meritevole di essere ulteriormente approfondita in studi futuri.

Infine considerando la modalità di diagnosi della recidiva, in tutte le pazienti andate incontro a recidiva locale, la diagnosi è stata effettuata mediante follow up secondo linee guida, confermando l'ormai consolidato ruolo di mammografia annuale e valutazione clinica nell'ambito del follow up di pazienti affette da carcinoma mammario sottoposte a trattamenti ad intento curativo, come endorsed nell'ambito delle linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) sul carcinoma mammario (raccomandazione condizionata a favore della valutazione clinica come parte del programma di follow up del carcinoma mammario operato, con qualità dell'evidenza molto bassa, e raccomandazione clinica forte a favore della mammografia annuale della ghiandola residua e/o controlaterale con qualità dell'evidenza bassa) [29]. Per quanto riguarda invece la diagnosi di recidiva a distanza, essa è avvenuta nella maggior parte dei casi mediante l'applicazione di un follow up intensivo (indagini radiologiche e/o determinazione dei markers tumorali CEA e CA15-3). È da sottolineare che nella nostra casistica, la scelta della tipologia di follow up, non sembra essere stata guidata dalle caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti (in termini di tipo di risposta patologica o carico di malattia linfonodale dopo trattamento neoadiuvante). Andando ad analizzare una possibile correlazione tra tipologia di follow up (secondo linee guida vs intensivo) e sopravvivenza

nelle pazienti con recidiva sistemica, è emerso un impatto sulla PPS di significatività borderline, che tuttavia non si è tradotto in un significativo impatto in termini di OS consistentemente con quanto riportato in letteratura [33]. È infatti ipotizzabile che l'impatto sulla PPS sia stato verosimilmente determinato dall'anticipo diagnostico osservato nel sottogruppo di pazienti per cui è stato applicato un follow up intensivo. Tali dati nel complesso non supportano pertanto l'applicazione sistematica di un follow up intensivo, come per altro endorsato nell'ambito delle linee guida AIOM sul carcinoma mammario, che non raccomandano in questo contesto, in assenza di sospetti clinici individuali o di programmi personalizzati, l'utilizzo di indagini strumentali e la determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA 15.3), che quindi non dovrebbero fare parte delle indagini routinarie di follow up in assenza di sospetto clinico di ripresa di malattia. Appare pertanto fondamentale indirizzare la ricerca futura verso l'investigazione di fattori che possano guidare il clinico nell'identificazione delle pazienti che potrebbero effettivamente beneficiare di una diagnosi precoce di malattia metastatica. In questo contesto, appare meritevole prendere in esame il sottogruppo di pazienti PD-L1 positivo, per il quale la strategia terapeutica di prima linea standard è rappresentata da immunoterapia + chemioterapia. I dati che si stanno progressivamente accumulando sull'utilizzo di strategie immunoterapiche nell'ambito del carcinoma mammario triplo-negativo suggeriscono un beneficio clinico più ampio in pazienti con malattia avanzata trattati in linee terapeutiche precoci rispetto a pazienti pesantemente pretrattati. Tale osservazione appare coerente con l'ipotesi che la progressione metastatica della malattia si associa ad un progressivo sbilanciamento in senso immunosoppressivo del microambiente tumorale, giustificando il razionale di ricorrere all'immunoterapia il più precocemente possibile nella storia naturale della malattia metastatica al fine di massimizzarne il beneficio [39]. In questo contesto quindi, l'anticipo diagnostico mediante follow up intensivo potrebbe permettere di diagnosticare la malattia avanzata quando il carico di malattia è minore, fornendo quindi un substrato più favorevole all'efficacia dell'immunoterapia. Nell'ambito del nostro studio il sottogruppo di pazienti sottoposti a prima linea di trattamento a base di immunoterapia è

fortemente sottodimensionato, precludendo pertanto la possibilità di trarre conclusioni a tal proposito. Tuttavia, tale aspetto è certamente meritevole di essere preso in considerazione in futuro.

6. CONCLUSIONI

Il nostro studio, che ha valutato i pattern di recidiva in una coorte retrospettiva/prospettica di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, ha confermato la tendenza di questo sottotipo di malattia a recidivare precocemente indipendentemente dal raggiungimento o meno della pCR e dal tipo di chemioterapia neoadiuvante; abbiamo inoltre confermato il particolare tropismo viscerale di questo sottotipo di carcinoma mammario. Abbiamo infine confermato il solido ruolo prognostico positivo del raggiungimento della pCR dopo chemioterapia neoadiuvante per tutti gli outcome presi in esame, inclusa la sopravvivenza libera da recidiva a distanza e la sopravvivenza libera da recidiva cerebrale. Infine, abbiamo analizzato la modalità di diagnosi di recidiva, osservando che mentre la diagnosi di recidiva locoregionale avviene tipicamente secondo modalità diagnostiche ritenute standard, rimane oggetto di dibattito la modalità di follow up per la diagnosi di recidiva a distanza, con necessità di chiarire in studi futuri l'impatto del possibile anticipo diagnostico ottenibile mediante l'applicazione di un follow up intensivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3): p.209-249.
2. AIOM, et al. I numeri del cancro in Italia 2020. Brescia : Intermedia Editore, 2020
3. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny.* 2015;14(3): p.196-202.
4. Wang X, Simpson ER, Brown KA. Aromatase overexpression in dysfunctional adipose tissue links obesity to postmenopausal breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153: p.35-44.
5. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010;152(7): p.444-W154.
6. Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020;77(2): p.181-185.
7. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015;8: p.23-31.
8. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6): p.698-707.
9. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist.* 2018;23(5): p. 556-565.
10. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J Clin Oncol.* 2014;32(25): p.2794-2803.
11. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet.* 2017 Jun 17;389(10087): p. 2415-2429.

12. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(3): p. 206-215.
13. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist.* 2016;21(9): p.1050-1062.
14. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1): p.61.
15. Jitariu AA, Cîmpean AM, Ribatti D, Raica M. Triple negative breast cancer: the kiss of death. *Oncotarget.* 2017 Jul 11;8(28): p.46652-46662.
16. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(4): p.2111-2119.
17. Steenbruggen TG, van Ramshorst MS, Kok M, Linn SC, Smorenburg CH, Sonke GS. Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: Established Concepts and Emerging Strategies. *Drugs.* 2017;77(12): p.1313-1336.
18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† [published correction appears in *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1674] [published correction appears in *Ann Oncol.* 2021 Feb;32(2):284]. *Ann Oncol.* 2019;30(8): p. 1194-1220.
19. Li Y, Yang D, Chen P, Yin X, Sun J, Li H, Ren G. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy regimens for triple-negative breast cancer: a network meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2019 Aug 24;11(16): p. 6286-6311
20. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet.* 2019 Mar 9;393(10175):986]. *Lancet.* 2014;384(9938): p. 164-172.
21. Pandey JGP, Balolong-Garcia JC, Cruz-Ordinario MVB, Que FVF. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 2019;19(1): p.1065.

22. Poggio F, Tagliamento M, Ceppi M, et al. Adding a platinum agent to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: the end of the debate. *Ann Oncol.* 2022;33(3): p.347-349.
23. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22): p.2147-2159.
24. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12): p.1623-1649.
25. Nunnery SE, Mayer IA, Balko JM. Triple-Negative Breast Cancer: Breast Tumors With an Identity Crisis. *Cancer J.* 2021;27(1): p.2-7
26. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1): p.61.
27. Wang Z, Wang H, Sun X, et al. A Risk Stratification Model for Predicting Overall Survival and Surgical Benefit in Triple-Negative Breast Cancer Patients With *de novo* Distant Metastasis. *Front Oncol.* 2020;10: p.14.
28. Tseng LM, Hsu NC, Chen SC, et al. Distant metastasis in triple-negative breast cancer. *Neoplasma.* 2013;60(3): p.290-294.
29. AIOM et Al. Linee guida neoplasie della mammella 2021.
30. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Velde CJ. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol.* 2004;22(19): p.4010-4018.
31. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer.* 2007;97(12): p.1632-1641.
32. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. *Breast J.* 2006;12(1): p.2-6.
33. Henry NL, Hayes DF, Ramsey SD, Hortobagyi GN, Barlow WE, Gralow JR. Promoting quality and evidence-based care in early-stage breast cancer follow-up

- [published correction appears in *J Natl Cancer Inst.* 2014 May;106(5):dju126. Henry, Lynn N [corrected to Henry, N Lynn]]. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(4):dju034.
34. Denkert C, Wienert S, Poterie A, et al. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immunoncology biomarker working group. *Mod Pathol.* 2016;29(10): p.1155-1164.
35. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2): p. 93-99.
36. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2): p. 156-163.
37. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007;13(8): p.2329-2334.
38. Boisdron-Celle M, Lebouil A, Allain P, Gamelin E. In process citation [Pharmacokinetic properties of platinum derivatives]. *Bull Cancer.* 2001;88 Spec No:S14-S19.
39. Bianchini G, De Angelis C, Licata L, Gianni L. Treatment landscape of triple-negative breast cancer - expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(2): p.91-113.